

**Aus der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie,
Psychosomatik und Psychotherapie**

der Universität Würzburg

unter Leitung von Prof. Dr. Marcel Romanos

**Assoziationsuntersuchung zu Neuropeptid Y-Polymorphismen bei Kindern und Jugendlichen
mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Stefanie Gernert, geb. Baranski

aus Heidelberg

Würzburg, Mai 2016

Referent: Prof. Dr. T. Renner
Korreferent bzw. Korreferentin: Prof. Dr. T. Haaf
Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 07.11.2017

Die Promovendin ist Ärztin

I. Inhaltsverzeichnis

II	Abbildungsverzeichnis	III
III	Tabellenverzeichnis	IV
IV	Abkürzungsverzeichnis	V
1.	Einleitung	1
1.1	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung	1
1.2	Definition der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung	2
1.3	Diagnostik	3
1.4	Epidemiologie	6
1.5	Ätiologie	7
1.5.1	Umweltfaktoren	7
1.5.2	Neurobiologie	7
1.5.3	Genetik	9
1.6	Komorbiditäten	13
1.7	Therapie	17
2.	Neuropeptid Y als Kandidatengen	20
2.1	Funktion von NPY	20
2.1.1	Energiehaushalt	21
2.1.2	Neuropsychiatrische Erkrankungen	22
2.2	Struktur von NPY	24
3.	NPY und ADHS	26
4.	Schlussfolgerung	28
5.	Zusammenfassung und Zielsetzung	28
6.	Material und Methoden	30
6.1	Material	30
6.1.1	Oligonukleotide	30
6.1.2	Puffer	30
6.1.3	Enzyme	31
6.1.4	Agarosegel	32
6.2.	Arbeitsgeräte	32
6.3	Chemikalien	33
6.4	Methoden	33
6.4.1	Stichprobe	33
6.4.2	SNPs und Haploblocks	34

6.4.3	Die Polymerasekettenreaktion	36
6.4.4	Agarose-Gelelektrophorese	38
6.4.5	Restriktionsenzymverdau	38
6.4.6	Statistische Datenanalyse	40
6.4.6.1	Hardy-Weinberg-Equilibrium	40
6.4.6.2	Chi-Quadrattest	40
6.4.6.3	Varianzanalyse	40
7.	Ergebnisse	42
7.1	Hardy-Weinberg-Equilibrium	42
7.2	Chi-Quadrattest zur Auswertung von Hypothese 1	42
7.3	Varianzanalyse zur Auswertung von Hypothese 2	44
8.	Diskussion	46
9.	Zusammenfassung	55
10.	Quellenverzeichnis	56
11.	Danksagungen	71
12.	Lebenslauf	72

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Reduktion der ADHS-Leitsymptome zwischen dem 6. und 19. Lebensjahr in Prozent	3
Abbildung 2: Mittlere Vererbbarkeit von ADHS in Zwillingsstudien	6
Abbildung 3: Übersicht über Proteine, welche an der Entstehung von ADHS beteiligt sein könnten und deren Funktion in der Synapse	11
Abbildung 4: Duplikation auf Chromosom 7p15.2-15.3 bei einer Multigenerationen-Familie mit ADHS	27
Abbildung 5: Schematischer Aufbau der Genstruktur von NPY mit verwendeten SNPs	34
Abbildung 6: Beispiel für den Haploblock von NPY mit 4 SNPs, von welchen zwei SNPs ausgewählt worden waren	36
Abbildung 7: Beispiel eines 3%igen Agarose-Gels, auf welches durch PCR amplifizierte DNA von Indexkindern aufgetragen wurde	37
Abbildung 8: Fotografie eines 4,5%igen Digest-Gels der Indexkinder mit ADHS	39

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Diagnosekriterien der ADHS nach DSM-5	4
Tabelle 2:	Kandidatengene für die ADHS und deren Assoziation, bzw. der fehlende Nachweis einer Assoziation	12
Tabelle 3:	Rezeptoren von NPY, deren Lokalisation und Funktion	20
Tabelle 4:	PCR-Protokoll	30
Tabelle 5:	Puffer für PCR und Gelelektrophorese	31
Tabelle 6:	Enzyme, Puffer und Produktlänge für den Restriktionsverdau	31
Tabelle 7:	Verwendete Reagenzien für Agarosegele	32
Tabelle 8:	Alphabetische Auflistung verwendeter Arbeitsgeräte	32
Tabelle 9:	Alphabetische Auflistung verwendeter Chemikalien	33
Tabelle 10:	Reaktionsansatz für 25 µl des PCR-Protokollansatzes	37
Tabelle 11:	Reaktionsansatz für den jeweiligen Restriktionsenzymverdau	39
Tabelle 12:	Ergebnisse der Chi-Quadrattests bezüglich des Hardy-Weinberg-Gesetzes	42
Tabelle 13:	Ergebnisse der Chi-Quadrattests bezüglich Hypothese 1	42
Tabelle 14:	Häufigkeitsverteilung der Genotypen bei ADHS und der Kontrollgruppe von NPY P1 bis NPY U3x	43
Tabelle 15:	Mittelwerte und Standardabweichungen der BMI-Perzentilen-Daten für die vier untersuchten SNPs mit und ohne Zusammenfassung von Genotypen	44

IV. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
aCHG	High-resolution array comparative genomic hybridization
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
ADRA2A	Adrenozeptor alpha 2A
ADRA2C	Adrenozeptor alpha 2C
ADX	Adrenalektomie
AgRP	Agouti related peptide
ARC	Nucleus arcuatus
BMI	Body Mass Index
C	Cytosin
CDH-13	Cadherin 13
CHRNA4	Cholinergic receptor, nicotinic, alpha 4
CNVs	Copy number variations
CKK	Cholezystokinin
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
DAT	Dopamintransporter
DBH	Dopamin-beta-Hydroxylase
DNA	Deoxyribonucleic acid
DRD1,DRD2	Dopaminrezeptor D1, D2
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5. Ausgabe
EEG	Elektroenzephalogramm
FBB-ADHS	Fremdbeurteilungsbogen für Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörungen
G	Guanin
GLP-1	Glucagon-like peptide 1
GWAS	Genomweite Assoziationsstudie
HAWIK-IV	Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Kinder
5-HT2A	5-Hydroxytryptamin 2A
HTR1B	5-Hydroxytryptamin (Serotonin) Rezeptor 1B
HTR2A	5-Hydroxytryptamin (Serotonin) Rezeptor 2A
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases, 10. Ausgabe
IQ	Intelligenzquotient
KiTAP	Kinderversion-Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
LD	Linkage disequilibrium
LDX	Lisdexamfetamin-Dimesylat
MAF	Minor allele frequency
MPH	Methylphenidat
NET	Norepinephrin Transporter
NPY	Neuropeptid Y
PCR	Polymerase chain reaction
PFC	Präfrontaler Kortex
PP	Pankreatisches Polypeptid
PYY	Peptid YY
RNA	Ribonucleic acid
SBB-ADHS	Selbstbeurteilungsbogen für Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörungen
SERT	Serotonintransporter
SHR	Spontaneously hyperactive rat
SNAP-25	Synaptosomal-associated protein 25

SNP	Single nucleotide polymorphism
SSRI	Selektive Serotonin reuptake Inhibitoren
T	Thymin
TAE	Tribase Essig EDTA aqua dest.
TPH2	Tryptophan Hydroxylase 2
TRODAT-1	Technetium, [2-[[2-[[[3-(4-chlorophenyl)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1.]oct-2-yl]methyl(2-mercaptoethyl)amino]ethyl]amino]ethane-thiolato(3-)-N2,N2',S2,S2']oxo-[1R-(exo-exo)]
3'UTR	3' untranslatierte Region
VNTR	Variable number tandem repeat
WKY	Wistar-Kyoto-Ratte
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist kein Krankheitsbild der Moderne.

Seit Jahren streiten sich die Forscher darüber, wer der Erstbeschreiber der Erkrankung war. Bereits 1798 publizierte der schottische Arzt Alexander Crichton ein Kapitel über Aufmerksamkeitsstörungen. 1865 veröffentlichte Heinrich Hoffmann sein illustriertes Buch „Der Struwwelpeter“, welches mit dem „Zappel-Philipp“ eine deutliche Beschreibung der Erkrankung enthielt (Barkley & Peters, 2012). 1902 berichtete auch der Kinderarzt George Still von Kindern, die „bei normaler Intelligenz unter einem Fehlen moralischer Kontrolle und einem Defizit der gewollten Hemmung“ litten (Still, 2006).

Laut neuesten Quellen aber findet sich die bisher älteste Beschreibung der ADHS in einem Medizinbuch von 1775, geschrieben von dem deutschen Arzt Melchior Adam Weikard, welcher 1763 sein Medizinstudium an der Universität Würzburg beendet hatte und im Verlaufe seiner Karriere Leibarzt des Bischofs in Mainz und von Katharina II. in St. Petersburg wurde (Barkley & Peters, 2012). In Weikards Werk „Der philosophische Arzt“ wird die ADHS im Kapitel „Mangel der Aufmerksamkeit, Zerstreuung – *Attentio volubilis*“ wie folgt beschrieben: „Wer am leichtesten durch einen Ton, einen verworrenen oder unvermuteten Lärm in seinem Nachdenken unterbrochen wird, und seinen Gegenstand aus dem Gesichte verliert, der hat am wenigsten Aufmerksamkeit; er wird gemeinlich unachtsam, leichtsinnig, flüchtig und ausschweifend geheißen.“ (Weikard, 1799). Wie Still und Crichton glaubte Weikard nicht, dass der Erkrankung ein soziales Problem oder ein Mangel an Erziehung zu Grunde läge (Barkley & Peters, 2012). Er suchte die Ursache der Unaufmerksamkeit vielmehr auf neurologischer Ebene. Seien die „Fasern zu weich und beweglich“, dann würde „jeder sinnliche Nerv und (jede) Hirnfaser zu geschwind erschüttert, und die Quelle der Zerstreuung“ (Weikard, 1799). Als Heilart schlägt Weikard, wie auch heute in der Therapie der ADHS angewandt, wenn auch auf eine deutlich andere Art und Weise, eine Mischung aus Psychotherapie und Arzneimitteln vor. Man solle „den Unaufmerksamen von dem Geräusche anderer Gegenstände (entfernen); man halte ihn einsam im Dunkeln, wenn er zu lebhaft ist. Übrigens überhäufe man den Jüngling nicht mit Mannigfaltigkeit der Gegenstände: *Pluribus intentus minor est ad singula sensus*“. Man solle dem Patienten des Weiteren helfen, sich auf einen Gegenstand zu konzentrieren und ihm diese Notwendigkeit auch, auf interessante Weise, verständlich machen (Weikard, 1799). Die zu agilen Fasern sollten durch kalte Bäder, Abrei-

ben des Körpers, Mineralwasser, Stahlpulver und Chinabaumrinde fixiert werden (Barkley & Peters, 2012). Heute wird bei der ADHS in der Regel eine multimodale Therapie aus verschiedenen Elementen angewandt. Dazu gehören neben der Psychoedukation sowohl des Kindes wie auch der Bezugspersonen, die Psychotherapie, bestehend aus Verhaltenstherapie und psychosozialen Maßnahmen und die Pharmakotherapie, wobei diese nicht in jedem Falle notwendig ist (Bundesärztekammer, 2005)

1.2 Definition der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung

Unter der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung wird eine Erkrankung verstanden, welche die drei Hauptsymptome Unaufmerksamkeit, Impulsivität und Hyperaktivität in einem altersentsprechend abnormen Ausmaße aufweist (Biederman, 2005), wobei diese Symptome konstant in zwei unterschiedlichen Lebensbereichen, beispielsweise der Schule und dem familiären Umfeld, auftreten müssen.

Die Diagnose der psychiatrischen Erkrankung wird klinisch, basierend auf den Kriterien der „International Statistical Classification of Diseases“ (ICD-10) bzw. des „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ (DSM-5), gestellt. Beide Klassifikationen definieren die ADHS anhand der oben genannten Symptomtrias. Es ist zu erwähnen, dass nicht alle Leitsymptome in gleichem Maße auftreten müssen. Darum wurde die Erkrankung im DSM-5 in drei Subtypen untergliedert: In den kombinierten Typ, den vorwiegend hyperaktiv-/impulsiven Typ und den vorwiegend unaufmerksamen Typ. Zu den Kriterien verweise ich auf das Kapitel Diagnostik.

Die typischen Symptome der Erkrankung persistieren zu einem hohen prozentualen Anteil bis ins Erwachsenenalter, wobei sich die Ausprägung dieser während der Jugendzeit verändert. Dabei wurde beobachtet, dass vor allem die offensichtlicheren Symptome Hyperaktivität und Impulsivität im Laufe des Lebens rückläufig sind, wohingegen bei der Unaufmerksamkeit ein wesentlich geringerer Rückgang zu verzeichnen ist (Biederman, 2005; Brassett-Harknett & Butler, 2007). Eine beispielhafte Auswertung hierzu ist in Abbildung 1 dargestellt (Wilens, Biederman, & Spencer, 2002).

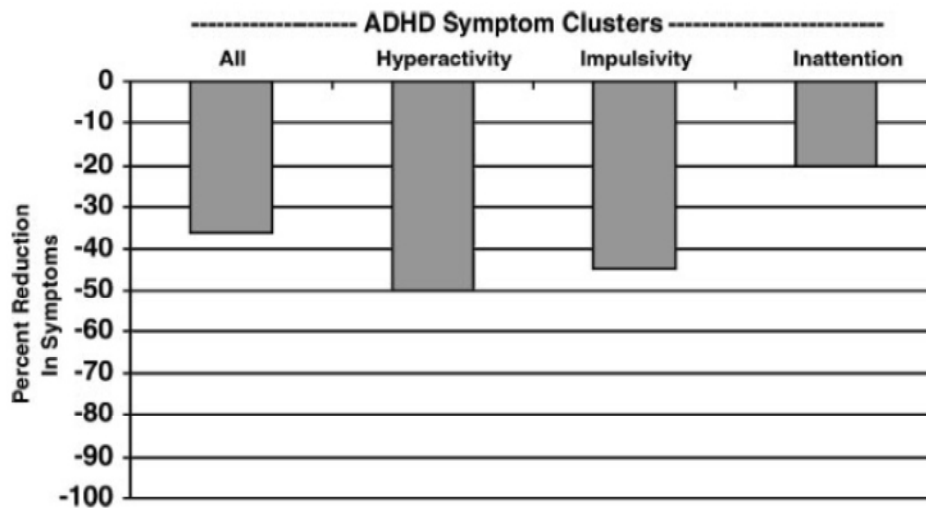


Abbildung 1: Reduktion der ADHS-Leitsymptome zwischen dem 6. und 19. Lebensjahr in Prozent (Wilens et al., 2002)

Über die gesamte Lebensspanne hinweg kann die ADHS zu sozialen, gesundheitlichen und ökonomischen Problemen führen. So besteht bei Betroffenen ein erhöhtes Risiko einer unzureichenden schulischen und beruflichen Qualifikation trotz normaler kognitiver und intellektueller Fähigkeiten. Sie haben ein vermindertes Durchschnittseinkommen und sind häufiger von Arbeitslosigkeit betroffen (Ebejer et al., 2012). Auch im Umgang mit Familie und Partnerschaft und im sozialen Umfeld manifestieren sich Dysfunktionen (Renner, Gerlach, et al., 2008). Die Impulsivität, gepaart mit der Unaufmerksamkeit, prädisponiert für Unfälle und situationsabhängig unpassendes Verhalten (Biederman, 2005), und gerade im Jugend- und Erwachsenenalter zeigte sich, dass auch die Kriminalität besonders bei männlichen Patienten ein Normalmaß übersteigt (Rasmussen & Gillberg, 2000).

1.3 Diagnostik

Die Diagnostik einer ADHS erfolgt multiaxial. Differentialdiagnostisch müssen weitere Ursachen im Sinne von anderen psychischen oder organischen Erkrankungen ausgeschlossen werden, bevor die Diagnose gestellt wird. Zur Diagnosestellung werden die Diagnosekriterien nach ICD-10 und DSM-5 verwendet. Diese werden unter anderem mit Hilfe von speziellen Fragebögen wie dem Fremdbeurteilungsbogen für Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (FBB-ADHS) und dem Selbstbeurteilungsbogen für Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (SBB-ADHS) und weiteren Testverfahren erhoben. Darüber hinaus sind testpsychologische Untersuchungen wie der Hamburg-Wechsler-

Intelligenztest für Kinder (HAWIK-IV) empfehlenswert. Zudem werden in neuropsychologischen Testverfahren die bei der ADHS oft gestörten Exekutivfunktionen überprüft. Hierzu kann beispielsweise die Kinderversion der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (KiTAP) verwendet werden. Zum Ausschluss einer organischen Ursache gehört neben Laboruntersuchungen unter anderem die körperliche Untersuchung, sowie unter bestimmten Umständen eine Untersuchung mittels Elektroenzephalogramm (EEG). Darüber hinaus können bildgebende Verfahren zum Ausschluss einer strukturellen Hirnerkrankung zum Tragen kommen (G. Schulte-Körne, 2008).

Die Diagnosestellung erfolgt klinisch nach den Diagnosekriterien zweier sehr ähnlicher Klassifikationsschemata des DSM-5 bzw. der ICD-10. Die ICD-10 ist eine Klassifikation, die sämtliche Erkrankungen erfasst, wobei das DSM-5 sich ausschließlich mit psychischen Erkrankungen befasst. Das DSM-5 unterteilt die ADHS darüber hinaus in drei Subtypen, den kombinierten Typ, den vorwiegend hyperaktiv-/impulsiven Typ und den vorwiegend unaufmerksamen Typ.

Beim DSM-5 wird ein Symptombeginn vor dem 12. Lebensjahr, in der ICD-10 vor dem 7. Lebensjahr als Diagnosekriterium genutzt.

Tabelle 1: Diagnosekriterien der ADHS nach DSM-5 (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition. American psychiatric association 2013 Seite 59f.*)

Diagnosekriterien der ADHS nach DSM-5:

Sechs (oder mehr) der folgenden Symptome der Unaufmerksamkeit persistierten während der letzten sechs Monate in einem mit dem Entwicklungsstand des Kindes nicht zu vereinbarenden und unangemessenen Ausmaß und beeinflussten direkt die soziale und berufliche/schulische Leistung:

Unaufmerksamkeit: Patienten...

1. sind häufig unaufmerksam gegenüber Details oder machen Sorgfältigkeitsfehler bei den Schularbeiten und sonstigen Arbeiten und Aktivitäten.
2. sind häufig nicht in der Lage, die Aufmerksamkeit bei Aufgaben und beim Spielen aufrechtzuerhalten.
3. hören häufig scheinbar nicht, was ihnen gesagt wird.
4. können oft Erklärungen nicht folgen oder ihre Schularbeiten, Aufgaben oder Pflichten am Arbeitsplatz nicht erfüllen.
5. sind häufig beeinträchtigt, Aufgaben und Aktivitäten zu organisieren.

Fortsetzung Tabelle 1: Diagnosekriterien der ADHS nach DSM-5 (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition. American psychiatric association 2013 Seite 59f.*)

6. vermeiden ungeliebte Arbeiten, wie Hausaufgaben, die häufig Durchhaltevermögen erfordern.
7. verlieren häufig Gegenstände, die für bestimmte Aufgaben nötig sind.
8. werden häufig von externen Stimuli abgelenkt.
9. sind im Verlauf der alltäglichen Aktivitäten oft vergesslich.

Sechs (oder mehr) der folgenden Symptome der Hyperaktivität und Impulsivität persistierten während der letzten sechs Monate in einem mit dem Entwicklungsstand des Kindes nicht zu vereinbarenden und unangemessenen Ausmaß:

Hyperaktivität/Impulsivität: Patienten...

1. fuchteln häufig mit Händen und Füßen oder winden sich auf dem Sitz.
2. verlassen ihren Platz im Klassenraum oder anderen Situationen, in denen Sitzen bleiben erwartet wird.
3. laufen häufig herum oder klettern exzessiv in Situationen, in denen dies unpassend ist (bei Jugendlichen und Erwachsenen entspricht dies oft nur einem Unruhegefühl).
4. sind häufig unnötig laut beim Spielen oder haben Schwierigkeiten bei leisen Freizeitbeschäftigungen.
5. zeigen ein anhaltendes Muster exzessiver motorischer Aktivitäten, die durch den sozialen Kontext oder Verbote nicht durchgreifend beeinflussbar sind.
6. reden häufig exzessiv.
7. platzen häufig mit Antworten heraus, bevor die Frage beendet ist.
8. können häufig nicht in einer Reihe warten oder abwarten bis sie beim Spielen oder in anderen Gruppensituationen an die Reihe kommen.
9. unterbrechen und stören andere häufig.

Für die Diagnose **nach DSM-5** ist außerdem **unerlässlich**, dass...

1. einige Symptome bereits vor dem 12. Lebensjahr auftreten.
2. diese Symptome in mindestens zwei Lebenssituationen, z.B. in der Schule und zu Hause, auftreten.
3. eine klare Evidenz für die klinische Beeinträchtigung in sozialen, lernleistungs- oder beruflichen Bereichen vorhanden ist.
4. die Störung nicht ausschließlich im Rahmen einer tiefgreifenden Entwicklungsstörung, Schizophrenie oder anderen psychotischen Störung auftritt.

1.4 Epidemiologie

Die ADHS ist weltweit eine der häufigsten psychiatrischen Erkrankungen des Kindesalters. Epidemiologischen Studien zufolge betrifft diese Erkrankung 6-10% der Kinder und 4% der Erwachsenen (Faraone & Mick, 2010; Taurines et al., 2010), was ihre hohe lebenslange Persistenz belegt. In Familien- und Zwillingsstudien konnte gezeigt werden, dass die ADHS im Kindesalter eine Heritabilität von 60-70% aufweist (Faraone & Mick, 2010), wobei sich im Zuge von Adoptionsstudien herausstellte, dass nur bei biologischen Verwandten eines Patienten eine erhöhte Rate von ADHS innerhalb der Familie zu finden ist (Sprich, Biederman, Crawford, Mundy, & Faraone, 2000), was die ätiologische Annahme einer genetischen Komponente unterstützt. Dabei wird nicht ausschließlich der gleiche Subtyp von ADHS innerhalb einer Familie durchgehend weitervererbt. So ist beispielsweise bei monozygoten Zwillingen, welche beide von der Erkrankung betroffen sind, nicht vorhersagbar, an welchem ADHS-Typ das jeweils zweite Geschwisterkind leidet (Heiser et al., 2004).

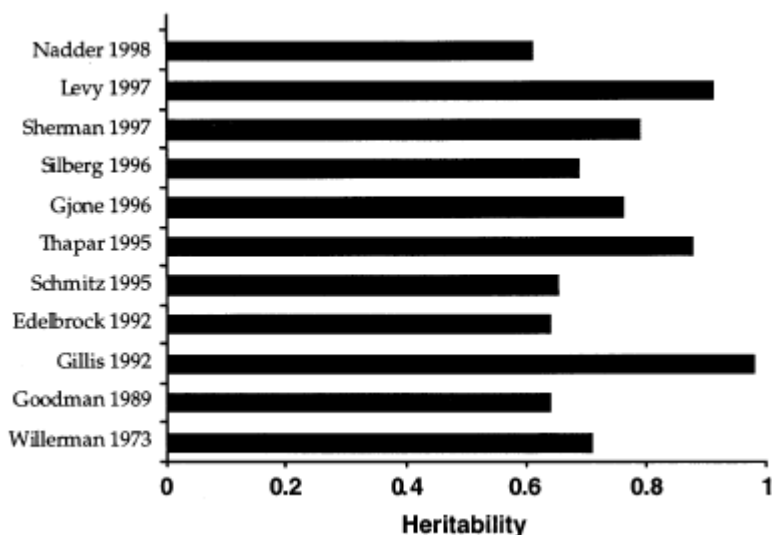


Abb. 2: Mittlere Vererbbarkeit von ADHS in Zwillingsstudien. Ein Wert von 1 bedeutet, dass bei allen Zwillingspaaren der Kohorte bei beiden Zwillingen ADHS diagnostiziert wurde (Faraone & Biederman, 1998).

1.5 Ätiologie

Bis heute ist die Ätiologie der ADHS noch nicht vollständig verstanden.

Obwohl die meisten Studien von einer insgesamt größeren Beeinflussung der Erkrankung durch genetische Faktoren ausgehen, wird eine multifaktorielle Genese angenommen (Renner, Gerlach, et al., 2008).

1.5.1 Umweltfaktoren

Auch Umweltfaktoren können das Risiko an einer ADHS zu erkranken erhöhen. Beispielsweise prädisponieren mütterlicher Nikotinkonsum während der Schwangerschaft (Han et al., 2015; Milberger, Biederman, Faraone, Chen, & Jones, 1996; Skoglund, Chen, D'Onofrio, Lichtenstein, & Larsson, 2014), Alkoholkonsum während der Schwangerschaft (Han et al., 2015), Bleivergiftungen (Braun, Kahn, Froehlich, Auinger, & Lanphear, 2006), Frühgeburt, ein niedriges Geburtsgewicht (Linnet et al., 2006) und traumatische Schäden des Gehirns (Max et al., 2002; Max et al., 1998) für die Entstehung einer ADHS.

Frühgeborene, die zwischen der 34. und 36. Schwangerschaftswoche zur Welt kommen, zeigen ein Risiko von 70%, Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 2500g sogar ein Risiko von bis zu 90%, eine ADHS zu entwickeln (Linnet et al., 2006).

1.5.2 Neurobiologie

In den letzten Jahren rückten die neurobiologischen Hintergründe der ADHS stark in das Interesse der Forschung. Es konnte gezeigt werden, dass bei Patienten eine teilweise Hirnvolumenreduktion vorliegt (Bush, 2011; Castellanos et al., 2002; Faraone & Biederman, 1998; Krain & Castellanos, 2006), wobei vor allem einige Schlüsselregionen wie der präfrontale Kortex (PFC), das Cerebellum und subkortikale Strukturen, darunter die Basalganglien, betroffen sind (Biederman, 2005). In einer Studie von Castellanos und Kollegen zeigte sich ein um 3,2% verkleinertes Gesamthirnvolumen und ein um 3,5% verkleinertes Kleinhirnvolumen, wobei die weiße Substanz in höherem Maße von der Reduktion betroffen ist (Castellanos et al., 2002). Neuroimagingstudien haben eine verminderte Aktivität verschiedener Hirnregionen gezeigt, im Speziellen des Cingulo-frontal-parietalen-Netzwerkes. Der cinguläre Kortex spielt eine wichtige Rolle im Rahmen von Aufmerksamkeit, kognitiven Prozessen, Zielermittlung, Fehlerdetektion und Motivation (Bush, 2011). Der PFC ist unter anderem zuständig für die Aufrechterhaltung der Exekutivfunktionen. Hierzu gehören die

Regulierung und Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit, die Impulskontrolle, Organisation, Planung und Verhaltenshemmung. Der PFC ist auch zuständig für das Arbeitsgedächtnis und die Vigilanz (Arnsten & Li, 2005; Bush, 2011). Diese Funktionen sind bei Patienten mit ADHS geschwächt. Bildgebende Studien zeigen eine Größenreduktion des PFC bei verminderter Durchblutung (Arnsten & Li, 2005).

Einige ADHS-Risikogene beeinflussen biologische Prozesse, welche an der Erkennung neuronaler Strukturen, der Interaktion und Leitung von Axonen und Initiierung dendritischer Verzweigungen, insbesondere während der Entwicklung, beteiligt sind. Zu dieser Gruppe gehören unter anderem Zelladhäsionsmoleküle wie die Gruppe der Cadherine (CDH). Insbesondere das Cadherin 13 (CDH13) wird in Hirnregionen exprimiert, welche im Rahmen der ADHS eine Größenreduktion zeigen und welche in Prozesse wie Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen involviert sind. Im sich entwickelnden Gehirn dient CDH13 als Wegfinder bei der neuronalen Entwicklung. Wenn die neuronalen Verbindungen etabliert sind könnte es weiterhin relevant sein für die Erhaltung von Synapsen und deren Plastizität (Rivero et al., 2013).

Individuen mit ADHS zeigen Verhaltens- und Leistungsfluktuationen und eine große intra-individuelle Variabilität bei Reaktions- und Antwortzeiten. Sie reagieren oft langsamer und weniger akkurat, als ihre Altersgenossen. Russel und Kollegen stellten daraufhin die Hypothese auf, dass die Funktion der Astrozyten bei der ADHS gestört ist, vor allem hinsichtlich der Versorgung mit Lactat. Diese astrozytäre Energieinsuffizienz hat Auswirkungen auf die Entwicklung und Leistung. Demnach wird angenommen, dass schnell feuernde Neurone insuffizient mit ATP versorgt werden, was sich innerhalb von Millisekunden manifestiert und auf der anderen Seite, durch Lactatmangel, die Myelinisierung durch Oligodendrozyten gestört ist, was sich erst nach Monaten bis Jahren zeigt (Russell et al., 2006).

Die Annahme, die ADHS würde vor allem durch eine Dysregulation monoaminergere Signalwege entstehen, basiert auf der Beobachtung der Wirkmechanismen gängiger, therapeutisch wirksamer Substanzen, welche die Verfügbarkeit der monoaminergen Neurotransmitter im zentralen Nervensystem erhöhen (Renner, Gerlach, et al., 2008). So hemmt Methylphenidat (MPH) die Wiederaufnahme von Dopamin und Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt, sodass deren Konzentration ansteigt (Biederman, 2005). Der erfolgreiche klinische Einsatz von Stimulanzien und mehrere Tiermodelle unterstützen die Annahme eines Missverhältnisses zwischen Dopamin und Noradrenalin bei der Erkrankungsentstehung (Faraone & Biederman, 1998; Malone, Kershner, & Swanson, 1994; Russell, Sagvolden, & Johansen, 2005). Arnsten beschreibt in einem dieser Modelle eine Veränderung der Monoamine Dopamin und Noradrenalin im PFC, der wie weiter oben beschrieben, maßgebliche Verände-

rungen bei der ADHS aufweist. Im Modell der spontan hyperaktiven Ratte (spontaneously hyperactive rat; SHR) wurde von Russel und Kollegen festgestellt, dass verschiedene Sequenzvarianten des Gens für den Dopamintransporter (*DAT*) die Wiederaufnahme und -verwertung von Dopamin beeinflussen. Eine Hochregulation von *DAT* führt zu vermehrtem Reuptake und senkt somit den Metabolismus des Monoamins. Obwohl die Dopaminkonzentrationen im synaptischen Spalt bei der SHR und ihrer Kontrollgruppe, der Wistar- Kyoto Ratte (WKY), gleich hoch sind, zeigte sich, dass bei der SHR die Dopaminaufnahme, -speicherung und der -metabolismus wegen erhöhter Expression von *DAT* gestört sind. Ein weiteres Modell, die Coloboma-Maus, unterstützt die Theorie des hypofunktionellen Dopaminsystems. Diese Maus verfügt über eine Deletionsmutation im *SNAP-25*-Gen, was zu einer um 50% reduzierten Expression des Proteins führt (Bruno et al., 2007). *SNAP-25* wird an der Präsynapse zur Ausschüttung von Neurotransmittern, unter anderem Dopamin und Noradrenalin, benötigt. Die Mäuse zeigen eine vermehrte Impulsivität und Hyperaktivität, welche durch die Gabe von D-Amphetamin, nicht jedoch durch MPH, behoben werden kann, da D-Amphetamin nicht nur die Transporter des monoaminergen Systems, sondern auch die Ausschüttung von Neurotransmittern fördert (Russell, 2007). In einem anderen Tiermodell, der *DAT*-Knockout-Maus, wurde gezeigt, dass die genetisch veränderten Tiere ADHS-ähnliche Symptome wie Hyperaktivität, Probleme beim Lernen und den Gedächtnisfunktionen aufweisen. In diesem Modell der erhöhten Dopaminkonzentration wird davon ausgegangen, dass die Symptomatik aufgrund einer Beeinträchtigung im serotonineren System zu Stande kommt, da die Verabreichung eines 5-HT_{2A}-Agonisten die Verhaltensdefizite der Knockout-Maus rückgängig macht (Russell et al., 2005; Smoller et al., 2006). Trotz der erhöhten Verfügbarkeit von Dopamin scheint das System selbst hypofunktionell, da die phasische Dopaminausschüttung reflektorisch erniedrigt ist (Russell et al., 2005).

1.5.3 Genetik

Wegen der hohen Heritabilität, welche in Zwillingsstudien gezeigt werden konnte, geht man davon aus, dass genetische Faktoren eine große Rolle in der Ätiologie der ADHS spielen (Bobb et al., 2005). Da aufgrund von neurobiologischen Studien, Tiermodellen und pharmakologischen Beobachtungen angenommen wird, dass in die Entstehung der ADHS vor allem die monoaminergen Systeme Dopamin, Noradrenalin und Serotonin involviert sind, wurden Analysen verschiedener Kandidatengene dieser Systeme durchgeführt. Dabei konnte eine Assoziation einiger der Gene mit ADHS gezeigt werden (Thapar, O'Donovan, & Owen,

2005). Die assoziierten Gene codieren für Katecholamin- oder andere Neurotransmitter-Pathways (K. Brookes et al., 2006). Obwohl einige der Kandidatengene an der Genese der Erkrankung beteiligt scheinen, ist deren direkte Wirkung auf die ADHS nur sehr gering. Erst das Zusammenwirken mehrerer genetischer Auslöser auf verschiedenen, hintereinander geschalteten Ebenen führt vermutlich zur Entstehung der Erkrankung (Franke, Neale, & Faraone, 2009). Da das Augenmerk der bisherigen Forschung vorwiegend auf dem dopaminergen System lag, wurden die Gene des Dopamintransporters und des Dopaminrezeptors *DRD4* besonders häufig untersucht. Auf der Suche nach Suszeptibilitätsloci für die Erkrankung wurden in den letzten Jahren mehrere genomweite Scans durchgeführt. Hierbei fiel mehrfach ein Genort auf Chromosom 5 auf, welcher in der Nähe des Genes liegt, das für den Dopamin-Transporter codiert.

(K. Brookes et al., 2006; Hebebrand et al., 2006; Ogdie et al., 2003). Das *DAT*-Gen liegt auf Chromosom 5p15.3, überspannt 52000bp, besitzt 15 Exons und codiert für 620 Aminosäuren (Friedel et al., 2007). Durch Untersuchung verschiedener Einzelnukleotid-Polymorphismen (*single nucleotide polymorphisms*; SNPs) konnte in mehreren Studien die Assoziation von Veränderungen des *DAT*-Gens und ADHS nachgewiesen werden (Barr et al., 2001; Hawi et al., 2003; Waldman et al., 1998). Die am häufigsten untersuchte Veränderung des *DAT*-Gens stellt ein 480 bp langer *variable number tandem repeat* (VNTR) in der 3'untranslatierten Region (3'UTR) dar, wobei meist von einer Assoziation des 10-repeat-Allels mit der ADHS ausgegangen wurde (Thapar et al., 2005). Der Transporter, welcher zuständig für die Wiederaufnahme von Dopamin und Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt ist, wurde, wie bereits oben beschrieben, in dem Tiermodell der *DAT*-Knockout Maus untersucht.

Das zweite sehr häufig untersuchte Protein eines Dopamin-Pathways ist der Rezeptor *DRD4*, dessen Gen zu einem der variabelsten Gene des menschlichen Körpers gehört. Es befindet sich auf Chromosom 11p15.6 und beinhaltet einen VNTR-Polymorphismus von 48bp-Wiederholungen in Exon 3 (D. Li, Sham, Owen, & He, 2006). In psychiatrischen Tests (Matching Familiar Figures Test) konnte gezeigt werden, dass Kinder, die über das 7-repeat-Allel verfügen, weniger akkurat und impulsiver antworten als ihre Kontrollgruppe (Langley et al., 2004). Zudem konnte eine längere Persistenz der Symptome der ADHS bei Trägern des 7-repeat-Allels gemessen werden (El-Faddagh, Laucht, Maras, Vohringer, & Schmidt, 2004). Das 4-repeat-Allel hingegen scheint einen protektiven Effekt zu besitzen, da es in der Normalbevölkerung bei 67 % vorkommt (Kebir, Tabbane, Sengupta, & Joobar, 2009; D. Li et al., 2006). Neben dem dopaminergen System scheinen jedoch auch viele andere Systeme in die Entstehung der Erkrankung involviert. So fanden sich genetische Veränderungen in Rezep-

toren und Transportern des noradrenergen und serotonergen Systems, jedoch auch in solchen, die auf andere Art in die Ausschüttung oder Wiederaufnahme der Monoamine an der Synapse verwickelt sind. Eine Übersicht über weitere involvierte Proteine gibt Tabelle 1.

Dennoch sind die Ergebnisse der Forschung nicht einheitlich. Bisher konnte kein Gen identifiziert werden, welches sicher zur Entwicklung der Erkrankung führt. Viele Kandidatengene sind aus theoretischer neurobiologischer Perspektive in die Genese der Erkrankung involviert, doch sind die Daten bisher noch relativ spärlich und unstimmig (Faraone & Mick, 2010). Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse können durch die unterschiedlichen Methoden, durch Gen \times Gen- oder Gen \times Umwelt-Interaktionen oder durch die verschiedenen Auswahlkriterien der Patientenkollektive (Alter, Geschlecht, Ethnie, Gewicht usw.) entstehen (Banaschewski, Becker, Scherag, Franke, & Coghill, 2010).

Auch wenn ADHS-Risikogene in der Population nur kleine Effekte zeigen, ist deren Identifikation dennoch von Bedeutung, denn ein Verstehen ihrer Funktion in den Pathways, von denen sie ein Teil sind, könnte einen Fortschritt in Diagnose, Prävention und Behandlung der Erkrankung bedeuten (Banaschewski et al., 2010).

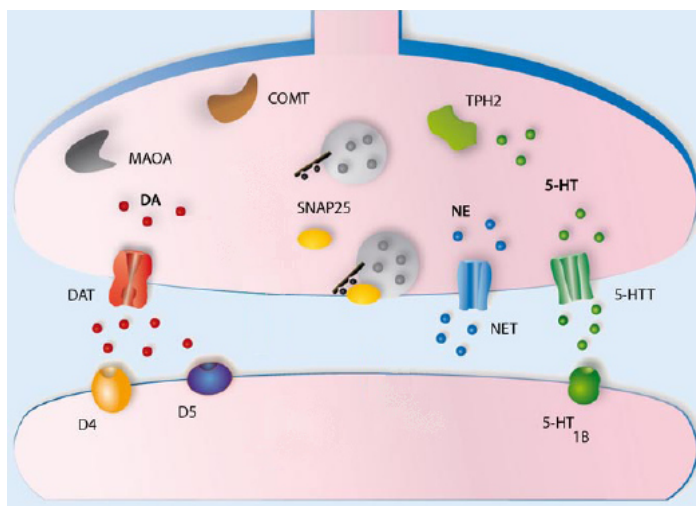


Abb.3 : Übersicht über Proteine, welche an der Entstehung von ADHS beteiligt sein könnten und deren Funktion in der Synapse. Modifiziert nach Renner et al., 2008.

Tab. 2: Kandidatengene für die ADHS und deren Assoziation bzw. der fehlende Nachweis einer Assoziation

	Assoziation vorhanden	Assoziation nicht nachgewiesen
DOPAMIN		
<i>DAT</i>	(Barr et al., 2001) (K. Brookes et al., 2006) (Friedel et al., 2007) (Hawi et al., 2003) (Krause, Dresel, Krause, la Fougere, & Ackenheil, 2003) (Waldman et al., 1998)	(Cheuk, Li, & Wong, 2006) (D. Li et al., 2006) (Purper-Ouakil et al., 2005) (Roman et al., 2001) (Smith et al., 2003)
<i>DRD1</i>	(Bobb et al., 2005) (Clifford et al., 1998) (Mill et al., 2005)	(Kent et al., 2002)
<i>DRD2</i>		(Kim et al., 2006) (Kent et al., 2002) (Todd & Lobos, 2002)
<i>DRD3</i>	(Muglia, Jain, & Kennedy, 2002)	(Kent et al., 2002) (Payton et al., 2001)
<i>DRD4</i>	(K. Brookes et al., 2006) (El-Faddagh et al., 2004) (Faraone et al., 1999) (Langley et al., 2004) (D. Li et al., 2006) (Purper-Ouakil et al., 2005)	(K. J. Brookes et al., 2005) (Payton et al., 2001) (Roman et al., 2001) (Smith et al., 2003) (Todd et al., 2001)
<i>DRD5</i>	(D. Li et al., 2006) (Comings et al., 2000) (Hawi et al., 2003) (Mill et al., 2005)	(Payton et al., 2001)
<i>DBH</i>	(Comings et al., 1999) (Comings et al., 2000) (Smith et al., 2003)	(Hawi et al., 2003) (Payton et al., 2001)
NORADRENALIN		
<i>ADRA2A</i>	(Comings et al., 1999) (Comings et al., 2000)	(Barr et al., 2002) (Bobb et al., 2005) (Roman et al., 2003)
<i>ADRA2C</i>	(Comings et al., 1999) (Comings et al., 2000)	(Barr et al., 2002)

Fortsetzung Tab. 2: Kandidatengene für die ADHS und deren Assoziation bzw. der fehlende Nachweis einer Assoziation

<i>NET</i>	(Bobb et al., 2005) (Comings et al., 2000)	(Barr et al., 2002) (De Luca, Muglia, Jain, & Kennedy, 2004) (McEvoy, Hawi, Fitzgerald, & Gill, 2002) (Renner et al., 2011)
SEROTONIN		
<i>HTR1B</i>	(Comings et al., 2000) (Hawi et al., 2002) (Quist et al., 2003)	(D. Li et al., 2006) (Mill et al., 2005) (Smoller et al., 2006)
<i>HTR2A</i>	(Quist et al., 2003)	(Hawi et al., 2002)
<i>SERT</i>	(Curran, Purcell, Craig, Asherson, & Sham, 2005) (Kent et al., 2002)	(Wigg et al., 2006)
<i>TPH2</i>	(K. Brookes et al., 2006) (Sheehan et al., 2005) (Walitza et al., 2005)	(Sheehan, Hawi, Gill, & Kent, 2007)
ANDERE		
<i>CHRNA4</i>	(Todd, Lobos, Sun, & Neuman, 2003)	(Kent et al., 2001)
<i>COMT</i>	(Comings et al., 2000) (Eisenberg et al., 1999) (Qian et al., 2003)	(Payton et al., 2001)

1.6 Komorbiditäten

Die ADHS ist eine Erkrankung, bei welcher die Betroffenen sehr häufig weitere Erkrankungen aufweisen.

Bei 30-56% der ADHS Patienten treten Störungen des Sozialverhaltens auf (Armstrong, Lycett, Hiscock, Care, & Sciberras, 2014; Biederman, Newcorn, & Sprich, 1991), wobei nicht vollständig geklärt ist, ob es sich bei ADHS in Kombination mit diesen Störungen wirklich um zwei getrennte Erkrankungen handelt. Dafür spricht jedoch unter anderem, dass ADHS-Patienten vorwiegend kognitive Dysfunktionen aufweisen, während Patienten mit Störungen des Sozialverhaltens eher ein aggressives und antisoziales Verhalten zeigen. (Biederman et al., 1991). Die Symptome der Sozialverhaltensstörung nehmen außerdem während des Jugendalters stärker ab, als die der ADHS, was ebenfalls für zwei eigenständige Erkrankungen spricht (Biederman, Mick, Faraone, & Burback, 2001).

Eine weitere wichtige Gruppe von Komorbiditäten stellen die affektiven Störungen dar. Dabei konnte gezeigt werden, dass Patienten mit ADHS ein signifikant erhöhtes Risiko von 23% für die Entwicklung einer Depression (Wilens et al., 2002) und ein Risiko von 22% für die Entwicklung von bipolaren Störungen aufweisen (Faraone et al., 1997).

Biederman und Kollegen (Biederman et al., 1996) konnten zudem zeigen, dass die ADHS-Symptomatik bei Patienten, welche komorbide an einer bipolaren Störung leiden, stärker ausgeprägt ist und eine signifikant erhöhte Rate an zusätzlichen Komorbiditäten und Hospitalisationen zu verzeichnen ist, im Vergleich zu Patienten, welche ausschließlich an der ADHS leiden.

Vor allem im Kindesalter stellen Lernschwächen eine häufige (10-92% gemeinsames Auftreten) und problematische Komorbidität der ADHS dar (Brassett-Harknett & Butler, 2007; Rasmussen & Gillberg, 2000). Da sie oft bis ins Jugendalter hinein bestehen, führen sie regelmäßig zu verminderten schulischen Leistungen, bis hin zu Schulversagen (Biederman et al., 1991).

Bei Jugendlichen und Erwachsenen mit ADHS konnte als weitere wichtige Komorbidität ein zweifach erhöhtes Risiko für Substanzenmissbrauch gezeigt werden (Biederman et al., 1995), wobei Männer wesentlich häufiger betroffen sind als Frauen. Bei genauerer Betrachtung des Substanzenmissbrauches zeigte sich vor allem ein erhöhter Konsum von nichtalkoholischen Drogen, der Alkoholkonsum war in ADHS- und gesunder Kontrollgruppe vergleichbar (Biederman et al., 1995; Wilens et al., 2002). Auch ein früherer Beginn des Nikotinkonsums konnte für ADHS-Patienten nachgewiesen werden. Dabei lag das durchschnittliche Alter bei Beginn bei 15,5 Jahren, während in der Kontrollgruppe durchschnittlich erst ab 17,4 Jahren geraucht wurde (Milberger, Biederman, Faraone, Chen, & Jones, 1997). Der frühere Beginn des Rauchens kann als Versuch der Eigenmedikation gedeutet werden, da Nikotin eine vergleichbare Wirkung hinsichtlich der Symptomverbesserung hervorruft, wie das in der Therapie der ADHS eingesetzte Stimulanz Methylphenidat. Dieser Erklärungsversuch konnte durch Krause und Kollegen in einer Neuroimagingstudie mit TRODAT-1 unterstützt werden. Sie zeigte, dass bei Nichtrauchern mit ADHS eine signifikant erhöhte Dichte an Dopamintransportern im Striatum vorliegt. Werden diese Patienten mit MPH behandelt, sinkt die DAT-Konzentration in ähnlichem Maße wie bei einer Behandlung mit Nikotinplastern. Bei Beendigung der Therapie steigen die DAT-Dichte und die ADHS-Symptomatik wieder an. (Krause et al., 2003).

Eine ebenfalls häufige Komorbidität bei der ADHS sind Tic-Störungen. Etwa 20% der Kinder mit ADHS weisen eine Tic-Störung auf (Rothenberger, Roessner, Banaschewski, & Leckman, 2007). Bei Kindern mit Tic-Störungen hingegen zeigt sich ein assoziiertes Auftre-

ten der ADHS in 50% (Rothenberger et al., 2007) und stellt damit die häufigste Komorbidität der Tic-Störungen dar (Gaze, Kepley, & Walkup, 2006).

In den letzten Jahren rückte ein vermehrtes Auftreten von Übergewicht bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS ins Interesse (Agranat-Meged et al., 2005; Erhart et al., 2012; Fuemmeler, Ostbye, Yang, McClernon, & Kollins, 2011; Lam & Yang, 2007). So konnte in einer Studie gezeigt werden, dass unter übergewichtigen, hospitalisierten Kindern mit einem mittleren Body Mass Index (BMI) von 40,15 (größer der 95. Perzentile) 57,7% an einer ADHS litten. Daraus kann geschlossen werden, dass die ADHS eventuell einen Risikofaktor für abnormes Essverhalten darstellen könnte (Agranat-Meged et al., 2005). Eine mögliche Erklärung hierfür wäre die Tatsache, dass Impulsivität und verminderte Verhaltensregulierung, wie sie für die ADHS bekannt sind, Nahrungsgewohnheiten fördern, die zu erhöhtem Gewicht führen. Es konnte gezeigt werden, dass kranke Kinder mehr Süßigkeiten aßen als Kinder ohne ADHS und auch mehr Schwierigkeiten hatten, auf gesunde Nahrungsmittel zu warten, wenn Fast Food rasch verfügbar war (Erhart et al., 2012). Zudem zeigte sich auch, dass nicht-medizierte Kinder mit ADHS mehr Zeit vor dem Fernseher und Computer verbringen, als gesunde Altersgenossen und sich dadurch weniger bewegen (Ebenegger et al., 2012; Waring & Lapane, 2008). Eine andere Hypothese geht davon aus, dass beiden Erkrankungen ein hypofunktionelles Dopaminsystem zu Grunde liegen könnte. So ist Dopamin einerseits in die zentrale Appetitregulation eingebunden und regelt im präfrontalen Kortex andererseits auch die Aufmerksamkeit (Pagoto et al., 2009). Es zeigte sich, dass bei ADHS häufiger ein 7-repeat-Allel des Dopaminrezeptors 4 vorliegt, welches ebenfalls mit einem Maximum-Lifetime-BMI assoziiert ist (Erhart et al., 2012; Lam & Yang, 2007). Bei Erwachsenen konnte auch eine Korrelation zwischen der ADHS und dem Auftreten von Bulimie und Binge-Eating festgestellt werden. Bei beiden Erkrankungen kann es zu morbidem Übergewicht kommen (Cortese et al., 2007; Nazar et al., 2012). Eine Möglichkeit, weshalb die Forschung erst in den letzten Jahren auf diese Korrelation aufmerksam wurde, ist die Tatsache, dass die typischen Symptome, vor allem aber die Hyperaktivität, bei übergewichtigen Kindern und Jugendlichen maskiert werden, da diese insgesamt weniger beweglich sind und die Diagnose somit sehr viel später oder nicht gestellt wird. Eine frühe medikamentöse Intervention könnte unter Umständen das Übergewicht verhindern oder reduzieren, weshalb ein Screening adipöser Kinder und Jugendlicher auf ADHS hilfreich wäre (Agranat-Meged et al., 2005), denn bei übergewichtigen Erwachsenen konnte festgestellt werden, dass die Therapie mit Stimulanzien einen Gewichtsverlust zur Folge hatte (Nazar et al., 2012). Davis hingegen ist der Ansicht, dass die heutigen Umweltbedingungen, wie die starke Zunahme von Übergewicht seit den 1980er Jahren durch Änderungen der Nahrungsgewohnheiten, eine

Komorbidität hervortreten ließen, die vorher weniger sichtbar oder nicht existent war (Davis, 2010).

1.7 Therapie

Nach aktuellem Wissensstand ist ein multimodaler Therapieansatz, bestehend sowohl aus nicht-pharmakologischer, wie bei Bedarf auch aus medikamentöser Therapie, empfohlen. Nicht immer ist eine pharmakologische Therapie notwendig. Die Indikation zur Art der Intervention sollte individuell anhand der vorherrschenden Problematik des Kindes und deren Ausprägung gestellt werden (Jans, Kreiker, & Warnke, 2008). Zu den nicht pharmakologischen Therapieansätzen gehören die Psychoedukation, sowohl des Kindes wie auch der Bezugspersonen, die Verhaltenstherapie mit Elternteraining, Selbstinstruktions- und Aufmerksamkeitstraining und das Einüben sozialer Kompetenzen. Auch eine regelmäßige Rückmeldung des Verhaltens außerhalb der Familie an die Eltern, zum Beispiel durch die Lehrer, gilt als Bestandteil der Therapie (Gerlach, 2009; Jans et al., 2008). Für ein gutes Langzeitoutcome der ADHS-Patienten konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass Patienten, welche mit einer Kombination aus medikamentöser- und Verhaltenstherapie behandelt wurden, langfristig das beste Outcome aufweisen und im Vergleich zu ausschließlich medikamentös betreuten Betroffenen einen geringeren Pharmakonverbrauch aufwiesen (The MTA Cooperative Group, 1999).

Dabei stellen als medikamentöse Therapie die Stimulanzien Methylphenidat (MPH) und Amphetamin die Therapie der ersten Wahl dar, wobei Amphetamin insbesondere dann verwendet wird, wenn MPH sich als nicht ausreichend wirksam erweist (Banaschewski et al., 2008; Gerlach, 2009; Wilens et al., 2002). Zum ersten Mal in der Geschichte der ADHS und der Verhaltensstörungen verabreichte Charles Bradley 1937 30 Kindern mit problematischem Verhalten das Amphetamin Benzadrinsulfat, um deren Kopfschmerzen zu lindern. Er bemerkte einen nicht erwarteten Effekt im Verhalten dieser Patienten. Bei 50 % verbesserten sich bereits ab dem ersten Tag der Einnahme die Leistungen im Bereich von Schule, sozialen Interaktionen und Emotionen (Strohl, 2011). Stimulanzien wirken durch Hemmung der Wiederaufnahme von Dopamin und oder Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt, verlängern dadurch deren Wirkzeit an postsynaptischen Rezeptoren und stimulieren die Aktivität des Frontalhirns, des Striatums und des limbischen Systems (Slatkoff & Greenfield, 2006). Amphetamin hemmt, im Gegensatz zu MPH, nicht nur die Wiederaufnahme, sondern stimuliert auch die vermehrte Ausschüttung der Katecholamine (Jans et al., 2008).

Das am häufigsten verwendete Stimulanz ist MPH, welches in den USA 90% der verwendeten Stimulanzien ausmacht und 1944 erstmals von Leandro Panizzon synthetisiert wurde. Die Ansprechrate liegt bei 70-90% (Goldman, Genel, Bezman, & Slanetz, 1998).

Bereits eine einmalige Dosis von 30 mg Methylphenidat verbesserte das Arbeitsgedächtnis und die Aufmerksamkeit signifikant (Slatkoff & Greenfield, 2006). Einen problematischen Nebeneffekt der Stimulanzien stellt deren Missbrauchspotential dar und die Tatsache, dass die ursprünglich nur kurzwirksamen Substanzen mehrmals täglich eingenommen werden müssen. Darum wurden im Verlauf mehrere, in Studien als effektiv gezeigte, langwirksame Retardformen entwickelt (Findling, 2008). Die Stimulanzien sind zu Beginn der Therapie langsam einzuschleichen, wobei bei MPH eine Dosis von 60 mg/Tag und bei Amphetamin eine Dosis von 40 mg/Tag nicht zu überschreiten ist (Gerlach, 2009; Jans et al., 2008). Daneben ist seit 2005 der selektive Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor Atomoxetin für Kinder, Jugendliche und Erwachsene zugelassen, welcher in mehreren Studien bei der Reduktion von ADHS-Symptomen als MPH-gleichwertig beurteilt wurde (Hanwella, Senanayake, & de Silva, 2011; Kratz et al., 2011). Der Eintritt der vollen Wirkung ist erst nach sechs bis acht Wochen zu erwarten (Banaschewski et al., 2008). Da es unter anderem weniger häufig mit Missbrauch verbunden ist, stellt Atomoxetin bei Patienten mit Substanzenabusus in der Vorgeschichte, aber auch bei Patienten mit komorbiden Angst- und Ticstörungen das Mittel der ersten Wahl dar (Banaschewski et al., 2008; Findling, 2008).

Des Weiteren wurde 2007 das erste Prodrug-Stimulanz, Lisdexamfetamin-Dimesylat (LDX), zugelassen, welches nach oraler Aufnahme zu D-Amphetamin und der essentiellen Aminosäure L-Lysin umgewandelt wird. Das Medikament wurde entwickelt, um einen langanhaltenden Effekt mit einer über den Tag verteilten, konsistenten Wirkung zu verursachen und das Missbrauchspotential zu senken (Findling, 2008). Außerdem wird es vorzugsweise bei Patienten angewendet, welche nicht ausreichend auf MPH reagierten und zeigt einen guten Effekt, insbesondere bei bereits anderweitig medikamentös vorbehandelten Patienten (Coghill et al., 2014). In mehreren Studien zeigte sich eine signifikante Verbesserung der ADHS-Symptomatik im Vergleich zur Placebogruppe (Biederman, Boellner, et al., 2007; Findling, Ginsberg, Jain, & Gao, 2009; Lopez, Scheckner, & Childress, 2011). Auch im Vergleich zu anderen Amphetaminpräparaten konnte LDX eine signifikant höhere Anzahl an Patienten mit „sehr stark verbesserten Symptomen“ erreichen (Lopez et al., 2011).

Auslassversuche einer Medikation mit Stimulanzien oder Atomoxetin sollten frühestens nach sechs bis zwölf Monaten erfolgen (Gerlach, 2009).

Was die Nebenwirkungen der genannten Medikation angeht, so sind diese bei den verwendeten Arzneimitteln relativ ähnlich. Meist treten Schlafstörungen, Bauch- und Kopfschmerzen und auch nicht selten motorisch Tics auf (Brown et al., 2005). Darüber hinaus wird wiederholt von Steigerungen der Herzfrequenz und des Blutdruckes unter

Stimulanzientherapie berichtet (Samuels, Franco, Wan, & Sorof, 2006; Stowe, Gardner, Gist, Schulz, & Wells, 2002). Das langfristige kardiovaskuläre Risiko im Sinne von Myokardinfarkten, Schlaganfällen oder einem plötzlichen Herztod war in einer retrospektiven Studie mit mehr als einer Million Probanden dennoch nicht signifikant erhöht (Winterstein et al., 2012).

Die häufigste Nebenwirkung mit bis zu 36% ist jedoch der Appetitverlust (Cascade, Kalali, & Wigal, 2010; Slatkoff & Greenfield, 2006). Waring und Kollegen konnten zeigen, dass Kinder, die eine Medikation gegen die ADHS erhielten, signifikant untergewichtig waren, wohingegen ADHS-Patienten ohne Medikation eher zu Übergewicht neigten (Waring & Lapane, 2008). Dies bestätigte auch eine Studie, bei welcher Wachstum und Gewichtsverlauf von 51 erstmals mit Methylphenidat bzw. Dexamphetamin behandelten Kindern verfolgt wurde. Bei 86% dieser Probanden kam es zu einer Drosselung der Wachstumsgeschwindigkeit und in 76% zu einem signifikanten Gewichtsverlust, welcher nach 30 Monaten unter Medikation im Mittel 3 kg betrug. Allerdings wurde nur bei 55% ein reduzierter Appetit auffällig (Poulton & Cowell, 2003).

2. Neuropeptid Y als Kandidatengen

2.1 Funktion von NPY

Das Neuropeptid Y wurde als eines der meist exprimierten Peptide bei Säugern charakterisiert. Es hat potente Effekte auf Nahrungsaufnahme, Körpergewicht (KG), Blutdruckregulation (Karl & Herzog, 2007) und Knochenremodelling (Lee & Herzog, 2009; Rosen, 2008) und zeigt wichtige Funktionen in verschiedenen Domänen des Verhaltens wie Angst (Karl & Herzog, 2007) und Emotionen (Thorsell & Heilig, 2002). Außerdem scheint es in Zusammenhang mit neuropsychiatrischen Erkrankungen zu stehen (Karl & Herzog, 2007). Neben seiner Freisetzung als Kotransmitter aus gefäßnahen Nervenendigungen zusammen mit Noradrenalin zur Blutdruckregulation und der Freisetzung aus Neuronen des Gastrointestinaltraktes (Klinke, 2010) finden sich hohe Level von NPY im Zentralen Nervensystem (ZNS), vor allem im Hypothalamus, dem Nucleus accumbens, dem Septum und der periaquäduktalen grauen Substanz. Eine moderate Expression zeigen Neurone in der Amygdala, dem Hippocampus, dem Thalamus und den Basalganglien. Bisher sind bei Säugetieren 5 Rezeptoren für NPY (Y1, Y2, Y4-Y6) bekannt, welche G-Protein gekoppelt sind und über je 7 Transmembrandomänen verfügen (Thorsell & Heilig, 2002). Der Rezeptor Y6 allerdings ist nur bei Mäusen vorhanden (Morales-Medina, Dumont, & Quirion, 2010; Redrobe, Dumont, & Quirion, 2002; Thorsell & Heilig, 2002) und der Rezeptor Y3 wurde initial fälschlicherweise NPY zugeordnet, gehört jedoch zur Familie der Zytokinrezeptoren und wird nicht von NPY gebunden (Redrobe, Dumont, & Quirion, 2002). In Tabelle 3 sind die Lokalisationen der Rezeptoren und die Gebiete ihrer bisher bekannten Funktionen aufgeführt.

Tab. 3: Rezeptoren von NPY, deren Lokalisation und Funktion

Rezeptortyp	Lokalisation	Funktionsgebiete	Quellen
Y1-Rezeptor	Postsynaptisch v.a. in frontalem Kortex, dorsalem Septum, Ncl. tractus solitarii (NTS), Area postrema, Hippocampus, Amygdala, Gyrus dentatus	Nahrungsaufnahme, Angstverhalten, Depressionen, Gedächtnis, Aggressionen, Stress, Blutdruckregulation, Knochenremodelling	(Redrobe, Dumont, & Quirion, 2002); (Redrobe, Dumont, Fournier, & Quirion, 2002); (Karl & Herzog, 2007); (Karl, Burne, & Herzog, 2006); (Karl et al., 2004); (Morales-Medina et al., 2010); (Thorsell, 2008)

Fortsetzung Tab. 3: Rezeptoren von NPY, deren Lokalisation und Funktion

Y2-Rezeptor	Präsynaptisch v.a. in Hippocampus, Amygdala, Area postrema, dorsales Septum	Nahrungsaufnahme, Angstverhalten, Depressionen, Lernen, Gedächtnis, Knochenremodelling	(Karl et al., 2006); (Karl & Herzog, 2007); (Lee & Herzog, 2009); (Morales-Medina et al., 2010); (Redrobe, Dumont, Herzog, & Quirion, 2003); (Redrobe, Dumont, Herzog, & Quirion, 2004); (Rosen, 2008); (Thorsell & Heilig, 2002); (Thorsell, 2008)
Y3-Rezeptor	Colon, Lunge, Nebenniere, Gehirn		(Redrobe, Dumont, & Quirion, 2002)
Y4-Rezeptor	V.a. im Ncl paraventricularis, NTS, Area postrema, Area präoptica, Hypothalamus	Depressionen, Nahrungsaufnahme, gastrointestinale Motilität	(Morales-Medina et al., 2010); (Redrobe, Dumont, & Quirion, 2002)
Y5-Rezeptor	Bulbus olfactorius (OB), NTS, Hippocampus, Ncl arcuatus (ARC), Ncl supraopticus, Area postrema, Septum, Gyrus dentatus	Nahrungsaufnahme, Angstverhalten, Aggression	(Morales-Medina et al., 2010); (Redrobe, Dumont, & Quirion, 2002); (Williams, Harrold, & Cutler, 2000)
Y6-Rezeptor	Nur bei der Maus vorhanden		(Redrobe, Dumont, & Quirion, 2002)

2.1.1 Energiehaushalt

Die erste Funktion, die dem Neuropeptid Y zugeordnet wurde, war seine Rolle in der Regulation des Energiehaushaltes. Der Neurotransmitter ist ein potentes hypothalamisches orexigenes Peptid. Mehrere Experimente demonstrierten, dass die chronische intrazerebroventrikuläre Einbringung von NPY zu Hyperphagie und daraus resultierendem Übergewicht führt (Dhillon et al., 2002; Zarjevski, Cusin, Vettor, Rohner-Jeanrenaud, & Jeanrenaud, 1993). In einer in-situ-Hybridisierung konnte gezeigt werden, dass NPY exprimierende Neurone im ZNS vorwiegend im Nucleus arcuatus (ARC) des Hypothalamus und im dorsomedialen Hypothalamus lokalisiert sind (Yang et al., 2009).

Es wird angenommen, dass vor allem die Rezeptoren Y1 und Y5 in die Regulierung des Energiehaushaltes involviert sind (Morales-Medina et al., 2010; Redrobe, Dumont, & Quirion, 2002; Williams et al., 2000). Der Energiehaushalt wird über die Zusammenarbeit mehrerer Zentren in Hypothalamus und Hirnstamm reguliert, wobei NPY einen wichtigen Baustein darstellt.

Die Regulierung der Energieaufnahme unterliegt einer Kurz- und einer Langzeitregulation, die beide die Konzentration von NPY beeinflussen. Die kurzfristige Regulation erfolgt über Peptide aus dem Gastrointestinaltrakt (z.B. Cholezystokinin (CCK), Peptid YY (PYY), Pankreatisches Polypeptid (PP), *glucagon-like peptide 1* (GLP-1)), welche über die Area postrema Informationen über den Lipid- und Glukosegehalt des Dünndarms direkt an den Hirnstamm leiten und darüber eine katabole bzw. anabole Stoffwechsellage begünstigen. Außerdem hemmen PYY, Glukose und Lipide die Freisetzung der Orexigene NPY und *agouti related peptide* (AGRP) aus dem ARC. Ghrelin aus der Magenschleimhaut hingegen fördert diese (Schmidt, 2010). Die Langzeitregulation erfolgt über Insulin aus den β -Zellen des Pankreas und über Leptin (Spiegelman & Flier, 2001; Williams et al., 2000). Leptin ist ein Mitglied der Zytokinfamilie und wird von Adipozyten, den Zellen des Fettgewebes, freigesetzt (Spiegelman & Flier, 2001; Yang et al., 2009). Es informiert das Gehirn über die vorhandene Menge an Körperfett, reduziert den Appetit und fördert darum Gewichtsverlust. Mäuse, die kein Leptin produzieren (ob -/-), oder deren Leptinrezeptor dysfunktionell ist, zeigen eine ausgeprägte Hyperphagie, sind stark übergewichtig und infertil und entwickeln im Laufe des Lebens Diabetes mellitus Typ II. Bei zeitgleich fehlendem NPY (NPY -/-) sind die ob -/- Mäuse deutlich weniger übergewichtig als ohne die NPY-Dysfunktion, aber dennoch, wegen weiterhin vorhandener Hyperphagie, schwerer als die gesunden Kontrollmäuse (Erickson, Hollopeter, & Palmiter, 1996). Dies lässt vermuten, dass Leptin direkt über die Hemmung der NPY-Ausschüttung über den im Hypothalamus exprimierten OBRb-Leptinrezeptor seine anorexigene Wirkung entfaltet.

2.1.2 Neuropsychiatrische Erkrankungen

Neben der Regulation des Energiehaushaltes ist Neuropeptid Y auch in die Entstehung von einigen neuropsychiatrischen Erkrankungen und emotionalen Reaktionen involviert.

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass NPY einen anxiolytischen Effekt hat (Karl et al., 2006; Morales-Medina et al., 2010; Thorsell, 2008; Thorsell & Heilig, 2002). Dieser Effekt wird vermutlich über den Y1-Rezeptor, überwiegend in der Amygdala, reguliert. Wird NPY bei Nagern intrazerebroventrikulär (ICV) injiziert, so demonstrieren diese eine Reduktion angstgesteuerter Verhaltensweisen. Ein ähnlicher Effekt lässt sich auch nach Applikation des Y1-Rezeptoragonisten BIBO3304 erzielen. Ebenfalls einen Effekt könnte auch der Rezeptor Y2 haben, denn durch seine Antagonisierung steigen die NPY-Level an und führen wiederum zu Anxiolyse (Thorsell, 2008). Im Tiermodell der *Y1-knock-out*-Maus konnte gezeigt werden, dass diese ein mildes ängstliches Verhalten im *elevated plus maze test*

(EPM), einem Angstmodell für Nagetiere in der Neurobiologie (Morales-Medina et al., 2010), aufweist. Karlsson und Kollegen konnten diese Beobachtung nicht replizieren, bestätigten aber dennoch den anxiolytischen Effekt hinsichtlich des Y1-Rezeptors, denn ICV Administration von NPY führte bei ihren Y1-knock-out-Mäusen nicht zu den normalen anxiolytischen Effekten (Karlsson et al., 2008),

Neben seinen anxiolytischen Funktionen scheint das Neuropeptid auch positiven Einfluss bei depressiven Individuen zu haben. Kernsymptome von Depressionen, wie Störungen von Angst und Appetit, sind Domänen, in welchen NPY einen Hauptakteur darstellt, wodurch die Theorie seiner Wirkung im Bereich von Depressionen wahrscheinlich erscheint. Auch dieser Effekt scheint wie der anxiolytische über Y1 reguliert, wobei auch die Inaktivierung von Y2 zu antidepressiver Wirkung führt. (Karl & Herzog, 2007). Bei depressiven Patienten ließen sich deutlich niedrigere Level an NPY nachweisen (Nilsson, Karlsson, Blenow, Heilig, & Ekman, 1996; Redrobe, Dumont, & Quirion, 2002). Anderen Studien allerdings gelang es nicht, dieses zu bestätigen (Irwin et al., 1991; Ordway et al., 1995). Dennoch zeigte eine Erhöhung des Neuropeptids durch externe Einbringung bei Nagetieren antidepressive Effekte im *forced swimming test*. Dieser wird genutzt um antidepressive Effekte von bestimmten Stoffen bei Nagetieren zu zeigen. Auch bei Ratten mit fehlendem Bulbus olfactorius (OBX), welcher normalerweise hohe Level an NPY enthält, zeigte sich durch die ICV NPY-Infusion eine Besserung der depressiven und aggressiven Symptomatik, welche jene Ratten aufweisen (Morales-Medina et al., 2010). Werden OBX-Ratten mit einem Y1-Agonisten behandelt bessert sich das depressive Verhalten ebenfalls, was die Vermutung, dass die antidepressive Wirkung über Y1 reguliert wird, bestärkt (Goyal, Upadhyay, Kokare, Bhisikar, & Subhedar, 2009). Des Weiteren wird die Hypothese der antidepressiven Wirkung von NPY durch die Beobachtung unterstützt, dass langfristige Therapie mit Antidepressiva oder elektrokonvulsive Schockstimulationen die NPY-Level ansteigen lassen und vor allem der Rezeptor Y1 aktiviert wird, wohingegen Y2 gehemmt wird (Redrobe, Dumont, & Quirion, 2002). Es wird vermutet, dass Neuropeptid Y seine antidepressive Wirkung über eine Erhöhung des Serotoninlevels entfaltet, da selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren (SSRIs) den *forced swimming test* genau wie NPY verbessern (Morales-Medina et al., 2010).

Eine weitere wichtige neuropsychologisch-/psychiatrische Domäne, in welcher NPY Wirkung entfaltet, ist die Aggression. Das Neuropeptid spielt eine signifikante Rolle bei der Induktion von Aggressionen und hat eine wichtige modulatorische Funktion bei der Verbindung von Aggressionskreisläufen im limbischen System, PFC und der periaquäduktalen grauen Substanz (Karl & Herzog, 2007). Auch bei Aggressionen zeigte sich eine Verbindung zum Serotoninsystem. Bei Y1-defizienten, territorial aggressiven Nagetieren ist die Synthese der

Tryptophanhydroxylase, welche in die Bildung von Serotonin involviert ist, signifikant reduziert. Werden diese Y1-defizienten Organismen mit einem Serotoninrezeptor-Agonisten (5-HT-1A-Agonist) behandelt, wird das aggressive Verhalten vermindert.

Dies lässt die Annahme zu, dass das aggressive Verhalten über Y1 und das Serotoninsystem reguliert wird. Bei Verabreichung von NPY in die Amygdala dieser Tiere sinkt deren aggressives Potential und das von ihnen gezeigte murizide Verhalten um 80% , was die Wirkung von NPY im Bereich der Aggressionen bestätigt (Karl et al., 2004).

Des weiteren wurde Neuropeptid Y auch in Zusammenhang mit Stress gebracht. Es konnte gezeigt werden, dass die NPY-Expression bei wiederholtem Stress signifikant ansteigt (Karl et al., 2006; Thorsell, 2008; Zhou et al., 2008). Die Ausschüttung von NPY korreliert positiv mit der Ausschüttung von Cortisol und Noradrenalin, welche als Stresshormone bekannt sind (Morgan et al., 2002).

Eine weitere psychiatrische Erkrankung, bei welcher eine Assoziation mit dem Neuropeptid Y, gezeigt wurde, ist die Schizophrenie. Eine Hypoaktivität des Neuropeptides ist vermutlich in die Pathophysiologie der Erkrankung involviert, denn Studien, die sich mit dem postmortalen Gehirn beschäftigten zeigten eine Verringerung der Konzentration von NPY bei Schizophrenie-Patienten im Vergleich zu Kontrollen. Itokawa und Kollegen entdeckten einen SNP (-485T), welcher in der erkrankten Gruppe überrepräsentiert wurde und zu einem Abfall der NPY-Konzentration im Gehirn führen könnte (Itokawa et al., 2003). In einer anderen Studie konnte festgestellt werden, dass sich im frontalen Kortex von Patienten mit Schizophrenie signifikant reduzierte mRNA-Level von NPY befanden, nicht jedoch im temporalen Kortex (Kuromitsu et al., 2001). Karl und Kollegen hingegen konnten zeigen, dass NPY im temporalen Kortex und Liquor bei Patienten erhöht ist und dass eine Verabreichung bestimmter Antipsychotika, darunter Haloperidol, die Konzentration von NPY noch weiter erhöht (Karl & Herzog, 2007). Auch in Tierstudien führte die Gabe von Antipsychotika zu einem Anstieg von NPY innerhalb des Gehirns und des Liquors, was die Vermutung der Beteiligung des Neuropeptides bei Prozessen im Rahmen der Erkrankung unterstützt.

2.2 Struktur von NPY

Das Neuropeptid Y ist ein 1982 erstmals isoliertes Peptid, bestehend aus 36 Aminosäuren mit je einem Tyrosinrest C- und N-terminal. Sein Genort befindet sich auf Chromosom 7p15.2-15.3 und es gibt mindestens 3 Splicevarianten

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/IEB/Research/Asembly/av.cgi?db=human&l=NPY>). Es ist Teil einer, aus insgesamt drei Polypeptiden bestehenden, Familie, zu der NPY, das pankreatische Polypeptid (PP; 50% analoge Struktur zu NPY) und Peptid YY(PYY; 70% analoge Struktur zu NPY) gehören (Tatemoto, 1982). NPY besteht aus 4 Exons (Allen, 1990).

3. NPY und ADHS

Neuropeptid Y ist ein wichtiger Blutdruckregulator, sowohl zentral wie auch peripher.

In der Peripherie wird das Neuropeptid als Kotransmitter gemeinsam mit Noradrenalin aus gefäßnahen Endigungen freigesetzt und führt hier durch Vasokonstriktion zu einem Anstieg des Blutdrucks, wohingegen die zentrale Administration von NPY im Rattenhirn eine Vasodepression und Hypotension zur Folge hat (Aguirre, Fuxe, Agnati, & von Euler, 1990; Klemfuss, Southerland, & Britton, 1998; Scott, Webb, Boublik, Rivier, & Brown, 1989). Auch ADHS ist in die kardiovaskuläre Regulation involviert. So zeigt sich bei Patienten sowohl ein erhöhter Blutdruck (Fuemmeler et al., 2011), als auch eine erhöhte Herzfrequenz, die sich bei Therapie mit MPH der normalen Herzfrequenz annähert (Buchhorn et al., 2012).

Auf der Suche nach weiteren möglichen pathophysiologischen Zusammenhängen in der Entstehung einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung wurde, wie auch bereits unter den Komorbiditäten aufgeführt, festgestellt, dass die ADHS häufig mit einem erhöhten BMI, Körpergewicht und Bauchumfang einhergeht (Fuemmeler et al., 2011). Bisher hatte man verschiedene Hypothesen für diese Tatsache aufgestellt, darunter auch den neurobiologischen Ansatz des gemeinsamen hypofunktionellen Dopaminsystems (Pagoto et al., 2009).

Wie beschrieben, ist das Neuropeptid Y ein potentes hypothalamisches orexigenes Peptid, welches in der Regulation des Energiehaushaltes unentbehrlich ist und bei vermehrter Expression bzw. intrazerebraler Einbringung zu Hyperphagie und Übergewicht führt (Dhillon et al., 2002; Zarjevski et al., 1993).

Es ist demnach möglich, dass eine Veränderung der NPY-Expression oder eine Veränderung des NPY-Rezeptors bei ADHS-Patienten vermehrt auftritt, wodurch sich eine Korrelation zwischen NPY und Adipositas erklären ließe.

Da NPY in der Vergangenheit bereits in Zusammenhang mit vielen anderen psychiatrischen Erkrankungen, wie Depressionen, Angststörungen und Schizophrenie (Itokawa et al., 2003; Morales-Medina et al., 2010; Thorsell, 2008) in Verbindung gebracht werden konnte, ist eine Korrelation mit weiteren psychiatrischen Erkrankungen, zum Beispiel der ADHS, nicht unwahrscheinlich.

Auf der Suche nach Mikrodeletionen und –duplikationen, die eine Rolle in der Pathogenese der ADHS spielen könnten, führten Lesch und Kollegen 2010 einen genomweiten Scan auf *copy number variations* (CNVs) bei 99 Kindern und Jugendlichen mit ADHS durch. Dabei wurde die so genannte *high-resolution array comparative genomic hybridization* (aCGH) angewendet. Die Methode des DNA-Arrays ermöglicht es in kurzer Zeit das gesamte Genom

auf Veränderungen zu untersuchen, ohne ein spezielles Zielgen vor Augen zu haben. Durch die Hybridisierung von immobilierter DNA mit unterschiedlich fluoreszenz-markierten Nucleinsäuren ist man in der Lage Duplikationen oder Deletionen anhand der Farbe des Aufleuchtens im Fluoreszenz-Scan zu erkennen, wobei nur die leuchtenden Loci weiter untersucht werden.

Im Zuge dieser Studie fand sich, unter anderem, bei zwei Cousins eine 3 Mb große Duplikation auf Chromosom 7p15.2-15.3, dem genetischen Ort des Neuropeptid Y (Lesch et al., 2011). Daraufhin wurde die Familie über mehrere Generationen weiter untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass alle Träger der genannten Duplikation innerhalb dieser Familie an schwerer ADHS und Übergewicht litten. Außerdem waren noch 4 weitere Familienmitglieder von ADHS betroffen, welche allerdings nicht die Duplikation auf Chromosom 7 aufwiesen, was eine bilineare Übertragung des Syndroms innerhalb dieser Familie vermuten lässt.

Es zeigte sich eine Evidenz für eine Assoziation der 7p15.2-15.3 Duplikation mit ADHS und einem erhöhtem Body Mass Index (BMI). Darüber hinaus hatten Familienmitglieder, die die Duplikation trugen, erhöhte Plasma-NPY-Spiegel und es gab einen Trend hin zu einem binge-eating-Verhalten (Lesch et al., 2011).

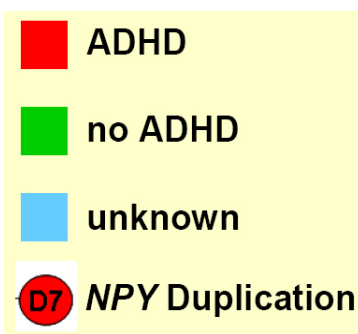
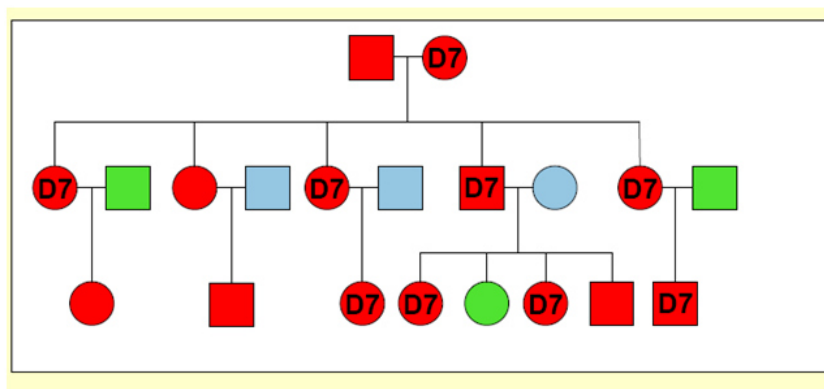


Abb. 4: Duplikation auf Chromosom 7p15.2-15.3 bei einer multigenerationalen Familie mit ADHS. ADHD: Attention-deficit/hyperactivity disorder.

4. Schlussfolgerung

Da NPY möglicherweise mit dem Auftreten von der ADHS und Adipositas, ggf. auch in Kombination, assoziiert sein könnte, ist dieses Gen ein Kandidatengen und soll in der folgenden Arbeit untersucht werden.

5. Zusammenfassung und Zielsetzung

Bei der ADHS handelt es sich um eine klinisch heterogene Störung, die etwa 5% der Kinder betrifft und welcher vermutlich multifaktorielle Ursachen - Gen und Umwelt - zugrunde liegen (Renner, Gerlach, et al., 2008).

In den letzten Jahren rückte zunehmend die häufig komorbide auftretende Adipositas in den Fokus der ADHS-Forschung. Bisher ging man davon aus, dass eine unkontrollierte Nahrungsaufnahme (Erhart et al., 2012; Waring & Lapane, 2008), begünstigt durch die ADHS-Symptomatik, und ein bei beiden Erkrankungen auftretendes hypofunktionelles Dopaminsystem (Pagoto et al., 2009), Ursache dieser Begleiterkrankung seien. Dennoch ist bis heute der eigentliche Ursprung des zunehmenden Übergewichtes von Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung nicht geklärt. Eine Aufdeckung dieser Ursache könnte jedoch zu grundlegenden Veränderungen in der Indikationsstellung der Medikationsmöglichkeiten, welche als Hauptnebenwirkung eine starke Appetitlosigkeit mit Gewichtsverlusten aufweisen, führen.

Eine Familie, in welcher etwa 90% der Mitglieder von der ADHS und Adipositas betroffen sind, rückte aufgrund dieser Tatsache vermehrt ins Interesse der Forschung. Auf der Suche nach CNVs in Zusammenhang mit der ADHS, wurde eine Duplikation auf Chromosom 7p15 - dem Genlocus des NPY - entdeckt (Lesch et al., 2011). NPY, ein endogenes orexigenes Peptid, welches unter anderem im Nucleus arcuatus des Hypothalamus freigesetzt wird, stimuliert physiologischerweise die Nahrungsaufnahme. Neben der Regulation des Körpergewichtes wurde NPY jedoch auch ein Effekt in Bereichen wie Angst, Aggression, Lernen und Gedächtnis zugeordnet. Des Weiteren konnte man im Tiermodell einen Zusammenhang zwischen einer veränderten NPY-Konzentration und neuropsychiatrischen Erkrankungen wie Depressionen und Schizophrenie nachweisen.

Aufgrund der Ergebnisse der genannten Studie und der Tatsache, dass in den letzten Jahren, die Komorbidität der Adipositas bei der ADHS vermehrt in der Vordergrund der Forschung rückte, wird in der vorliegenden Arbeit eine Assoziationsuntersuchung zwischen

NPY-Genvarianten und dem Körpergewicht bei ADHS durchgeführt. Im Zuge dessen wird eine Stichprobe von 269 erkrankten Kindern und Jugendlichen mit 142 gesunden Kontrollen in einem *case-control* Studiendesign untersucht.

Folgende Hypothesen werden untersucht:

1. Es besteht eine Assoziation zwischen *NPY*-Genvarianten und ADHS bei Kindern und Jugendlichen.
2. Es besteht eine Assoziation zwischen *NPY*-Genvarianten und BMI-Perzentilen bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS.

6. Material und Methoden

6.1 Material

6.1.1 Oligonukleotide

Die untersuchten Genvarianten lagen im Bereich des Promotors (rs16147), im Bereich von Exon 2 (rs16139) und Exon 3 (rs5574), sowie in einer Intronregion (rs16124).

In Tabelle 4 werden die *single nucleotide polymorphisms* (SNPs), die verwendeten Primer, die Annealingtemperatur, die Produktlänge, die Zahl der *polymerase chain reaction* (PCR)-Zyklen und die Puffer angegeben.

Tab. 4: PCR-Protokoll

SNP	Primer forward	Primer reverse	Temp.	Zyk- len	Produkt- länge	PCR- Puffer
rs5574	NPY-E3-f: gcttggtacagatgaacacctgac	NPY-E3-r: tgtcataccgagttctggaaca	63,0°C	40	217 bp	7,5 mM MgCl ₂
rs16124	NPY-U3x-f: gattcaggggttcgctcga	NPY-U3x-r: gcactactacattcaggggct	65,0°C	35	341 bp	15mM MgCl ₂
rs16139	NPY-E2-f: aggtggtgctagccactcctg	NPY-E2-r: gtatctggccatgtcctccgct	64,1°C	35	310 bp	10 mM MgCl ₂
rs16147	NPY-P1-f: tgtgcgccagttgcctcac	NPY-P1-r: cgctggacaacaccaaagccca	65,8°C	35	273 bp	7,5 mM MgCl ₂

6.1.2 Puffer

Für die PCR wurde als Puffer Magnesiumchlorid (MgCl₂) verwendet, für das Gießen des Agarosegels TAE-Puffer und für die Gelelektrophorese Blaupuffer. Für den nachfolgenden Enzymverdau wurden zu dem entsprechenden Enzym passende NEBuffer von BioLabs verwendet.

Tab. 5.: Puffer für PCR und Gelelektrophorese

MgCl ₂ 7,5 mM; 10 mM ; 15 mM	
25 ×TAE-Puffer	121,0 g Tris-Base 28,5 g Eisessig 50,0 ml EDTA (0,5 M/pH 8)
Blaupuffer	10,0 ml H ₂ O 1,5 ml Glycerol 25,0 mg Bromphenolblau-Xylen-Cyanol
NEBuffer 3	100,0 mM NaCl 50,0 mM Tris-HCL 10,0 mM MgCl ₂ 1,0 mM Dithiothreitol pH 7,9
NEBuffer 4	20,0 mM Tris-Acetat 50,0 mM Kaliumacetat 10,0 mM Magnesiumacetat 1,0 mM Dithiothreitol pH 7,9

6.1.3 Enzyme

Hier aufgeführt sind die untersuchten SNPs mit, für den Enzymverdau benötigten, Restriktionsenzymen, deren Puffer, die Inkubationszeit und -temperatur und die in der Gelelektrophorese ablesbare Produktlänge nach dem Verdau. Außerdem wird auch die Taq-Polymerase, welche bei der PCR eingesetzt wird, aufgeführt.

Tab.6: Enzyme, Puffer und Produktlänge für den Restriktionsverdau

SNP	Enzym	Puffer	Inkubation	Produktlänge
	Taq-Polymerase			
rs5574	Bfal	NEB 4	37°C für 4h	C/C → 217 bp C/T → 74 + 143 + 217 bp T/T → 74 + 143
rs16124	Bsrl	NEB 3	65°C für 2h	G/G → 341 bp G/T → 125 + 216 + 341 bp T/T → 125 + 216 bp
rs16139	BsiEI	NEB 4	60°C für 3h	C/C → 125 + 185 bp C/T → 125 + 185+ 310 bp T/T → 310 bp
rs16147	CviKI-1	NEB 4	37°C über Nacht	C/C → 38 + 122 + R bp C/T → 38 + 122 +160+R bp T/T → 160 + R bp R = 22+ 95

6.1.4 Agarosegel

Zur Herstellung eines Agarosegels werden folgende Chemikalien benötigt, zur Herstellung siehe Punkt 6.4.4.

Tab.7: Verwendete Reagenzien für Agarosegele

3-5 mg Agarose gelöst in
100 ml TEA-Puffer
3 µl Ethidiumbromid

6.2. Arbeitsgeräte

Tab. 8: Alphabetische Auflistung verwendeter Arbeitsgeräte

Biometra T1 Thermocycler	Biometra Göttingen
Biometra T-Gradient Thermoblock	Biometra Göttingen
Frischhalte-Folie	Toppis Melitta, Minden
Gelkammern, Kämme	PEQLAB, Biotechnologie GmbH, Erlangen
Glasgefäße	SCHOTT, Duran, Germany
Mikrowelle	SHARP
Multipipette	FINNPIPETTE, Thermo scientific 15-300 µl
Parafilm	Menasha, WI 52920, USA
Pipetten	Eppendorf, Hamburg
Pipettenspitzen	Biosphere, Nümbrecht, Sarstedt
Reaktionsgefäßständer	Micro Test Tube Rack, WITEG witopet
Rührgerät	Hotplate Stripper Model L-81
Spannungsgeräte	Gene Power Supply, GPS 200/400, Pharmacia Freiburg Power Supply Consort E835 und E431 300V-500mA, Belgien Biometra Powerpack P24
Thermomixer	Thermomixer comfort Eppendorf, Hamburg
Tubes	LifeScience High-Tech, Brand GmbH Wertheim

Fortsetzung Tab. 8: Alphabetische Auflistung verwendeter Arbeitsgeräte

UV-Transluminator	BIO RAD, Universal Hood II, Hercules USA
Vortexer	Vortex Genie 2, Bender und Hobein AG, Switzerland
Waage	PM 300 Mettler, Gießen
Wärmeschrank	Heraeus, Kendro Laboratory Products
Zentrifugen	Microspin FV-2400 Centrifuge 5430, Eppendorf, Hamburg

6.3 Chemikalien

Tab. 9: Alphabetische Auflistung verwendeter Chemikalien

Agarose	Bioenzym Scientific GmbH, Oldendorf
Aqua dest.	Merck, Darmstadt
Bromphenolblau-Xylen-Cyanol	Sigma, Steinheim
BSA	New England Biolabs
0,5 M EDTA (pH 8)	Applichem, Darmstadt
Enzyme für Restriktionsverdau	New England Biolabs, www.neb.com
1 % Ethidiumbromidlg	Sigma, Steinheim
Glycerol	Sigma, Steinheim
MgCl ₂	Sigma, Steinheim
Nukleotide	Promega, Mannheim Set of dATP, dCTP, dGTP, dTTP
Primer	Metabion, München
Puffer für Restriktionsverdau s.o.	New England Biolabs, www.neb.com
Taq-Polymerase	GoTaq Green, Promega Madison, USA
Tris-Base	Applichem, Darmstadt

6.4 Methoden

6.4.1 Stichprobe

Es wurde eine Stichprobe von 269 Kindern mit ADHS aus der Kinder-und Jugendpsychiatrie der Universität Würzburg, diagnostiziert nach dem DSM-IV und eine Gruppe von 142 gesunden Kontrollen aus Schulen oder Sportvereinen der fränkischen Region herangezogen. Das mittlere Alter der von Krankheit betroffenen Kinder lag bei 10 Jahren und

3 Monaten. Insgesamt waren 81,78 % männlich und 18,21 % weiblich. Das mittlere Alter der Kontrollkinder betrug 10 Jahre und 10 Monate, 58,7% waren männlich, 41,3% weiblich. Ausschlusskriterien waren ein IQ \leq 75, Entwicklungsstörungen, primäre Angst- und Stimmungsstörungen, Tourette-Syndrom, Schizophrenie, neurologische Erkrankungen, Verletzungen des Gehirns, fetales Alkoholsyndrom, Frühgeburtlichkeit und schwerwiegende prä-, peri- oder postnatale Komplikationen (Renner, Walitza, et al., 2008).

Der BMI sowie die Perzentile des Würzburger Samples wurde auf Grundlage der Publikation von Kromeyer-Hauschild (K. Kromeyer-Hauschild, 2001) mittels des Perzentilenrechners der Adipositasambulanz der Universitätskinderklinik Tübingen erstellt (<http://www.medizin.uni-tuebingen.de/kinderklinik/de/abteilungen/allgemeine-paediatric-haematologie-onkologie/sprechstunden/endokrinologie-adipositas/adipositas/bmi-rechner/>).

6.4.2 SNPs und Haploblocks

NPY ist auf Chromosom 7p15.3 lokalisiert und weist vier Exons auf. Vier Polymorphismen – rs16124, rs16139, rs16147 und rs5574 - im Promotorbereich und den Exons bzw. *downstream* von NPY wurden mit Hilfe von HapMap® (siehe unten) oder aufgrund vorheriger Untersuchung in anderen Zusammenhängen ausgewählt und in dieser Dissertation untersucht. Dabei waren die SNPs während der Arbeit wie folgt benannt worden. Die folgende Bezeichnung wird auch in Kapitel 7. beibehalten:

Untersuchte SNPs:

rs 16147 = NPY P1

rs 16139 = NPY P2

rs 5574 = NPY E3

rs 16124 = NPY U3x

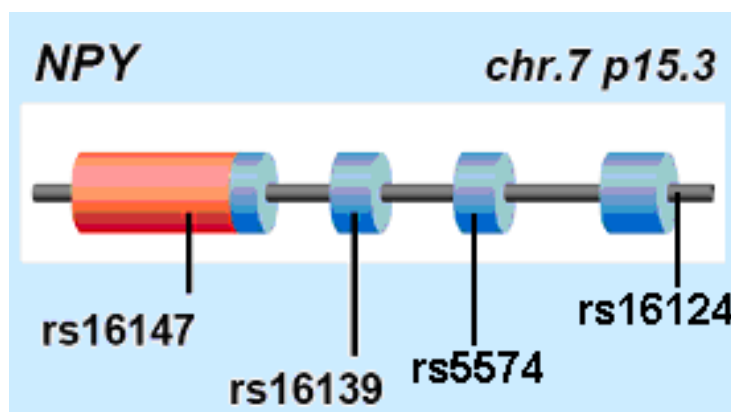


Abb.5: Schematischer Aufbau der Genstruktur von NPY mit verwendeten SNPs

SNPs sind Einzelnukleotidpolymorphismen von DNA-Abschnitten, innerhalb derer sich zwei Individuen durch eine Nukleotidbase unterscheiden und welche in mehr als 1% in einer Population auftreten. SNPs machen 90 % der genetischen Unterschiede zwischen zwei Individuen aus. Liegen SNPs in regulatorischen Regionen können sie Unterschiede in der Proteinexpression hervorrufen (Heinrich, 2014).

Mehrere SNPs lassen sich in so genannte Haploblocks zusammenfassen. In einem solchen Block besteht eine Korrelation zwischen Polymorphismen, sodass mit Hilfe einiger ausgewählter SNPs, so genannter Tag-SNPs, eine Aussage über weitere in dem Block lokalisierte Polymorphismen getroffen werden kann (Halperin & Eskin, 2004). Systematische Studien von häufigen humanen genetischen Varianten werden durch die Tatsache erleichtert, dass Individuen, die ein bestimmtes SNP-Allel tragen, oft auch spezifische Allele in der Nachbarschaft des Variationsortes tragen. Diese Korrelation wird *linkage disequilibrium* (LD) genannt. 2002 wurde das internationale HapMap-Projekt gegründet. Hierbei wurde eine genomweite Datenbank häufiger menschlicher Sequenzvarianten angelegt, mit deren Hilfe häufige SNPs bestimmter Genorte bestimmt und weiter untersucht werden können ("A haplotype map of the human genome," 2005).

Um die genetischen Variationen zwischen verschiedenen Menschen zu charakterisieren, muss man den Haplotyp des Individuums bestimmen (Halperin & Eskin, 2004). Dabei handelt es sich um eine Kombination von Allelen entlang eines Chromosoms ("A haplotype map of the human genome," 2005). Geht ein bestimmter Haplotyp mit dem Bestehen einer Erkrankung einher, so kann dies zum verbesserten Verstehen der Krankheit beitragen. Werden beide Chromosomen eines Individuums gemeinsam untersucht, zeigt sich dessen Genotyp (Halperin & Eskin, 2004).

In Abbildung 6 wird ein Beispiel für einen Haploblock für NPY gezeigt. Die *minor allele frequency* (MAF) beträgt 0,1. Das bedeutet, dass mindestens 10% der Bevölkerung eine Variante besitzen. Der Determinationskoeffizient r^2 entspricht 0,8. Das bedeutet, dass 80% der Genvarianten innerhalb des untersuchten Bereiches durch die Untersuchung der unten genannten 4 SNPs vorhersagbar sind. Bei zwei der SNPs, welche in Abbildung 6 gezeigt sind, gelang es uns nicht, einen Assay zu generieren, sodass zwei andere SNPs, ausgewählt und mit Hilfe von HapMap®, untersucht wurden. Der SNP rs16139 zum Beispiel war bereits in Zusammenhang mit weiteren psychiatrischen Erkrankungen, unter anderem der Depression, gebracht worden (Wang et al., 2013).

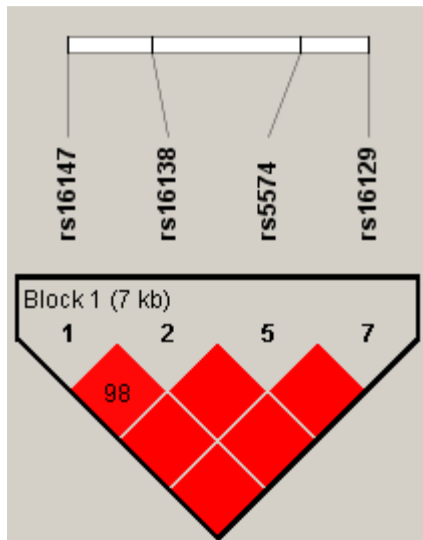


Abb.: 6: Beispiel für den Haploblock von NPY mit 4 SNPs von welchen zwei SNPs ausgewählt worden waren

6.4.3 Die Polymerasekettenreaktion

Die von Kary Mullis entwickelte Polymerasekettenreaktion stellte einen Durchbruch für die Gentechnik dar (Mullis et al., 1986). Mit Hilfe dieser Methode lassen sich *in vitro* spezifische Fragmente der doppelsträngigen DNA gezielt vermehren. Dabei wird der DNA-Doppelstrang durch Erhitzen auf 95°C denaturiert. Nach einem raschen Abkühlen, in dieser Arbeit auf Temperaturen zwischen 63 und 65,8°C, binden, ausgehend von den zuvor zugesetzten Primern, komplementäre Oligonukleotide an das zu amplifizierende Stück des Doppelstranges.

Um eine unspezifische Hybridisierung während der Elongation zu verhindern, muss dabei das Gemisch auf 72°C erhitzt werden. Bei der Elongation handelt es sich um die eigentliche Verdopplung des gewünschten DNA-Fragments. Beginnend an den angelagerten Primern, werden durch den Zusatz der Taq-Polymerase, einer hitzeunempfindlichen DNA-Polymerase aus dem *Eubacterium thermus aquaticus*, die beiden Einzelstränge zu zwei Doppelsträngen komplementiert. Wird dieser Zyklus mehrmals hintereinander wiederholt, so kommt es zu exponentieller Zunahme des gewünschten DNA-Fragments. Bei den in dieser Dissertation untersuchten SNPs wurde eine Zyklanzahl von 35-40 Zyklen benötigt.

In dieser Arbeit wurde die nachfolgend aufgeführte Abfolge während der vier PCR-Protokolle eingehalten, zu den genaueren Temperaturen, den Primern und der Zyklanzahl vgl. Tabelle 4:

1. Denaturierung zu Beginn bei 95°C über 300 Sekunden
2. Denaturierung bei 95°C über 45 Sekunden
3. Annealing bei Temperaturen zwischen 63 und 65,8°C über 45 Sekunden
4. Elongation bei 72°C über 45 Sekunden
5. Finale Elongation bei 72°C über 300 Sekunden
6. Abkühlen auf 10°C

Dabei wurden die Arbeitsschritte 2 bis 4 in 35-40 Zyklen wiederholt, während die Schritte 1, 5 und 6 nur einmalig während der PCR vorkamen.

In Tabelle 10 wird der Reaktionsansatz von insgesamt 25 µl des PCR-Protokolls gezeigt.

Als Nullprobe diente der Restriktionsansatz mit Zugabe von destilliertem Wasser an Stelle von DNA.

Tab. 10: Reaktionsansatz für 25 µl des PCR-Protokollansatzes

Puffer	7,5/ 10/ 15 mM MgCl ₂	2,5 µl
Nukleotide	2,5 mM each	1,0 µl
Primer	forward- und reverse-Primer vgl. Tab.4	je 1,0 µl (gesamt 2,0 µl)
DNA	DNA eines Probanden	1,0 µl
DNA-Polymerase	Taq-Polymerase	0,2 µl
Wasser (aqua dest.)		18,3 µl

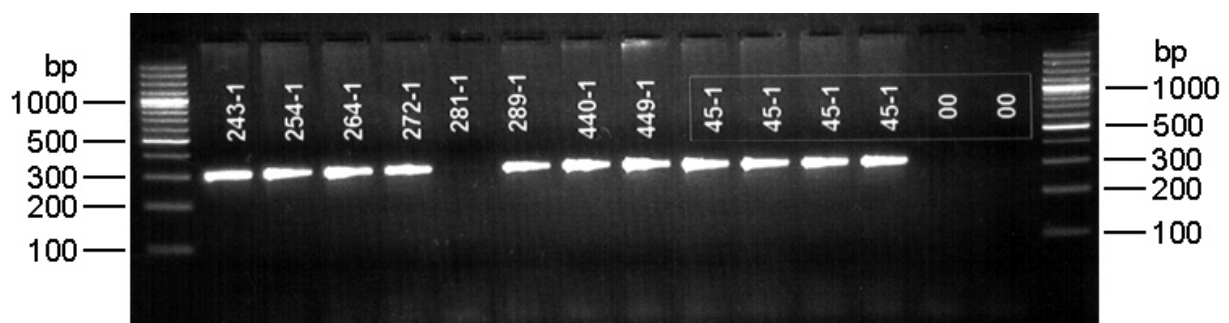


Abb. 7: Beispiel eines 3%igen Agarose-Gels, auf welches durch PCR amplifizierte DNA von Indexkindern (pseudonymisiert durch die Zahlen) aufgetragen wurde (Slot 2-13). Slot 1 und 16 zeigt die 100 bp-DNA-Leiter, Slot 14 und 15 enthält die Nullproben.

6.4.4 Agarose-Gelelektrophorese

Bei der Gelelektrophorese werden die bei der PCR oder dem späteren Restriktionsverdau gewonnenen DNA-Fragmente mittels eines horizontal angelegten elektrischen Feldes in einem Agarosegel nach Größe aufgetrennt. Dies dient zunächst der Vergewisserung, dass während der PCR das gewünschte DNA-Fragment, dessen Basenpaarlänge bekannt ist, vervielfältigt wurde und keine weiteren nicht gewünschten DNA-Anteile.

Hierzu werden 3- bis 5-prozentige Agarosegele der Größe 12 × 14 cm gegossen und mit je zwei Gelkämmen versehen, welche nach dem Aushärten des Gels die Taschen für die aufzutrennende DNA bilden. Zum Gießen der Gele werden zunächst 3-5 mg Agarose in 100 ml TEA-Puffer durch 2- bis 5-minütiges Erhitzen gelöst. Anschließend lässt man das Gel auf einer Rührscheibe auf etwa 50°C abkühlen, bevor 3 µl Ethidiumbromid zugegeben werden und das Gel zum Abkühlen und Erhärten in eine Kammer mit Gelkämmen gegossen wird.

Nach 30-45 Minuten kann das Gel für die Elektroforese verwendet werden.

Dazu wird es in eine Gelkammer, bedeckt von TAE-Puffer, gelegt und die durch die Gelkämme entstandenen Taschen mit je einer Mischung aus 5 µl Blaupuffer und 6-15 µl (je nach gewünschter Bandenstärke) PCR-Produkt befüllt. Dabei gibt man in die erste Kammer die 100 Basenpaare umfassende DNA-Leiter als Referenz für die später zu bestimmenden Größen der Fragmente. Anschließend wird eine Spannung von 120 Volt angelegt, durch welche die negativen DNA-Fragmente innerhalb von 30-45 Minuten im elektrischen Feld aufgetrennt werden, indem sie zum positiven Pol wandern. Leichtere Fragmente mit weniger Basenpaaren wandern dabei schneller als Fragmente mit mehr Basenpaaren.

Unter einem UV-Transilluminator können im Anschluss die DNA-Fragmente und die DNA-Leiter sichtbar gemacht und deren Größe anhand der Leiter bestimmt werden, da das zuvor zugegebene Ethidiumbromid mit der DNA des PCR-Produkts interkaliert und bei einer UV-Bestrahlung mit einer Wellenlänge von 365 nm im sichtbaren Bereich fluoresziert.

6.4.5 Restriktionsenzymverdau

Um die Basenabfolge der untersuchten SNPs bei den unterschiedlichen Individuen des Patientenkollektivs und der Kontrollgruppe genau zu untersuchen, wird das PCR-Produkt mit Hilfe von Restriktionsendonukleasen geschnitten.

Diese Nukleasen sind bakterielle Enzyme, die spezifische, häufig palindromische Sequenzen von mindestens 4 Basenpaaren erkennen und durch Hydrolyse einer Phosphodiesterbindung spalten. Durch Zugabe des Enzyms entstehen Fragmente unterschiedlicher

Größe in Abhängigkeit des Vorhandenseins einer definierten Erkennungssequenz. Die Restriktion erfolgt unter den vom Hersteller angegebenen Puffer- und Temperaturbedingungen (Heinrich, 2014). Im Anschluss werden die Fragmente, wie unter 6.4.4. beschrieben, aufgetrennt und sichtbar gemacht, sodass deren Basenpaarlänge bestimmt werden kann und das Vorhandensein oder Fehlen einer definierten Basensequenz gezeigt wird.

In Tabelle 11 ist der Reaktionsansatz für den jeweiligen Enzymverdau gezeigt.

Tab.11: Reaktionsansatz für den jeweiligen Restriktionsenzymverdau

SNPs	Enzym	PCR-Produkt	Puffer	Wasser
rs5574	Bfal (1,00 µl)	10-12 µl	NEB 4 (2 µl)	5-7 µl
rs16124	Bsrl (1,00 µl)	5-10 µl	NEB 3 (2 µl)	7-12 µl
rs16139	BsiEI (0,25 µl)	10 µl	NEB 4 (2 µl)	7,75 µl
rs16147	CviKI-1 (0,40 µl)	10 µl	NEB 4 (2 µl)	7,60 µl

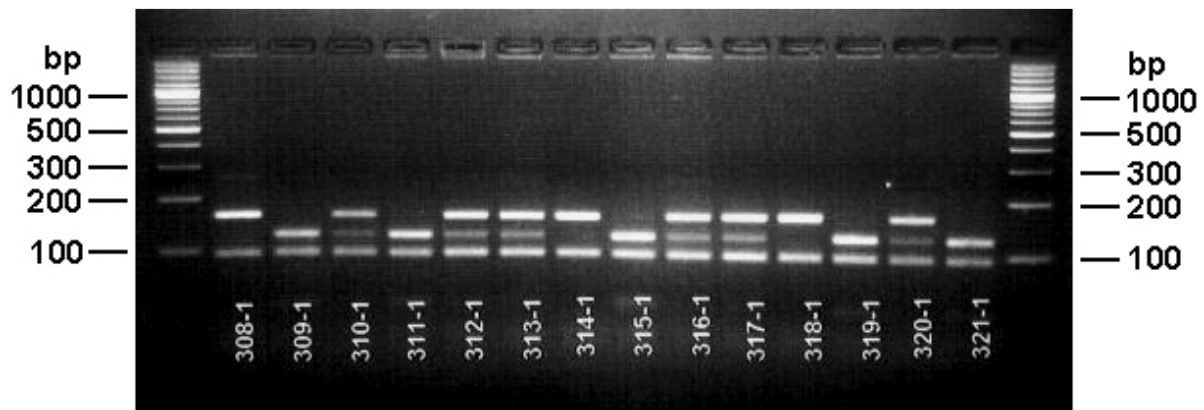


Abb.8: Fotografie eines 4,5%igen Digest-Gels der Indexkinder mit ADHS: Proben 0308-0321 (Slot 2-14), 100bp-Leiter (Slot 1 und 16).

6.4.6 Statistische Datenanalyse

Folgende Hypothesen werden untersucht:

1. Es besteht eine Assoziation zwischen *NPY*-Genvarianten und ADHS bei Kindern und Jugendlichen.
2. Es besteht eine Assoziation zwischen *NPY*-Genvarianten und BMI-Perzentilen bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS.

6.4.6.1 Hardy-Weinberg-Equilibrium

Die Gruppen – erkrankte Kinder und Kontrollgruppe – wurden auf das Bestehen des Hardy-Weinberg-Equilibriums mittels eines Chi-Quadrattests getestet.

Das Hardy-Weinberg-Equilibrium ist ein mathematisches Modell aus der Populationsgenetik, das von einer idealen, nicht durch innere oder äußere Einflüsse beeinflussten, Population ausgeht. Gebräuchlich ist das Gesetz vor allem in der klinischen Genetik zur Berechnung von Allel- bzw Genotypenfrequenzen. So kann mit Hilfe des Gesetzes zum Beispiel bei einer autosomal-rezessiven Erkrankung die Heterozygotenhäufigkeit berechnet werden. Das Gesetz geht davon aus, dass auf einem bestimmten Genlocus zwei Allele vorkommen, p und q . Handelt es sich um eine ideale Population, so gilt folgende Formel, wobei $2pq$ die Heterozygotenfrequenz darstellt:

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

6.4.6.2 Chi-Quadrattest

Die Assoziation der Genvarianten mit der Gruppe – Hypothese 1 – wurde anhand von Chi-Quadrattests überprüft.

Der Chi-Quadrattest gehört zu den Hypothesentests. Er testet, ob zwei qualitative Variablen aus einer Stichprobe miteinander in Beziehung stehen.

6.4.6.3 Varianzanalyse

Zur Analyse, ob sich die Genvarianten bei ADHS-Patienten bezüglich der BMI-Perzentile unterscheiden – Hypothese 2 –, wurde eine Varianzanalyse oder *Analysis of Variance* (ANOVA) mit dem Zwischensubjektfaktor Genotyp herangezogen. Je nach Einteilung der Genvarianten war der Zwischensubjektfaktor zwei- oder dreifach gestuft.

Die Varianzanalyse wird verwendet, wenn Mittelwerte von zwei oder mehr Populationen im Hinblick auf eine quantitative Variable verglichen werden.

Zur statistischen Auswertung wurde das Programm SPSS 21 verwendet.

7. Ergebnisse

7.1 Hardy-Weinberg- Equilibrium

Die Kriterien des Hardy-Weinberg Gleichgewichts waren für alle Polymorphismen, sowohl die der Kontrollen wie auch die der erkrankten Kinder, erfüllt.

Tab.12 : Ergebnisse des Chi- Quadrattests bezüglich des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts:
Die Gruppen lagen im Hardy-Weinberg-Equilibrium

SNP	<i>p-value</i> ADHS-Kinder	<i>p-value</i> Kontrollen
rs 16147	$p = 0.6869$	$p = 0.0732$
rs 16139	$p = 0.2501$	$p = 0.7268$
rs 5574	$p = 0.9389$	$p = 0.1358$
rs 16124	$p = 0.7985$	$p = 0.1263$

7.2 Chi-Quadrat test zur Auswertung von Hypothese 1

Im Rahmen der Auswertung von Hypothese 1 zeigten die Chi-Quadrat tests keine signifikanten Assoziationen der Gruppen - ADHS vs. Kontrollgruppe - mit den Genotypen.

Bei einem der SNPs (NPY P2) war eine statistische Auswertung aufgrund des geringen Vorkommens einiger Genotypen (CC und CT) lediglich durch deren Zusammenfassung möglich (siehe auch Tabelle 13 und 14).

Aufgrund dessen erfolgte auch eine Zusammenfassung von Genotypen bei den drei weiteren SNPs, zum Beispiel CC/CT vs. TT. Es konnte auch hierdurch keine Signifikanz festgestellt werden.

Tab.13:

Ergebnisse der Chi-Quadrat tests der vier untersuchten SNPs inklusive der Zusammenfassung von Genotypen bezüglich Hypothese 1. Es zeigte sich keine signifikante Assoziation der Gruppen mit den Genotypen.

SNPs	Chi-Quadrat-Test
NPY P1	$X^2(2) = 3,099, p = 0,212$
NPY P1 C vs. TT	$X^2(1) = 0,229, p = 0,632$
NPY P2 C vs. TT	$X^2(1) = 0,203, p = 0,653$
NPY E3	$X^2(2) = 1,898, p = 0,387$

Fortsetzung Tab.13:

Ergebnisse der Chi-Quadrattests der vier untersuchten SNPs inklusive der Zusammenfassung von Genotypen bezüglich Hypothese 1. Es zeigte sich keine signifikante Assoziation der Gruppen mit den Genotypen.

SNPs	Chi-Quadrat-Test
NPY E3 T vs. CC	$X^2(1) = 0,020, p = 0,889$
NPY U3x	$X^2(2) = 1,249, p = 0,535$
NPY U3x G vs. TT	$X^2(1) = 0,138, p = 0,711$

Die Häufigkeitsverteilung der Genotypen bei den Kindern und Jugendlichen mit ADHS und bei der Kontrollgruppe der vier untersuchten SNPs inklusive der Zusammenfassung von Genotypen war, wie in der folgenden Tabelle dargestellt:

Tab.14:

Häufigkeitsverteilung der Genotypen bei ADHS und der Kontrollgruppe von NPY P1 bis NPY U3x

SNPs	Genotypen	Anzahl Kinder/Jugendliche mit ADHS	Anzahl Kinder Kontrollgruppe	Gesamtzahl
NPY P1	CC	57	22	79
	CT	126	79	205
	CC/CT	183	101	284
	TT	77	38	115
NPY P2	CC/CT	18	8	26
	TT	242	131	373
NPY E3	CC	87	46	133
	CT	128	77	205
	CT/TT	176	96	272
	TT	48	19	67
NPY U3x	GG	56	25	81
	GT	132	79	211
	GG/GT	188	104	292
	TT	73	37	110

7.3 Varianzanalyse zur Auswertung von Hypothese 2

Die ANOVA für die Analyse der Genotypeneffekte auf die BMI-Perzentile bei den ADHS-Patienten ergab weder für NPY P1 ($F(2,257) = 0,171, p = 0,843$) bzw. NPY P1 C vs. TT ($F(1,258) = 0,088, p = 0,767$), noch für NPY P2 C vs. TT ($F(1,258) = 1,011, p = 0,316$), noch für NPY E3 ($F(2,260) = 0,231, p = 0,794$) bzw. T vs. CC ($F(1,261) = 0,379, p = 0,529$), noch für NPY U3x ($F(2,258) = 0,377, p = 0,686$) bzw. T vs. G ($F(1,259) = 0,618, p = 0,432$) signifikante Effekte.

Tab.15:

Mittelwerte und Standardabweichungen der BMI- Perzentilen-Daten für die vier untersuchten SNPs mit und ohne Zusammenfassung von Genotypen.

SNP	Genotypen	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl Kinder/Jugendliche mit ADHS
NPY P1	CC	55,68	27,82	57
	CT	53,38	29,43	126
	CC/CT	54,10	28,88	183
	TT	52,94	27,47	77
NPY P2	CC/CT	47,69	28,65	18
	TT	54,73	28,63	242
NPY E3	CC	52,57	27,62	87
	CT	54,59	29,89	128
	CT/TT	54,92	29,00	176
	TT	55,83	26,73	48
NPY U3x	GG	56,29	28,42	56
	GT	54,60	29,38	132
	GG/GT	55,10	29,03	188
	TT	52,00	27,55	73

Zudem wurden explorativ weitere Analysen durchgeführt, um mögliche konfundierende Einflüsse von Geschlecht und Alter zu testen. Die Ergebnisse blieben auch mit der Kovariate Alter wie berichtet bestehen. Auch unter Hinzunahme des Zwischensubjektfaktors Geschlecht in die ANOVA ergaben sich keine signifikanten Geschlechtseffekte und die Ergebnisse blieben wie berichtet bestehen.

8. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden Genvarianten von NPY hinsichtlich einer Assoziation mit der ADHS bei einer Stichprobe von Kindern und Jugendlichen in einem *case-control* Studiendesign untersucht. Darüber hinaus wurden die genannten Genvarianten bei an ADHS erkrankten Kindern hinsichtlich einer Assoziation mit der BMI-Perzentile untersucht. Es wurde keine Assoziation zwischen den ausgewählten SNPs und der Diagnose ADHS in der untersuchten Stichprobe gefunden. Auch zeigte sich kein Zusammenhang zwischen den genannten SNPs und den BMI-Perzentilen bei von der ADHS betroffenen Kindern. Die Hypothesen konnten demnach nicht bestätigt werden.

Die ADHS ist mit etwa 5% Betroffenen weltweit eine der häufigsten psychiatrischen Störungen im Kindesalter. Die Erkrankung entwickelt sich aus einer multifaktoriellen Genese heraus und trotz der hohen Heritabilität ist nach gegenwärtiger wissenschaftlicher Meinung bis heute nur ein geringer Teil der Gene bekannt, die an der Pathophysiologie der ADHS beteiligt sind (Faraone & Mick, 2010; Renner, Gerlach, et al., 2008).

Es zeigte sich auch, dass die ADHS mit multiplen Komorbiditäten einhergeht, die den Verlauf der Erkrankung in unterschiedlichem Maße mit beeinflussen.

In den letzten Jahren wurde die Forschung auf eine bisher wenig beachtete Begleiterkrankung der ADHS aufmerksam. Unter hospitalisierten stark übergewichtigen Kindern konnte ein mehr als 50-prozentiger Anteil an ADHS-Erkrankungen ausgemacht werden (Agranat-Meged et al., 2005) und auch andere Studien wiesen einen Zusammenhang zwischen ADHS und Übergewicht bis hin zur Adipositas nach.

Bisher wurden mehrere Theorien für dieses Phänomen aufgestellt. Man ging davon aus, dass die typische ADHS-Symptomatik wie Impulsivität, geringe Verhaltensregulierung und vermehrt sitzende Tätigkeiten, Nahrungsgewohnheiten fördert, die zu Gewichtszunahme führen (Ebenegger et al., 2012; Erhart et al., 2012).

Eine weitere denkbare Rolle könnte auch die Gemeinsamkeit des hypofunktionellen Dopaminsystems spielen, wie in mehreren Arbeiten beschrieben (Langley et al., 2004; Levitan et al., 2004; Pagoto et al., 2009). Bei einem genomweiten Scan auf CNVs auf der Suche nach Genen, die für die Entstehung der ADHS mitverantwortlich sind, wurde eine Duplikation auf Chromosom 7p15 – dem Genlocus des NPY – bei mehreren an ADHS erkrankten Probanden entdeckt (Lesch et al., 2011). Das Neuropeptid Y ist maßgeblich an der Regulation von Gewicht und Energiehaushalt beteiligt und könnte demnach eines der gesuchten Kandidatengene sein. Aufgrund dessen wurde NPY in dieser Dissertation genauer

untersucht. Es ergab sich jedoch kein Hinweis auf eine Korrelation hinsichtlich der aufgestellten Hypothesen.

Die Identifikation von ADHS-Risikogenen, vor allem im Bereich der komorbiden Adipositas, wäre eine Bereicherung für die Diagnosestellung, aber auch für die Prävention von medikamentösen Nebenwirkungen, wie der Appetitlosigkeit und des Gewichtsverlustes und für die Behandlung selbst.

In der vorliegenden Dissertation wurden insgesamt 4 Polymorphismen im Promotor-, Intron- und Exonbereich von NPY mittels PCR und Restriktionsverdau bei einem Patientenkollektiv von 269 erkrankten Kindern untersucht.

Der Promotor ist die wichtigste regulatorische Einheit für die Genfunktion und deshalb von besonderer Bedeutung.

Wie bereits beschrieben, fand sich keine Assoziation zwischen den untersuchten Genotypen und ADHS, sowie den Genotypen und den Perzentilen bei ADHS.

Dies könnte durch die Auswahl der SNPs beeinflusst werden. Die untersuchten SNPs wurden teils anhand von bereits bestehenden, bei psychiatrischen Diagnosen bekannten, Polymorphismen ausgewählt, teils mit Hilfe von HapMap®-Daten. Von dem durch HapMap® empfohlenen Haploblock waren nur zwei SNPs untersucht worden, da es nicht gelungen war, von den beiden weiteren SNPs einen Assay zu erstellen, sodass auf zwei weitere, nicht direkt empfohlene SNPs ausgewichen worden war, was Einfluss auf das Ergebnis gehabt haben könnte. Neben den untersuchten Bereichen gibt es jedoch noch weitere, für die Genregulation bedeutsame Genabschnitte, welche nicht untersucht wurden und welche dennoch interessante Regionen für zukünftige molekulargenetische Untersuchungen darstellen. Ebenfalls möglich wäre beispielsweise eine, die Rezeptoren von NPY betreffende, genetische Veränderung, welche zu einer Funktionslosigkeit oder aber einer Überfunktion des Neuropeptides führen könnte. Bisher liegen jedoch zu Untersuchungen im Bereich dieses Rezeptors keine Daten vor.

Eine weitere Ursache für eine nicht nachgewiesene Korrelation könnte die Tatsache sein, dass sich die gesuchte Veränderung nicht auf DNA-Ebene, sondern erst im Verlaufe der transkriptionellen und translationellen Vorgänge findet.

Eine andere Möglichkeit könnte eine Veränderung des Lebenszyklus des Proteins selbst sein. So könnte dieses unter bestimmten Umständen stabiler sein oder im Abbau verzögert werden. Hinweise hierfür konnten bisher nicht erbracht werden, weshalb weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet nötig wären.

Zusätzlich ist ein Einfluss der komplexen Regelkreise im Hypothalamus, denen NPY unterworfen ist und dort abhängig von verschiedenen Aktivierungs- und Hemmvorgängen ausgeschüttet wird, denkbar.

Es zeigte sich bereits, dass NPY durch die Hormone Leptin aus dem Fettgewebe und Insulin aus dem endokrinen Pankreas reguliert wird (Spiegelman & Flier, 2001). Eine zentrale Insulinadministration reduziert die mRNA-Expression von NPY im ARC bei normalen Ratten, wohingegen bei insulinresistenten Ratten NPY erhöht bleibt (Schwartz et al., 1991; White, Olchovsky, Kershaw, & Berelowitz, 1990). Ilhan und Kollegen zeigten, dass die NPY-Level auch beim Menschen im Falle einer Insulinresistenz bei Diabetes mellitus Typ 2 erhöht sind (Ilhan et al., 2010). Neurone im Hypothalamus, welche NPY freisetzen, besitzen jedoch nicht nur Rezeptoren für Insulin, sondern sind auch selbst glucosesensitiv (Ferenczi, Zelei, Pinter, Szoke, & Kovacs, 2010). Durch das Insulin-Glucose-System könnte demnach eine Änderung der Expression von NPY und konsekutiv eine Änderung auf phänotypischer Ebene im Sinne einer Gewichtszunahme bzw. -abnahme hervorgerufen werden ohne dass Änderungen auf DNA-Ebene im NPY-Gen selbst nachzuweisen sind. Die Untersuchung eines Zusammenhanges zwischen diesem System und ADHS erscheint dementsprechend als sinnvoll, wenn eine Korrelation zwischen der ADHS und einer Gewichtszunahme vermutet wird.

Eine türkische Arbeitsgruppe untersuchte die morgendlichen Nüchternplasmalevels von NPY und Leptin bei therapienativen Kindern mit ADHS im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den NPY-Levels dargelegt werden. Allerdings war eine positive Korrelation zwischen dem BMI und den Leptinlevels in beiden Gruppen nachweisbar, wobei die Levels in der ADHS-Gruppe höher waren. Für diese Beobachtung ließ sich jedoch keine Signifikanz nachweisen (Ozcan, Arslan, Gungor, Yuksel, & Selimoglu, 2015). Weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet erscheinen somit sinnvoll.

Bei Überlegungen zu Übergewicht und Adipositas sollten Kortikosteroide als Kofaktor mit einbezogen werden, da eine Assoziation der Plasmakonzentrationen von Kortikosteroiden und der NPY-Expression bereits beschrieben wurde, genauso wie eine Koexpression von NPY und Kortikosteroidrezeptoren in Neuronen im Hypothalamus (Savontaus, Conwell, & Wardlaw, 2002).

Ein Mangel an Kortikosteroiden ist mit einer verminderten Nahrungsaufnahme vergesellschaftet (Uchoa, Silva, de Castro, Antunes-Rodrigues, & Elias, 2012). Passend dazu zeigte sich, dass Ratten nach Adrenalectomie (ADX) signifikant weniger an Gewicht zunahmten als die nicht adrenalectomierte Kontrollgruppe. Die NPY-Levels der ADX-Gruppe im Hypothalamus sanken. Zudem regulieren Glukokortikoide auch Leptin und Insulin, welche bereits dafür

bekannt sind, mit dem Neuropeptid Y in Verbindung zu stehen. Es ist jedoch anzunehmen, dass Kortikosteroide auch einen leptin- und insulinunabhängigen Effekt auf NPY haben, denn NPY steigt bei ADX-Ratten nicht an, obwohl Insulin- und Leptinlevel unter Fastenbedingungen sinken (Savontaus et al., 2002)

Gyengesi und Kollegen demonstrierten, dass Kortikosteroide sowohl anatomische wie auch elektrophysiologische Eigenschaften von Neuronen des ARC beeinflussen. So reduzierte sich nicht nur die Anzahl asymmetrischer putativer exzitatorischer Synapsen auf NPY-Neuronen nach ADX, es wurde auch eine Hyperpolarisation dieser Neuronen im Vergleich zu normalen Tieren beschrieben (Gyengesi et al., 2010). Somit wäre es auch wahrscheinlich, dass Änderungen der Kortikosteroidkonzentrationen zu Übergewicht führen könnten, indem sie die Levels von NPY fehlregulierten. Es wäre also möglich, dass ein Zusammenhang zwischen ADHS und dem Kortikosteroidspiegel die Ursache für das gehäuft komorbide auftretende Übergewicht ist und nicht NPY selbst.

In dieser Arbeit konnte keine Assoziation zwischen den NPY-Genvarianten und der ADHS, sowie der ADHS in Kombination mit den untersuchten SNPs und einer erhöhten BMI-Perzentile festgestellt werden. Eine mögliche Ursache dafür könnten die Größe und die Auswahl- bzw. die Ausschlusskriterien des Untersuchungskollektivs oder der Kontrollgruppe sein. Dabei ist zu erwähnen, dass die Kontrollgruppe mit 142 Kindern und Jugendlichen weniger Probanden enthielt als die Gruppe der erkrankten Kinder mit 269 Probanden. Auch waren in der Kontrollgruppe prozentual mehr weibliche Kinder vertreten als in der ADHS-Gruppe. Allerdings war die Geschlechterverteilung als Kovariate in der Auswertung bereits berücksichtigt worden. Darüber hinaus gelang aufgrund fehlender Größen- und Gewichtsangaben in der Kontrollgruppe bei der überwiegenden Zahl an Probanden keine Assoziationsuntersuchung zwischen NPY-Genvarianten und den BMI-Perzentilen und es gelang aufgrund dessen auch nicht, die Wirkung der Interaktion von NPY-Genvarianten plus ADHS-Erkrankung auf die BMI-Perzentile zu untersuchen. Eine größere Kontrollgruppe mit vollständig vorhandenen Größen- und Gewichtsangaben wäre also zukünftig wünschenswert.

Insgesamt zeigte sich, dass einige Studien keinen direkten Zusammenhang zwischen ADHS und Übergewicht, sehr wohl aber einen Zusammenhang zwischen ADHS und weiteren psychiatrischen Störungen, die ebenfalls zu Übergewicht führen, fanden. Cortese und Kollegen gelang es nicht, eine signifikante Assoziation zwischen erhöhtem Gewicht und ADHS-Symptomen herzustellen, sie bestätigten jedoch, dass übergewichtige Jugendliche, die zusätzlich an Bulimie litten, eine höhere Wahrscheinlichkeit hatten, ADHS-Symptome aufzu-

weisen (Cortese et al., 2007). Biederman zeigte, dass Mädchen mit ADHS in 16 % der Fälle auch an einer Essstörung litten, wobei die Bulimia nervosa am häufigsten vorkam (Biederman, Ball, et al., 2007). Mattos und Kollegen wiederum demonstrierten, dass bei unmedizierten, an der ADHS erkrankten Erwachsenen, 10,4 % zusätzlich an einer Essstörung litten, davon 77 % an einer *binge-eating*-Erkrankung, welche zu starkem Übergewicht führt (Mattos et al., 2004). Auch im Rahmen der CNV-Studie von Lesch und Kollegen, auf der die in dieser Dissertation durchgeführte Assoziationsuntersuchung basiert, wurde ein Trend hin zu einem Zusammenhang zwischen der Duplikation auf Chromosom 7p15 und *binge-eating* hergestellt (Lesch et al., 2011). Bei der vorliegenden Dissertation wurden Kinder mit typischen psychiatrischen Begleiterkrankungen jedoch nicht eingeschlossen.

In anderen Untersuchungen, wie den Studien von Agranat-Meged, Poulton und Cowell, Pagoto und Kollegen und Lam und Yang waren psychiatrische Begleiterkrankungen kein Ausschlusskriterium gewesen (Agranat-Meged et al., 2005; Lam & Yang, 2007; Pagoto et al., 2009; Poulton & Cowell, 2003). Im Gegensatz dazu wurde in der oben genannten Studie von Cortese und Kollegen, welche ebenfalls keine Korrelation zwischen ADHS und Übergewicht feststellen konnte, sämtliche Form von Vorerkrankung und jede Medikation als Ausschlusskriterium gewählt. Es ist demnach vorstellbar, dass die ADHS im Zusammenspiel mit anderen Komorbiditäten, zum Beispiel dem *binge-eating* oder der Bulimie, eine sichtbare Auswirkung auf die untersuchten NPY-Genvarianten hat. Diese Möglichkeit wurde jedoch in dieser Würzburger Studie nicht mit einbezogen und weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet wären zukünftig nötig.

Nicht untersucht wurde in dieser Arbeit auch der Zusammenhang zwischen NPY und den spezifischen Typen von ADHS. Wie in der Einleitung beschrieben, wird die ADHS in den eher unaufmerksamen, den eher hyperaktiven/impulsiven und den Kombinationstyp unterteilt. Möglich wäre eine Assoziation von NPY-Genotypen und ADHS in Bezug auf einen der speziellen Typen. Es erscheint möglich, dass subtypspezifische Gene bei der Krankheitsentstehung bedeutsam sein können. Auch hier wären weitere Untersuchungen in Zukunft nötig.

Neben Kriterien der Komorbidität und der ADHS-Typen könnten auch sozio-ökonomische Faktoren ursächlich für die nicht vorhandene Korrelation sein. Mehrere Studien, die den Zusammenhang von Bildung und Übergewicht untersuchten, kamen zu dem Ergebnis, dass die Höhe des Bildungsstandes umgekehrt proportional zum Gewicht ist (Cohen, Rehkopf, Deardorff, & Abrams, 2013). Es zeigte sich, dass Kinder mit Adipositas einen signifikant niedrigeren Intelligenzquotienten (IQ) aufwiesen, als schlankere Kontrollen (X. Li, 1995) und

dass ein niedrigerer elterlicher Bildungsstand und Geschwisterlosigkeit zu Übergewicht prädisponieren (Antonogeorgos et al., 2012; Gopinath, Baur, Burlutsky, Robaei, & Mitchell, 2012; Hesketh, Crawford, Salmon, Jackson, & Campbell, 2007). Da die familiäre Situation der Studienteilnehmer in dieser Arbeit nicht mit einbezogen wurde, man demnach also keine Aussage über sozio-ökonomische Faktoren machen kann, wäre es möglich, dass diese Faktoren in Bezug auf Übergewicht eine Rolle spielen. Falls es sich bei dem genutzten Patientenkollektiv überwiegend um Kinder aus gebildeteren Elternhäusern handelte, so wäre es möglich, dass diese ADHS-Kinder zwar genetisch zu Übergewicht neigen, sich dies jedoch phänotypisch nicht manifestierte und der Studie darum verborgen blieb. Eine genauere Aufspaltung des Studienkollektivs hinsichtlich sozio-ökonomischer Faktoren wäre demnach in Zukunft wünschenswert.

Ein weiterer klinischer Parameter, der bei der Kollektivauswahl berücksichtigt werden sollte, ist die Medikamenteneinnahme bzw. das Ansprechen auf eine Medikation. Diese Dissertation richtet sich nicht an der Medikation der untersuchten Kinder aus. Es bleibt demnach unbekannt, ob zu Übergewicht prädisponierende, genetische Varianten sich unter Medikamenteneinnahme phänotypisch in Form von Gewichtsveränderungen manifestieren oder aber den Untersuchungen verborgen bleiben. Diese Vermutung liegt nahe, da typische, in der Therapie der ADHS, verwendete Medikamente wie MPH oder Amphetaminderivate als eine der häufigsten Nebenwirkungen einen signifikanten Gewichts- und Appetitverlust zu verzeichnen haben (Cascade et al., 2010; Poulton & Cowell, 2003). Somit wäre denkbar, dass manche Kinder unter Pharmakotherapie normalgewichtig erscheinen, da die Nebenwirkungen der Therapie Übergewicht verhindern, obwohl eben diese Kinder ohne Medikation zu Gewichtszunahme neigen würden. Auch sprechen nicht alle Patienten gleichermaßen gut auf eine Pharmakotherapie an. So könnten sich unter medizierten Probanden mehrere Gruppen entwickeln. Solche Kinder, die gut auf die Therapie ansprechen, dabei jedoch starke gewichtsabhängige Nebenwirkungen entwickeln, solche, die weniger gut ansprechen, jedoch auch weniger Nebenwirkungen zu verzeichnen haben und phänotypisch eher wie unmedizierte Kinder behandelt werden können und solche, die schlecht ansprechen und trotzdem einen starken Gewichtsverlust zeigen. Auch Kinder, die gut ansprechen und trotzdem wenige Nebenwirkungen aufweisen sind möglich. Interessant für die Vergleichbarkeit von Ergebnissen bei kommenden molekulargenetischen Studien wäre demzufolge ein völlig unmediziertes Patientenkollektiv.

Zuletzt wäre es auch möglich, dass die Größe des Patientenkollektivs für die fehlende Korrelation verantwortlich ist. In dieser Arbeit wurden 269 erkrankte Kinder untersucht. Verglichen mit anderen Studien, die sich ebenfalls mit der ADHS und Übergewicht beschäftigten, handelt es sich hierbei um ein vergleichsweise großes Sample (Agranat-Meged et al., 2005; Anderson, Cohen, Naumova, & Must, 2006; Erhart et al., 2012). In Anbetracht der Tatsache, dass jedoch in diesem großen Sample kein direkter Zusammenhang zwischen der ADHS und Adipositas hergestellt werden konnte, stellt sich die Frage, ob eventuell vorhergehende Studien mit geringerer Teilnehmerzahl, welchen eine Korrelation gelang, zu einem statistisch ungenaueren Ergebnis gekommen waren. Selbstverständlich könnte wiederum die oben genannte Auswahl der Patienten hinsichtlich der Komorbiditäten, der Medikation und der sozio-ökonomischen Umgebung als wesentliche Einflussgröße für diese Diskrepanz verantwortlich sein. Da sich keinerlei Korrelation zwischen NPY-Genotypen und der ADHS oder auch Gewichtszunahme beweisen ließ, könnte es möglich sein, dass für diese spezielle Fragestellung das Kollektiv dennoch zu klein war.

In dieser Dissertation hatten von insgesamt 269 ADHS-Kindern 14,87 % ein Gewicht größer der 90. Perzentile und galten damit als übergewichtig. 6,32 % wiesen ein Gewicht über der 97. Perzentile auf und waren folglich adipös. Verglichen mit anderen Studien zur Ernährungs- und Gewichtssituation in Deutschland, liegen die in dieser Arbeit untersuchten Kinder mit ADHS auf einer Ebene mit der durchschnittlichen Gewichtsverteilung einer repräsentativen deutschen Kinderkohorte. Eine Studie des Robert-Koch-Instituts überwachte dazu in den Jahren 2003 bis 2006 die Entwicklung der Gewichtszunahme in mehreren deutschen Räumen, um eine mittlere Übergewichtsrate von 15% und eine mittlere Adipositasrate von 6,3% festzustellen (Kurth & Schaffrath Rosario, 2007). Diese Zahlen stimmen weitestgehend mit den Zahlen dieser Arbeit überein. Folglich zeigte sich in der Kohorte dieser Dissertation, anders als erwartet, kein Zusammenhang zwischen der ADHS und Adipositas.

Bis heute ist die Ätiologie der ADHS noch nicht vollständig verstanden und es wird eine multifaktorielle Genese diskutiert (Renner, Gerlach, et al., 2008). Viele gängige Erkrankungen folgen nicht Mendelschen Regeln, sondern scheinen durch eine meist unbekannt Anzahl von Genen, welche häufig mit Umweltfaktoren interagieren, verursacht zu sein (Motulsky, 2006). Dieses Modell nimmt an, dass die ADHS durch multiple, miteinander in Verbindung stehende Genvarianten entsteht, welche in der Bevölkerung üblich sind und welche nur in geringer Quantität zur Krankheitsentstehung beitragen. Durch Addition solcher Genvarianten entsteht schließlich ein Einfluss auf den Phänotyp (Franke et al., 2009). Dabei

wäre es möglich, dass auch bei den untersuchten NPY-Genotypen erst das Zusammenspiel von Genvarianten mit bisher noch unbekannt Genen eine phänotypische Auswirkung aufzeigt.

9. Zusammenfassung

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung ist eine der häufigsten psychiatrischen Erkrankung des Kindesalters, die eine hohe Heritabilität aufweist und häufig bis ins Erwachsenenalter persistiert und lebenslang zu sozialen, gesundheitlichen und ökonomischen Problemen führt (Renner, Gerlach, et al., 2008). Die ADHS tritt bei vielen Patienten in Kombination mit anderen psychiatrischen und nicht-psychiatrischen Erkrankungen auf. In den letzten Jahren rückte zunehmend die häufig zur ADHS komorbid auftretende Adipositas in den Fokus der Forschung. Zu deren Ätiologie bestehen verschiedenste Theorien, dennoch ist der Ursprung dieser vermehrt auftretenden Komorbidität bislang ungeklärt. Auf der Suche nach *copy number variations* in Zusammenhang mit ADHS, wurde eine Duplikation auf Chromosom 7p15 – dem Genlocus des NPY – entdeckt (Lesch et al., 2011). NPY, ist ein endogenes orexigenes Peptid, welches physiologischerweise die Nahrungsaufnahme stimuliert und neben zahlreichen Effekten, wie Blutdruck- und Knochenregulation, auch in Zusammenhang mit neuropsychiatrischen Erkrankungen gebracht werden konnte. Diese Duplikation auf einem Genort, dessen Produkt für die Regulation von Energiehaushalt und Körpergewicht zuständig ist, bildete die Grundlage, eine Assoziationsuntersuchung zu *NPY*-Genvarianten und dem Körpergewicht bei Kindern durchzuführen.

Untersucht wurden bei 269 an ADHS erkrankten Kindern und 142 gesunden Kontrollkindern die Assoziation zwischen *NPY*-Genvarianten und ADHS, sowie die Assoziation zwischen *NPY*-Genvarianten und BMI-Perzentilen bei ADHS.

Es ergab sich keine signifikante Assoziation. Hierfür könnten multiple Gründe ursächlich sein.

Zunächst ist es denkbar, dass tatsächlich keinerlei Assoziation besteht.

Andererseits wäre es auch möglich, dass die gesuchte Veränderung nicht in dem untersuchten Genabschnitt lag oder sich nicht auf DNA-Ebene befindet, sondern eventuell erst im Verlauf der Transkription oder Translation entsteht. Zusätzlich könnten Genvarianten, die die Ausschüttung von NPY regulierenden Proteine wie Insulin, Leptin oder Kortikosteroiden, zu vermehrter oder verminderter NPY-Expression führen und damit zu Übergewicht, wobei dann auf dem Gen des NPY selbst jedoch keine Veränderung vorläge. Wahrscheinlich ist auch, wie bei vielen psychiatrischen Erkrankungen, eine polygenetische Ätiologie, bei welcher erst durch das Zusammenspiel mehrerer Genvarianten, die alleinstehend keine Auswirkung hätten, der Phänotyp beeinflusst wird. Zuletzt ist auch die Größe und Auswahl des Patientenkollektives, zum Beispiel hinsichtlich der begleitenden

Medikation, der Komorbiditäten, der sozio-ökonomischen Faktoren und der ADHS-Subtypen, beeinflussend zu nennen.

Es wäre wünschenswert, dass weitere Studien zur Untersuchung auch der RNA- und Proteinebene eingeleitet würden. Auch weitere Untersuchungen unter Einbeziehung des Regelkreises, von welchem NPY einen Teil darstellt, erscheinen sinnvoll. Eventuell wäre auch eine Änderung des Kollektives, sowohl hinsichtlich der Größe, wie auch der Komorbiditäten und der sozio-ökonomischen Faktoren, interessant.

Da der eigentliche Ursprung des in einigen Studien gezeigten Übergewichts in Kollektiven von an der ADHS erkrankten Kindern und Jugendlichen noch unklar ist, sind weitere Untersuchungen notwendig. Die Aufdeckung einer Ursache dieses Problems würde grundlegende Veränderungen in der Indikationsstellung der unterschiedlichen Therapien, insbesondere der medikamentösen Therapie, hervorrufen, da eine der hauptsächlichen Nebenwirkungen der Stimulanzientherapie eine Gewichtsabnahme ist. So könnten Betroffene, mit Neigung zu Übergewicht, weniger unter den anorexigenen Nebenwirkungen der Stiumlanzientherapie leiden.

Außerdem wäre eine ADHS-Diagnosestellung bei übergewichtigen Kindern und Jugendlichen erleichtert. Diese Patienten werden wegen der verminderten Ausprägung der Hyperaktivität, aufgrund einer Bewegungseinschränkung im Rahmen des Übergewichts, später diagnostiziert und demnach auch später behandelt, was gegebenenfalls zu einem verminderten Therapieerfolg führt. Gerade für diese Patienten wäre auch eine raschere Diagnosestellung unerlässlich.

10. Quellenverzeichnis

- Agranat-Meged, A. N., Deitcher, C., Goldzweig, G., Leibenson, L., Stein, M., & Galili-Weisstub, E. (2005). Childhood obesity and attention deficit/hyperactivity disorder: a newly described comorbidity in obese hospitalized children. *Int J Eat Disord*, *37*(4), 357-359. doi: 10.1002/eat.20096
- Aguirre, J. A., Fuxe, K., Agnati, L. F., & von Euler, G. (1990). Centrally injected neuropeptide Y (13-36) produces vasopressor effects and antagonizes the vasodepressor action of neuropeptide Y (1-36) in the awake male rat. *Neurosci Lett*, *118*(1), 5-8.
- Allen, J. M. (1990). Molecular structure of neuropeptide Y. *Ann N Y Acad Sci*, *611*, 86-98.
- Anderson, S. E., Cohen, P., Naumova, E. N., & Must, A. (2006). Relationship of childhood behavior disorders to weight gain from childhood into adulthood. *Ambul Pediatr*, *6*(5), 297-301. doi: 10.1016/j.ambp.2006.06.002
- Antonogeorgos, G., Panagiotakos, D. B., Grigoropoulou, D., Papadimitriou, A., Anthracopoulos, M., Nicolaidou, P., & Priftis, K. N. (2012). The mediating effect of parents' educational status on the association between adherence to the Mediterranean diet and childhood obesity: the PANACEA study. *Int J Public Health*. doi: 10.1007/s00038-012-0424-3
- Armstrong, D., Lycett, K., Hiscock, H., Care, E., & Sciberras, E. (2014). Longitudinal Associations Between Internalizing and Externalizing Comorbidities and Functional Outcomes for Children with ADHD. *Child Psychiatry Hum Dev*. doi: 10.1007/s10578-014-0515-x
- Arnsten, A. F., & Li, B. M. (2005). Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biol Psychiatry*, *57*(11), 1377-1384. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.08.019
- Banaschewski, T., Becker, K., Scherag, S., Franke, B., & Coghill, D. (2010). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, *19*(3), 237-257. doi: 10.1007/s00787-010-0090-z
- Banaschewski, T., Coghill, D., Santosh, P., Zuddas, A., Asherson, P., Buitelaar, J., . . . Taylor, E. (2008). [Long-acting medications for the treatment of hyperkinetic disorders - a systematic review and European treatment guideline. Part 1: overview and recommendations]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother*, *36*(2), 81-94; quiz 94-85. doi: 10.1024/1422-4917.36.2.81
- Barkley, R. A., & Peters, H. (2012). The earliest reference to ADHD in the medical literature? Melchior Adam Weikard's description in 1775 of "attention deficit" (Mangel der Aufmerksamkeit, Attentio Volubilis). *J Atten Disord*, *16*(8), 623-630. doi: 10.1177/1087054711432309
- Barr, C. L., Kroft, J., Feng, Y., Wigg, K., Roberts, W., Malone, M., . . . Kennedy, J. L. (2002). The norepinephrine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet*, *114*(3), 255-259.

- Barr, C. L., Xu, C., Kroft, J., Feng, Y., Wigg, K., Zai, G., . . . Kennedy, J. L. (2001). Haplotype study of three polymorphisms at the dopamine transporter locus confirm linkage to attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, *49*(4), 333-339.
- Biederman, J. (2005). Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biol Psychiatry*, *57*(11), 1215-1220. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.10.020
- Biederman, J., Ball, S. W., Monuteaux, M. C., Surman, C. B., Johnson, J. L., & Zeitlin, S. (2007). Are girls with ADHD at risk for eating disorders? Results from a controlled, five-year prospective study. *J Dev Behav Pediatr*, *28*(4), 302-307. doi: 10.1097/DBP.0b013e3180327917
- Biederman, J., Boellner, S. W., Childress, A., Lopez, F. A., Krishnan, S., & Zhang, Y. (2007). Lisdexamfetamine dimesylate and mixed amphetamine salts extended-release in children with ADHD: a double-blind, placebo-controlled, crossover analog classroom study. *Biol Psychiatry*, *62*(9), 970-976. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.04.015
- Biederman, J., Faraone, S., Mick, E., Wozniak, J., Chen, L., Ouellette, C., . . . Lelon, E. (1996). Attention-deficit hyperactivity disorder and juvenile mania: an overlooked comorbidity? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *35*(8), 997-1008. doi: 10.1097/00004583-199608000-00010
- Biederman, J., Mick, E., Faraone, S. V., & Burbach, M. (2001). Patterns of remission and symptom decline in conduct disorder: a four-year prospective study of an ADHD sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *40*(3), 290-298. doi: 10.1097/00004583-200103000-00008
- Biederman, J., Newcorn, J., & Sprich, S. (1991). Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. *Am J Psychiatry*, *148*(5), 564-577.
- Biederman, J., Wilens, T., Mick, E., Milberger, S., Spencer, T. J., & Faraone, S. V. (1995). Psychoactive substance use disorders in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): effects of ADHD and psychiatric comorbidity. *Am J Psychiatry*, *152*(11), 1652-1658.
- Bobb, A. J., Addington, A. M., Sidransky, E., Gornick, M. C., Lerch, J. P., Greenstein, D. K., . . . Rapoport, J. L. (2005). Support for association between ADHD and two candidate genes: NET1 and DRD1. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, *134B*(1), 67-72. doi: 10.1002/ajmg.b.30142
- Brassett-Harknett, A., & Butler, N. (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview of the etiology and a review of the literature relating to the correlates and lifecourse outcomes for men and women. *Clin Psychol Rev*, *27*(2), 188-210. doi: 10.1016/j.cpr.2005.06.001
- Braun, J. M., Kahn, R. S., Froehlich, T., Auinger, P., & Lanphear, B. P. (2006). Exposures to environmental toxicants and attention deficit hyperactivity disorder in U.S. children. *Environ Health Perspect*, *114*(12), 1904-1909.
- Brookes, K., Xu, X., Chen, W., Zhou, K., Neale, B., Lowe, N., . . . Asherson, P. (2006). The analysis of 51 genes in DSM-IV combined type attention deficit hyperactivity disorder:

- association signals in DRD4, DAT1 and 16 other genes. *Mol Psychiatry*, 11(10), 934-953. doi: 10.1038/sj.mp.4001869
- Brookes, K. J., Xu, X., Chen, C. K., Huang, Y. S., Wu, Y. Y., & Asherson, P. (2005). No evidence for the association of DRD4 with ADHD in a Taiwanese population within-family study. *BMC Med Genet*, 6, 31. doi: 10.1186/1471-2350-6-31
- Brown, R. T., Amler, R. W., Freeman, W. S., Perrin, J. M., Stein, M. T., Feldman, H. M., . . . American Academy of Pediatrics Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity, D. (2005). Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: overview of the evidence. *Pediatrics*, 115(6), e749-757. doi: 10.1542/peds.2004-2560
- Bruno, K. J., Freet, C. S., Twining, R. C., Egami, K., Grigson, P. S., & Hess, E. J. (2007). Abnormal latent inhibition and impulsivity in coloboma mice, a model of ADHD. *Neurobiol Dis*, 25(1), 206-216. doi: 10.1016/j.nbd.2006.09.009
- Buchhorn, R., Conzelmann, A., Willaschek, C., Stork, D., Taurines, R., & Renner, T. J. (2012). Heart rate variability and methylphenidate in children with ADHD. *Atten Defic Hyperact Disord*, 4(2), 85-91. doi: 10.1007/s12402-012-0072-8
- Bundesärztekammer, A. (2005). Stellungnahme zur Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung (ADHS) - Kurzfassung - 7-10.
- Bush, G. (2011). Cingulate, frontal, and parietal cortical dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 69(12), 1160-1167. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.01.022
- Cascade, E., Kalali, A. H., & Wigal, S. B. (2010). Real-World Data on: Attention Deficit Hyperactivity Disorder Medication Side Effects. *Psychiatry (Edgmont)*, 7(4), 13-15.
- Castellanos, F. X., Lee, P. P., Sharp, W., Jeffries, N. O., Greenstein, D. K., Clasen, L. S., . . . Rapoport, J. L. (2002). Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA*, 288(14), 1740-1748.
- Cheuk, D. K., Li, S. Y., & Wong, V. (2006). No association between VNTR polymorphisms of dopamine transporter gene and attention deficit hyperactivity disorder in Chinese children. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 141B(2), 123-125. doi: 10.1002/ajmg.b.30280
- Clifford, J. J., Tighe, O., Croke, D. T., Sibley, D. R., Drago, J., & Waddington, J. L. (1998). Topographical evaluation of the phenotype of spontaneous behaviour in mice with targeted gene deletion of the D1A dopamine receptor: paradoxical elevation of grooming syntax. *Neuropharmacology*, 37(12), 1595-1602.
- Coghill, D. R., Banaschewski, T., Lecendreux, M., Soutullo, C., Zuddas, A., Adeyi, B., & Sorooshian, S. (2014). Post hoc analyses of the impact of previous medication on the efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in a randomized, controlled trial. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 10, 2039-2047. doi: 10.2147/NDT.S68273

- Cohen, A. K., Rehkopf, D. H., Deardorff, J., & Abrams, B. (2013). Education and obesity at age 40 among American adults. *Soc Sci Med*, 78, 34-41. doi: 10.1016/j.socscimed.2012.11.025
- Comings, D. E., Gade-Andavolu, R., Gonzalez, N., Blake, H., Wu, S., & MacMurray, J. P. (1999). Additive effect of three noradrenergic genes (ADRA2a, ADRA2C, DBH) on attention-deficit hyperactivity disorder and learning disabilities in Tourette syndrome subjects. *Clin Genet*, 55(3), 160-172.
- Comings, D. E., Gade-Andavolu, R., Gonzalez, N., Wu, S., Muhleman, D., Blake, H., . . . MacMurray, J. P. (2000). Multivariate analysis of associations of 42 genes in ADHD, ODD and conduct disorder. *Clin Genet*, 58(1), 31-40.
- Cortese, S., Isnard, P., Frelut, M. L., Michel, G., Quantin, L., Guedeney, A., . . . Mouren, M. C. (2007). Association between symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and bulimic behaviors in a clinical sample of severely obese adolescents. *Int J Obes (Lond)*, 31(2), 340-346. doi: 10.1038/sj.ijo.0803400
- Curran, S., Purcell, S., Craig, I., Asherson, P., & Sham, P. (2005). The serotonin transporter gene as a QTL for ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 134B(1), 42-47. doi: 10.1002/ajmg.b.30118
- Davis, C. (2010). Attention-deficit/hyperactivity disorder: associations with overeating and obesity. *Curr Psychiatry Rep*, 12(5), 389-395. doi: 10.1007/s11920-010-0133-7
- De Luca, V., Muglia, P., Jain, U., & Kennedy, J. L. (2004). No evidence of linkage or association between the norepinephrine transporter (NET) gene Mnl polymorphism and adult ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 124B(1), 38-40. doi: 10.1002/ajmg.b.20075
- Dhillon, W. S., Small, C. J., Stanley, S. A., Jethwa, P. H., Seal, L. J., Murphy, K. G., . . . Bloom, S. R. (2002). Hypothalamic interactions between neuropeptide Y, agouti-related protein, cocaine- and amphetamine-regulated transcript and alpha-melanocyte-stimulating hormone in vitro in male rats. *J Neuroendocrinol*, 14(9), 725-730.
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition. American psychiatric association 2013 Seite 59f.*
- Ebejer, J. L., Medland, S. E., van der Werf, J., Gondro, C., Henders, A. K., Lynskey, M., . . . Duffy, D. L. (2012). Attention deficit hyperactivity disorder in Australian adults: prevalence, persistence, conduct problems and disadvantage. *PLoS One*, 7(10), e47404. doi: 10.1371/journal.pone.0047404
- Ebenegger, V., Marques-Vidal, P. M., Munsch, S., Quartier, V., Nydegger, A., Barral, J., . . . Puder, J. J. (2012). Relationship of hyperactivity/inattention with adiposity and lifestyle characteristics in preschool children. *J Child Neurol*, 27(7), 852-858. doi: 10.1177/0883073811428009
- Eisenberg, J., Mei-Tal, G., Steinberg, A., Tartakovsky, E., Zohar, A., Gritsenko, I., . . . Ebstein, R. P. (1999). Haplotype relative risk study of catechol-O-methyltransferase (COMT) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): association of the high-

- enzyme activity Val allele with ADHD impulsive-hyperactive phenotype. *Am J Med Genet*, 88(5), 497-502.
- EI-Faddagh, M., Laucht, M., Maras, A., Vohringer, L., & Schmidt, M. H. (2004). Association of dopamine D4 receptor (DRD4) gene with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in a high-risk community sample: a longitudinal study from birth to 11 years of age. *J Neural Transm*, 111(7), 883-889. doi: 10.1007/s00702-003-0054-2
- Erhart, M., Herpertz-Dahlmann, B., Wille, N., Sawitzky-Rose, B., Holling, H., & Ravens-Sieberer, U. (2012). Examining the relationship between attention-deficit/hyperactivity disorder and overweight in children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 21(1), 39-49. doi: 10.1007/s00787-011-0230-0
- Erickson, J. C., Hollopeter, G., & Palmiter, R. D. (1996). Attenuation of the obesity syndrome of ob/ob mice by the loss of neuropeptide Y. *Science*, 274(5293), 1704-1707.
- Faraone, S. V., & Biederman, J. (1998). Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 44(10), 951-958.
- Faraone, S. V., Biederman, J., Weiffenbach, B., Keith, T., Chu, M. P., Weaver, A., . . . Sakai, J. (1999). Dopamine D4 gene 7-repeat allele and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 156(5), 768-770.
- Faraone, S. V., Biederman, J., Wozniak, J., Mundy, E., Mennin, D., & O'Donnell, D. (1997). Is comorbidity with ADHD a marker for juvenile-onset mania? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36(8), 1046-1055. doi: 10.1097/00004583-199708000-00012
- Faraone, S. V., & Mick, E. (2010). Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 33(1), 159-180. doi: 10.1016/j.psc.2009.12.004
- Ferenczi, S., Zelei, E., Pinter, B., Szoke, Z., & Kovacs, K. J. (2010). Differential regulation of hypothalamic neuropeptide Y hnRNA and mRNA during psychological stress and insulin-induced hypoglycemia. *Mol Cell Endocrinol*, 321(2), 138-145. doi: 10.1016/j.mce.2010.02.036
- Findling, R. L. (2008). Evolution of the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children: a review. *Clin Ther*, 30(5), 942-957. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.05.006
- Findling, R. L., Ginsberg, L. D., Jain, R., & Gao, J. (2009). Effectiveness, safety, and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: an open-label, dose-optimization study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 19(6), 649-662. doi: 10.1089/cap.2008.0165
- Franke, B., Neale, B. M., & Faraone, S. V. (2009). Genome-wide association studies in ADHD. *Hum Genet*, 126(1), 13-50. doi: 10.1007/s00439-009-0663-4
- Friedel, S., Saar, K., Sauer, S., Dempfle, A., Walitza, S., Renner, T., . . . Hebebrand, J. (2007). Association and linkage of allelic variants of the dopamine transporter gene in ADHD. *Mol Psychiatry*, 12(10), 923-933. doi: 10.1038/sj.mp.4001986
- Fuemmeler, B. F., Ostbye, T., Yang, C., McClernon, F. J., & Kollins, S. H. (2011). Association between attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and obesity

- and hypertension in early adulthood: a population-based study. *Int J Obes (Lond)*, 35(6), 852-862. doi: 10.1038/ijo.2010.214
- G. Schulte-Körne. (2008). Diagnostik des ADHS. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 1-7.
- Gaze, C., Kepley, H. O., & Walkup, J. T. (2006). Co-occurring psychiatric disorders in children and adolescents with Tourette syndrome. *J Child Neurol*, 21(8), 657-664.
- Gerlach, M., Mehler-Wex, C., Walitza, S., Warnke, A., Wewetzer, C. . (2009). *Neuro-Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter* (Springer Ed. 2. ed.). Wien.
- Goldman, L. S., Genel, M., Bezman, R. J., & Slanetz, P. J. (1998). Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. Council on Scientific Affairs, American Medical Association. *JAMA*, 279(14), 1100-1107.
- Gopinath, B., Baur, L. A., Burlutsky, G., Robaei, D., & Mitchell, P. (2012). Socio-economic, familial and perinatal factors associated with obesity in Sydney schoolchildren. *J Paediatr Child Health*, 48(1), 44-51. doi: 10.1111/j.1440-1754.2011.02181.x
- Goyal, S. N., Upadhya, M. A., Kokare, D. M., Bhisikar, S. M., & Subhedar, N. K. (2009). Neuropeptide Y modulates the antidepressant activity of imipramine in olfactory bulbectomized rats: involvement of NPY Y1 receptors. *Brain Res*, 1266, 45-53. doi: 10.1016/j.brainres.2009.02.033
- Gyengesi, E., Liu, Z. W., D'Agostino, G., Gan, G., Horvath, T. L., Gao, X. B., & Diano, S. (2010). Corticosterone regulates synaptic input organization of POMC and NPY/AgRP neurons in adult mice. *Endocrinology*, 151(11), 5395-5402. doi: 10.1210/en.2010-0681
- Halperin, E., & Eskin, E. (2004). Haplotype reconstruction from genotype data using Imperfect Phylogeny. *Bioinformatics*, 20(12), 1842-1849. doi: 10.1093/bioinformatics/bth149
- Han, J. Y., Kwon, H. J., Ha, M., Paik, K. C., Lim, M. H., Gyu Lee, S., . . . Kim, E. J. (2015). The effects of prenatal exposure to alcohol and environmental tobacco smoke on risk for ADHD: a large population-based study. *Psychiatry Res*, 225(1-2), 164-168. doi: 10.1016/j.psychres.2014.11.009
- Hanwella, R., Senanayake, M., & de Silva, V. (2011). Comparative efficacy and acceptability of methylphenidate and atomoxetine in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 11, 176. doi: 10.1186/1471-244X-11-176
- A haplotype map of the human genome. (2005). *Nature*, 437(7063), 1299-1320. doi: 10.1038/nature04226
- Hawi, Z., Dring, M., Kirley, A., Foley, D., Kent, L., Craddock, N., . . . Gill, M. (2002). Serotonergic system and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a potential susceptibility locus at the 5-HT(1B) receptor gene in 273 nuclear families from a multi-centre sample. *Mol Psychiatry*, 7(7), 718-725. doi: 10.1038/sj.mp.4001048
- Hawi, Z., Lowe, N., Kirley, A., Gruenhage, F., Nothen, M., Greenwood, T., . . . Gill, M. (2003). Linkage disequilibrium mapping at DAT1, DRD5 and DBH narrows the search for

- ADHD susceptibility alleles at these loci. *Mol Psychiatry*, 8(3), 299-308. doi: 10.1038/sj.mp.4001290
- Hebebrand, J., Dempfle, A., Saar, K., Thiele, H., Herpertz-Dahlmann, B., Linder, M., . . . Konrad, K. (2006). A genome-wide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in 155 German sib-pairs. *Mol Psychiatry*, 11(2), 196-205. doi: 10.1038/sj.mp.4001761
- Heinrich, P., Müller, M., Graeve, L. (2014). *Biochemie und Pathobiochemie*. Heidelberg.
- Heiser, P., Friedel, S., Dempfle, A., Konrad, K., Smidt, J., Grabarkiewicz, J., . . . Hebebrand, J. (2004). Molecular genetic aspects of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev*, 28(6), 625-641. doi: 10.1016/j.neubiorev.2004.09.010
- Hesketh, K., Crawford, D., Salmon, J., Jackson, M., & Campbell, K. (2007). Associations between family circumstance and weight status of Australian children. *Int J Pediatr Obes*, 2(2), 86-96. doi: 10.1080/17477160601148554
- Ilhan, A., Rasul, S., Dimitrov, A., Handisurya, A., Gartner, W., Baumgartner-Parzer, S., . . . Base, W. (2010). Plasma neuropeptide Y levels differ in distinct diabetic conditions. *Neuropeptides*, 44(6), 485-489. doi: 10.1016/j.npep.2010.08.001
- Irwin, M., Brown, M., Patterson, T., Hauger, R., Mascovich, A., & Grant, I. (1991). Neuropeptide Y and natural killer cell activity: findings in depression and Alzheimer caregiver stress. *FASEB J*, 5(15), 3100-3107.
- Itokawa, M., Arai, M., Kato, S., Ogata, Y., Furukawa, A., Haga, S., . . . Yoshikawa, T. (2003). Association between a novel polymorphism in the promoter region of the neuropeptide Y gene and schizophrenia in humans. *Neurosci Lett*, 347(3), 202-204.
- Jans, T., Kreiker, S., & Warnke, A. (2008). [Multimodal treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in children]. *Nervenarzt*, 79(7), 791-800. doi: 10.1007/s00115-008-2512-4
- K. Kromeyer-Hauschild, M. W., D. Kunze et al. (2001). Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 149(8), 807-818.
- Karl, T., Burne, T. H., & Herzog, H. (2006). Effect of Y1 receptor deficiency on motor activity, exploration, and anxiety. *Behav Brain Res*, 167(1), 87-93. doi: 10.1016/j.bbr.2005.08.019
- Karl, T., & Herzog, H. (2007). Behavioral profiling of NPY in aggression and neuropsychiatric diseases. *Peptides*, 28(2), 326-333. doi: 10.1016/j.peptides.2006.07.027
- Karl, T., Lin, S., Schwarzer, C., Sainsbury, A., Couzens, M., Wittmann, W., . . . Herzog, H. (2004). Y1 receptors regulate aggressive behavior by modulating serotonin pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101(34), 12742-12747. doi: 10.1073/pnas.0404085101
- Karlsson, R. M., Choe, J. S., Cameron, H. A., Thorsell, A., Crawley, J. N., Holmes, A., & Heilig, M. (2008). The neuropeptide Y Y1 receptor subtype is necessary for the anxiolytic-like effects of neuropeptide Y, but not the antidepressant-like effects of

- fluoxetine, in mice. *Psychopharmacology (Berl)*, 195(4), 547-557. doi: 10.1007/s00213-007-0945-2
- Kebir, O., Tabbane, K., Sengupta, S., & Joobar, R. (2009). Candidate genes and neuropsychological phenotypes in children with ADHD: review of association studies. *J Psychiatry Neurosci*, 34(2), 88-101.
- Kent, L., Doerry, U., Hardy, E., Parmar, R., Gingell, K., Hawi, Z., . . . Craddock, N. (2002). Evidence that variation at the serotonin transporter gene influences susceptibility to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): analysis and pooled analysis. *Mol Psychiatry*, 7(8), 908-912. doi: 10.1038/sj.mp.4001100
- Kent, L., Middle, F., Hawi, Z., Fitzgerald, M., Gill, M., Feehan, C., & Craddock, N. (2001). Nicotinic acetylcholine receptor alpha4 subunit gene polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet*, 11(1), 37-40.
- Kim, J. W., Park, C. S., Hwang, J. W., Shin, M. S., Hong, K. E., Cho, S. C., & Kim, B. N. (2006). Clinical and genetic characteristics of Korean male alcoholics with and without attention deficit hyperactivity disorder. *Alcohol Alcohol*, 41(4), 407-411. doi: 10.1093/alcalc/agl034
- Klemfuss, H., Southerland, S., & Britton, K. T. (1998). Cardiovascular actions of neuropeptide Y and social stress. *Peptides*, 19(1), 85-92.
- Klinke, R., Pape, H., Kurtz, A., Silbernagl, S. . (2010). *Physiologie* (Thieme Ed. 6. ed.). Stuttgart.
- Krain, A. L., & Castellanos, F. X. (2006). Brain development and ADHD. *Clin Psychol Rev*, 26(4), 433-444. doi: 10.1016/j.cpr.2006.01.005
- Kratz, O., Studer, P., Baack, J., Malcherek, S., Erbe, K., Moll, G. H., & Heinrich, H. (2011). Differential effects of methylphenidate and atomoxetine on attentional processes in children with ADHD: An event-related potential study using the Attention Network Test. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. doi: 10.1016/j.pnpbp.2011.12.008
- Krause, K. H., Dresel, S. H., Krause, J., la Fougere, C., & Ackenheil, M. (2003). The dopamine transporter and neuroimaging in attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev*, 27(7), 605-613.
- Kuromitsu, J., Yokoi, A., Kawai, T., Nagasu, T., Aizawa, T., Haga, S., & Ikeda, K. (2001). Reduced neuropeptide Y mRNA levels in the frontal cortex of people with schizophrenia and bipolar disorder. *Brain Res Gene Expr Patterns*, 1(1), 17-21.
- Kurth, B. M., & Schaffrath Rosario, A. (2007). [The prevalence of overweight and obese children and adolescents living in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 50(5-6), 736-743. doi: 10.1007/s00103-007-0235-5
- Lam, L. T., & Yang, L. (2007). Overweight/obesity and attention deficit and hyperactivity disorder tendency among adolescents in China. *Int J Obes (Lond)*, 31(4), 584-590. doi: 10.1038/sj.ijo.0803526

- Langley, K., Marshall, L., van den Bree, M., Thomas, H., Owen, M., O'Donovan, M., & Thapar, A. (2004). Association of the dopamine D4 receptor gene 7-repeat allele with neuropsychological test performance of children with ADHD. *Am J Psychiatry*, *161*(1), 133-138.
- Lee, N. J., & Herzog, H. (2009). NPY regulation of bone remodelling. *Neuropeptides*, *43*(6), 457-463. doi: 10.1016/j.npep.2009.08.006
- Lesch, K. P., Selch, S., Renner, T. J., Jacob, C., Nguyen, T. T., Hahn, T., . . . Ullmann, R. (2011). Genome-wide copy number variation analysis in attention-deficit/hyperactivity disorder: association with neuropeptide Y gene dosage in an extended pedigree. *Mol Psychiatry*, *16*(5), 491-503. doi: 10.1038/mp.2010.29
- Leviton, R. D., Masellis, M., Lam, R. W., Muglia, P., Basile, V. S., Jain, U., . . . Kennedy, J. L. (2004). Childhood inattention and dysphoria and adult obesity associated with the dopamine D4 receptor gene in overeating women with seasonal affective disorder. *Neuropsychopharmacology*, *29*(1), 179-186. doi: 10.1038/sj.npp.1300314
- 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). *Hum Mol Genet*, *15*(14), 2276-2284. doi: 10.1093/hmg/ddl152
- Li, X. (1995). A study of intelligence and personality in children with simple obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*, *19*(5), 355-357.
- Linnet, K. M., Wisborg, K., Agerbo, E., Secher, N. J., Thomsen, P. H., & Henriksen, T. B. (2006). Gestational age, birth weight, and the risk of hyperkinetic disorder. *Arch Dis Child*, *91*(8), 655-660. doi: 10.1136/adc.2005.088872
- Lopez, F. A., Scheckner, B., & Childress, A. C. (2011). Physician perception of clinical improvement in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a post hoc comparison of lisdexamfetamine dimesylate and mixed amphetamine salts extended release in a crossover analog classroom study. *Neuropsychiatr Dis Treat*, *7*, 267-273. doi: 10.2147/NDT.S17002
- Malone, M. A., Kershner, J. R., & Swanson, J. M. (1994). Hemispheric processing and methylphenidate effects in attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol*, *9*(2), 181-189.
- Mattos, P., Saboya, E., Ayrao, V., Segenreich, D., Duchesne, M., & Coutinho, G. (2004). [Comorbid eating disorders in a Brazilian attention-deficit/hyperactivity disorder adult clinical sample]. *Rev Bras Psiquiatr*, *26*(4), 248-250. doi: /S1516-44462004000600008
- Max, J. E., Fox, P. T., Lancaster, J. L., Kochunov, P., Mathews, K., Manes, F. F., . . . Lansing, A. E. (2002). Putamen lesions and the development of attention-deficit/hyperactivity symptomatology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *41*(5), 563-571. doi: 10.1097/00004583-200205000-00014
- Max, J. E., Koele, S. L., Smith, W. L., Jr., Sato, Y., Lindgren, S. D., Robin, D. A., & Arndt, S. (1998). Psychiatric disorders in children and adolescents after severe traumatic brain injury: a controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *37*(8), 832-840. doi: 10.1097/00004583-199808000-00013

- McEvoy, B., Hawi, Z., Fitzgerald, M., & Gill, M. (2002). No evidence of linkage or association between the norepinephrine transporter (NET) gene polymorphisms and ADHD in the Irish population. *Am J Med Genet*, *114*(6), 665-666. doi: 10.1002/ajmg.10416
- Milberger, S., Biederman, J., Faraone, S. V., Chen, L., & Jones, J. (1996). Is maternal smoking during pregnancy a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder in children? *Am J Psychiatry*, *153*(9), 1138-1142.
- Milberger, S., Biederman, J., Faraone, S. V., Chen, L., & Jones, J. (1997). ADHD is associated with early initiation of cigarette smoking in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *36*(1), 37-44. doi: 10.1097/00004583-199701000-00015
- Mill, J., Xu, X., Ronald, A., Curran, S., Price, T., Knight, J., . . . Asherson, P. (2005). Quantitative trait locus analysis of candidate gene alleles associated with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in five genes: DRD4, DAT1, DRD5, SNAP-25, and 5HT1B. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, *133B*(1), 68-73. doi: 10.1002/ajmg.b.30107
- Morales-Medina, J. C., Dumont, Y., & Quirion, R. (2010). A possible role of neuropeptide Y in depression and stress. *Brain Res*, *1314*, 194-205. doi: 10.1016/j.brainres.2009.09.077
- Morgan, C. A., 3rd, Rasmussen, A. M., Wang, S., Hoyt, G., Hauger, R. L., & Hazlett, G. (2002). Neuropeptide-Y, cortisol, and subjective distress in humans exposed to acute stress: replication and extension of previous report. *Biol Psychiatry*, *52*(2), 136-142.
- Motulsky, A. G. (2006). Genetics of complex diseases. *J Zhejiang Univ Sci B*, *7*(2), 167-168. doi: 10.1631/jzus.2006.B0167
- Muglia, P., Jain, U., & Kennedy, J. L. (2002). A transmission disequilibrium test of the Ser9/Gly dopamine D3 receptor gene polymorphism in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Res*, *130*(1-2), 91-95.
- Mullis, K., Faloona, F., Scharf, S., Saiki, R., Horn, G., & Erlich, H. (1986). Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, *51 Pt 1*, 263-273.
- Nazar, B. P., Pinna, C. M., Suwvan, R., Duchesne, M., Freitas, S. R., Sergeant, J., & Mattos, P. (2012). ADHD Rate in Obese Women With Binge Eating and Bulimic Behaviors From a Weight-Loss Clinic. *J Atten Disord*. doi: 10.1177/1087054712455503
- Nilsson, C., Karlsson, G., Blennow, K., Heilig, M., & Ekman, R. (1996). Differences in the neuropeptide Y-like immunoreactivity of the plasma and platelets of human volunteers and depressed patients. *Peptides*, *17*(3), 359-362.
- Ogdie, M. N., Macphie, I. L., Minassian, S. L., Yang, M., Fisher, S. E., Francks, C., . . . Smalley, S. L. (2003). A genomewide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in an extended sample: suggestive linkage on 17p11. *Am J Hum Genet*, *72*(5), 1268-1279. doi: 10.1086/375139

- Ordway, G. A., Stockmeier, C. A., Meltzer, H. Y., Overholser, J. C., Jaconetta, S., & Widdowson, P. S. (1995). Neuropeptide Y in frontal cortex is not altered in major depression. *J Neurochem*, *65*(4), 1646-1650.
- Ozcan, O., Arslan, M., Gungor, S., Yuksel, T., & Selimoglu, M. A. (2015). Plasma Leptin, Adiponectin, Neuropeptide Y Levels in Drug Naive Children With ADHD. *J Atten Disord*. doi: 10.1177/1087054715587095
- Pagoto, S. L., Curtin, C., Lemon, S. C., Bandini, L. G., Schneider, K. L., Bodenlos, J. S., & Ma, Y. (2009). Association between adult attention deficit/hyperactivity disorder and obesity in the US population. *Obesity (Silver Spring)*, *17*(3), 539-544. doi: 10.1038/oby.2008.587
- Payton, A., Holmes, J., Barrett, J. H., Hever, T., Fitzpatrick, H., Trumper, A. L., . . . Thapar, A. (2001). Examining for association between candidate gene polymorphisms in the dopamine pathway and attention-deficit hyperactivity disorder: a family-based study. *Am J Med Genet*, *105*(5), 464-470.
- Poulton, A., & Cowell, C. T. (2003). Slowing of growth in height and weight on stimulants: a characteristic pattern. *J Paediatr Child Health*, *39*(3), 180-185.
- Purper-Ouakil, D., Wohl, M., Mouren, M. C., Verpillat, P., Ades, J., & Gorwood, P. (2005). Meta-analysis of family-based association studies between the dopamine transporter gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet*, *15*(1), 53-59.
- Qian, Q., Wang, Y., Zhou, R., Li, J., Wang, B., Glatt, S., & Faraone, S. V. (2003). Family-based and case-control association studies of catechol-O-methyltransferase in attention deficit hyperactivity disorder suggest genetic sexual dimorphism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, *118B*(1), 103-109. doi: 10.1002/ajmg.b.10064
- Quist, J. F., Barr, C. L., Schachar, R., Roberts, W., Malone, M., Tannock, R., . . . Kennedy, J. L. (2003). The serotonin 5-HT1B receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*, *8*(1), 98-102. doi: 10.1038/sj.mp.4001244
- Rasmussen, P., & Gillberg, C. (2000). Natural outcome of ADHD with developmental coordination disorder at age 22 years: a controlled, longitudinal, community-based study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *39*(11), 1424-1431. doi: 10.1097/00004583-200011000-00017
- Redrobe, J. P., Dumont, Y., Fournier, A., & Quirion, R. (2002). The neuropeptide Y (NPY) Y1 receptor subtype mediates NPY-induced antidepressant-like activity in the mouse forced swimming test. *Neuropsychopharmacology*, *26*(5), 615-624. doi: 10.1016/S0893-133X(01)00403-1
- Redrobe, J. P., Dumont, Y., Herzog, H., & Quirion, R. (2003). Neuropeptide Y (NPY) Y2 receptors mediate behaviour in two animal models of anxiety: evidence from Y2 receptor knockout mice. *Behav Brain Res*, *141*(2), 251-255.
- Redrobe, J. P., Dumont, Y., & Quirion, R. (2002). Neuropeptide Y (NPY) and depression: from animal studies to the human condition. *Life Sci*, *71*(25), 2921-2937.

- Renner, T. J., Gerlach, M., Romanos, M., Herrmann, M., Reif, A., Fallgatter, A. J., & Lesch, K. P. (2008). [Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder]. *Nervenarzt*, *79*(7), 771-781. doi: 10.1007/s00115-008-2513-3
- Renner, T. J., Nguyen, T. T., Romanos, M., Walitza, S., Roser, C., Reif, A., . . . Lesch, K. P. (2011). No evidence for association between a functional promoter variant of the Norepinephrine Transporter gene SLC6A2 and ADHD in a family-based sample. *Atten Defic Hyperact Disord*, *3*(3), 285-289. doi: 10.1007/s12402-011-0060-4
- Renner, T. J., Walitza, S., Dempfle, A., Eckert, L., Romanos, M., Gerlach, M., . . . Jacob, C. (2008). Allelic variants of SNAP25 in a family-based sample of ADHD. *J Neural Transm*, *115*(2), 317-321. doi: 10.1007/s00702-007-0840-3
- 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. *Eur Neuropsychopharmacol*, *23*(6), 492-507. doi: 10.1016/j.euroneuro.2012.06.009
- Roman, T., Schmitz, M., Polanczyk, G., Eizirik, M., Rohde, L. A., & Hutz, M. H. (2001). Attention-deficit hyperactivity disorder: a study of association with both the dopamine transporter gene and the dopamine D4 receptor gene. *Am J Med Genet*, *105*(5), 471-478.
- Roman, T., Schmitz, M., Polanczyk, G. V., Eizirik, M., Rohde, L. A., & Hutz, M. H. (2003). Is the alpha-2A adrenergic receptor gene (ADRA2A) associated with attention-deficit/hyperactivity disorder? *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, *120B*(1), 116-120. doi: 10.1002/ajmg.b.20018
- Rosen, C. J. (2008). Bone remodeling, energy metabolism, and the molecular clock. *Cell Metab*, *7*(1), 7-10. doi: 10.1016/j.cmet.2007.12.004
- Rothenberger, A., Roessner, V., Banaschewski, T., & Leckman, J. F. (2007). Co-existence of tic disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder-recent advances in understanding and treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, *16 Suppl 1*, 1-4. doi: 10.1007/s00787-007-1001-9
- Russell, V. A. (2007). Neurobiology of animal models of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Neurosci Methods*, *161*(2), 185-198. doi: 10.1016/j.jneumeth.2006.12.005
- Russell, V. A., Oades, R. D., Tannock, R., Killeen, P. R., Auerbach, J. G., Johansen, E. B., & Sagvolden, T. (2006). Response variability in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: a neuronal and glial energetics hypothesis. *Behav Brain Funct*, *2*, 30. doi: 10.1186/1744-9081-2-30
- Russell, V. A., Sagvolden, T., & Johansen, E. B. (2005). Animal models of attention-deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Funct*, *1*, 9. doi: 10.1186/1744-9081-1-9
- Samuels, J. A., Franco, K., Wan, F., & Sorof, J. M. (2006). Effect of stimulants on 24-h ambulatory blood pressure in children with ADHD: a double-blind, randomized, cross-over trial. *Pediatr Nephrol*, *21*(1), 92-95. doi: 10.1007/s00467-005-2051-1
- Savontaus, E., Conwell, I. M., & Wardlaw, S. L. (2002). Effects of adrenalectomy on AGRP, POMC, NPY and CART gene expression in the basal hypothalamus of fed and fasted rats. *Brain Res*, *958*(1), 130-138.

- Schmidt, R., Lang, F., Heckmann, H. . (2010). *Physiologie des Menschen* (31. ed.). Heidelberg: Springer.
- Schwartz, M. W., Marks, J. L., Sipols, A. J., Baskin, D. G., Woods, S. C., Kahn, S. E., & Porte, D., Jr. (1991). Central insulin administration reduces neuropeptide Y mRNA expression in the arcuate nucleus of food-deprived lean (Fa/Fa) but not obese (fa/fa) Zucker rats. *Endocrinology*, *128*(5), 2645-2647.
- Scott, N. A., Webb, V., Boublik, J. H., Rivier, J., & Brown, M. R. (1989). The cardiovascular actions of centrally administered neuropeptide Y. *Regul Pept*, *25*(2), 247-258.
- Sheehan, K., Hawi, Z., Gill, M., & Kent, L. (2007). No association between TPH2 gene polymorphisms and ADHD in a UK sample. *Neurosci Lett*, *412*(2), 105-107. doi: 10.1016/j.neulet.2006.10.043
- Sheehan, K., Lowe, N., Kirley, A., Mullins, C., Fitzgerald, M., Gill, M., & Hawi, Z. (2005). Tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) gene variants associated with ADHD. *Mol Psychiatry*, *10*(10), 944-949. doi: 10.1038/sj.mp.4001698
- Skoglund, C., Chen, Q., D'Onofrio, B. M., Lichtenstein, P., & Larsson, H. (2014). Familial confounding of the association between maternal smoking during pregnancy and ADHD in offspring. *J Child Psychol Psychiatry*, *55*(1), 61-68. doi: 10.1111/jcpp.12124
- Slatkoff, J., & Greenfield, B. (2006). Pharmacological treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Expert Opin Investig Drugs*, *15*(6), 649-667. doi: 10.1517/13543784.15.6.649
- Smith, K. M., Daly, M., Fischer, M., Yiannoutsos, C. T., Bauer, L., Barkley, R., & Navia, B. A. (2003). Association of the dopamine beta hydroxylase gene with attention deficit hyperactivity disorder: genetic analysis of the Milwaukee longitudinal study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, *119B*(1), 77-85. doi: 10.1002/ajmg.b.20005
- Smoller, J. W., Biederman, J., Arbeitman, L., Doyle, A. E., Fagerness, J., Perlis, R. H., . . . Faraone, S. V. (2006). Association between the 5HT1B receptor gene (HTR1B) and the inattentive subtype of ADHD. *Biol Psychiatry*, *59*(5), 460-467. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.07.017
- Spiegelman, B. M., & Flier, J. S. (2001). Obesity and the regulation of energy balance. *Cell*, *104*(4), 531-543.
- Sprich, S., Biederman, J., Crawford, M. H., Mundy, E., & Faraone, S. V. (2000). Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *39*(11), 1432-1437. doi: 10.1097/00004583-200011000-00018
- Still, G. F. (2006). Some abnormal psychical conditions in children: excerpts from three lectures. *J Atten Disord*, *10*(2), 126-136. doi: 10.1177/1087054706288114
- Stowe, C. D., Gardner, S. F., Gist, C. C., Schulz, E. G., & Wells, T. G. (2002). 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in male children receiving stimulant therapy. *Ann Pharmacother*, *36*(7-8), 1142-1149.
- Strohl, M. P. (2011). Bradley's Bensedrine studies on children with behavioral disorders. *Yale J Biol Med*, *84*(1), 27-33.

- Tatemoto, K. (1982). Neuropeptide Y: complete amino acid sequence of the brain peptide. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 79(18), 5485-5489.
- Taurines, R., Schmitt, J., Renner, T., Conner, A. C., Warnke, A., & Romanos, M. (2010). Developmental comorbidity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord*, 2(4), 267-289. doi: 10.1007/s12402-010-0040-0
- Thapar, A., O'Donovan, M., & Owen, M. J. (2005). The genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Hum Mol Genet*, 14 Spec No. 2, R275-282. doi: 10.1093/hmg/ddi263
- The MTA Cooperative Group. (1999). A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. *Arch Gen Psychiatry*, 56(12), 1073-1086.
- Thorsell, A. (2008). Central neuropeptide Y in anxiety- and stress-related behavior and in ethanol intake. *Ann N Y Acad Sci*, 1148, 136-140. doi: 10.1196/annals.1410.083
- Thorsell, A., & Heilig, M. (2002). Diverse functions of neuropeptide Y revealed using genetically modified animals. *Neuropeptides*, 36(2-3), 182-193.
- Todd, R. D., & Lobos, E. A. (2002). Mutation screening of the dopamine D2 receptor gene in attention-deficit hyperactivity disorder subtypes: preliminary report of a research strategy. *Am J Med Genet*, 114(1), 34-41.
- Todd, R. D., Lobos, E. A., Sun, L. W., & Neuman, R. J. (2003). Mutational analysis of the nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit gene in attention deficit/hyperactivity disorder: evidence for association of an intronic polymorphism with attention problems. *Mol Psychiatry*, 8(1), 103-108. doi: 10.1038/sj.mp.4001257
- Todd, R. D., Neuman, R. J., Lobos, E. A., Jong, Y. J., Reich, W., & Heath, A. C. (2001). Lack of association of dopamine D4 receptor gene polymorphisms with ADHD subtypes in a population sample of twins. *Am J Med Genet*, 105(5), 432-438.
- Uchoa, E. T., Silva, L. E., de Castro, M., Antunes-Rodrigues, J., & Elias, L. L. (2012). Glucocorticoids are required for meal-induced changes in the expression of hypothalamic neuropeptides. *Neuropeptides*, 46(3), 119-124. doi: 10.1016/j.npep.2012.02.002
- Waldman, I. D., Rowe, D. C., Abramowitz, A., Kozel, S. T., Mohr, J. H., Sherman, S. L., . . . Stever, C. (1998). Association and linkage of the dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder in children: heterogeneity owing to diagnostic subtype and severity. *Am J Hum Genet*, 63(6), 1767-1776. doi: 10.1086/302132
- Walitza, S., Renner, T. J., Dempfle, A., Konrad, K., Wewetzer, C., Halbach, A., . . . Lesch, K. P. (2005). Transmission disequilibrium of polymorphic variants in the tryptophan hydroxylase-2 gene in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*, 10(12), 1126-1132. doi: 10.1038/sj.mp.4001734
- Wang, Y., Yang, Y., Hui, L., Tie, C., Li, F., Xu, Z. Q., & Wang, C. (2013). A neuropeptide Y variant (rs16139) associated with major depressive disorder in replicate samples from

- Chinese Han population. *PLoS One*, 8(2), e57042. doi: 10.1371/journal.pone.0057042
- Waring, M. E., & Lapane, K. L. (2008). Overweight in children and adolescents in relation to attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a national sample. *Pediatrics*, 122(1), e1-6. doi: 10.1542/peds.2007-1955
- Weikard, M. A. (1799). *Der Philosophische Arzt, Mangel der Aufmerksamkeit, Zerstreung – Attentio volubilis* (Vol. Dritter Band).
- White, J. D., Olchovsky, D., Kershaw, M., & Berelowitz, M. (1990). Increased hypothalamic content of preproneuropeptide-Y messenger ribonucleic acid in streptozotocin-diabetic rats. *Endocrinology*, 126(2), 765-772.
- Wigg, K. G., Takhar, A., Ickowicz, A., Tannock, R., Kennedy, J. L., Pathare, T., . . . Barr, C. L. (2006). Gene for the serotonin transporter and ADHD: no association with two functional polymorphisms. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 141B(6), 566-570. doi: 10.1002/ajmg.b.30247
- Wilens, T. E., Biederman, J., & Spencer, T. J. (2002). Attention deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Annu Rev Med*, 53, 113-131. doi: 10.1146/annurev.med.53.082901.103945
- Williams, G., Harrold, J. A., & Cutler, D. J. (2000). The hypothalamus and the regulation of energy homeostasis: lifting the lid on a black box. *Proc Nutr Soc*, 59(3), 385-396.
- Winterstein, A. G., Gerhard, T., Kubilis, P., Saidi, A., Linden, S., Crystal, S., . . . Olfson, M. (2012). Cardiovascular safety of central nervous system stimulants in children and adolescents: population based cohort study. *BMJ*, 345, e4627. doi: 10.1136/bmj.e4627
- Yang, L., Scott, K. A., Hyun, J., Tamashiro, K. L., Tray, N., Moran, T. H., & Bi, S. (2009). Role of dorsomedial hypothalamic neuropeptide Y in modulating food intake and energy balance. *J Neurosci*, 29(1), 179-190. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4379-08.2009
- Zarjevski, N., Cusin, I., Vettor, R., Rohner-Jeanrenaud, F., & Jeanrenaud, B. (1993). Chronic intracerebroventricular neuropeptide-Y administration to normal rats mimics hormonal and metabolic changes of obesity. *Endocrinology*, 133(4), 1753-1758.
- Zhou, Z., Zhu, G., Hariri, A. R., Enoch, M. A., Scott, D., Sinha, R., . . . Goldman, D. (2008). Genetic variation in human NPY expression affects stress response and emotion. *Nature*, 452(7190), 997-1001. doi: 10.1038/nature06858

11. Danksagungen

Zum Abschluss der Dissertation möchte ich mich bei Prof. Dr. A. Warnke für das Überlassen meines Themas und die großartige Möglichkeit des wissenschaftlichen Arbeitens bedanken.

Ich danke darüber hinaus Herrn Prof. Dr. T. Renner für die langjährige Betreuung, sowohl während des experimentellen Teils, als auch während des theoretischen Teils und dies auch über die Grenzen von Würzburg hinaus. Vielen herzlichen Dank auch für die gründliche Durchsicht meiner Arbeit.

Sehr möchte ich mich auch bei Frau Dr. A. Conzelmann für die tatkräftige Hilfe bei der statistischen Auswertung bedanken.

Großer Dank gilt dem gesamten Laborteam, insbesondere N. Döring, für die geduldige und freundliche Einführung und die Unterstützung während des experimentellen Teils.

Ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir nicht nur während dieser Doktorarbeit, sondern während meines gesamten Lebens stets und unermüdlich mit Rat und Tat zur Seite standen, die mir überhaupt erst dieses Studium ermöglicht und immer ehrlich ihre Meinung geäußert haben.

Meinem Mann Michael sei gedankt für den geduldigen emotionalen Rückhalt und die selbstlose Unterstützung während dieser Dissertation und während des gesamten Studiums.

