

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und  
Psychotherapie

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. J. Deckert

Interaktionen von allelischen Variationen von 5-HTTLPR mit  
Umweltfaktoren bei Patienten mit adulter Aufmerksamkeits-  
Defizit-/ Hyperaktivitäts-Störung

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

Meike Wittlich

aus Mainz

Würzburg, Juli 2011

Referent: Priv-Doz. Dr. med. C. Jacob  
Korreferent: Prof. Dr. med. A. Warnke  
Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 06.02.2012

Die Promovendin ist Ärztin.

*Für meine Eltern*

# Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis von Tabellen, Abbildungen, Abkürzungen

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1	Aufmerksamkeitsdefizit/- Hyperaktivitätsstörung (ADHS).....	1
1.2	Adulte Aufmerksamkeitsdefizit/ -Hyperaktivitätsstörung (aADHS) .....	2
1.2.1	Epidemiologie.....	2
1.2.2	Symptome .....	3
1.2.3	Diagnostik.....	5
1.3	Persönlichkeit .....	9
1.3.1	Kategoriale Persönlichkeitsmodelle .....	9
1.3.2	Dimensionale Persönlichkeitsmodelle.....	10
1.3.2.1	NEO-PI-R .....	10
1.3.2.2	Tridimensional Personality Questionnaire - TPQ.....	12
1.3.2.3	aADHS und Auffälligkeiten in NEO-PI-R und TPQ.....	15
1.4	Persönlichkeitsstörungen .....	15
1.4.1	aADHS und Persönlichkeitsstörungen .....	17
1.5	Serotonerges System .....	19
1.5.1	Neurobiologie .....	19
1.5.2	Serotonintransporter .....	21
1.5.3	Neurobiologische Grundlagen der aADHS .....	22
1.5.4	Bedeutung von 5-HTT bei ADHS .....	24
1.6	Genetisch Grundlagen, Gen-Umwelt-Interaktionen.....	26
1.6.1	Genetische Modelle – der QTL-Ansatz.....	26
1.6.2	Gen-Umwelt-Interaktionen allgemein.....	27
1.6.3	Gen-Umwelt-Interaktionen und 5-HTTLPR .....	27
<b>2</b>	<b>Fragestellung.....</b>	<b>31</b>

<b>3</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>33</b>
3.1	Patientenkollektiv .....	33
3.2	Diagnostik.....	35
3.3	Instrumente: Life History Calendar .....	36
3.4	Genotypisierung .....	37
3.5	statistische Analyse .....	38
<b>4</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>40</b>
4.1	Markereffekt von 5-HTT/ Risikoallel im aADHS-Sample .....	40
4.2	Life-Event-Effekt und Marker*Life-Event-Effekt im aADHS-Sample .....	41
<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>43</b>
5.1	Einfluss des 5-HTTLPR-Polymorphismus auf Persönlichkeitstests-Scores und Live Events (Markereffekt) .....	43
5.2	Einfluss von Life Events (Life Event-Effekt) und Marker*Life Event- Interaktion auf Persönlichkeitstests-Scores (Marker*LE-Effekt) .....	46
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>52</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>53</b>

**Danksagung**

**Lebenslauf**

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Subtypen nach DSM IV (American Psychiatric Association) .....	5
Tabelle 2: Conners Adult ADHD Rating Scale (CAARS).....	7
Tabelle 3: Revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R) .....	11
Tabelle 4: Tridimensional Personality Questionnaire .....	12
Tabelle 5: Tridimensional Personality Questionnaire mit Subskalen .....	14
Tabelle 6: Persönlichkeitsstörungen .....	16
Tabelle 7: Komorbidität spezifischer Persönlichkeitsstörungen .....	18
Tabelle 8: Gen-Umwelt-Interaktion zwischen 5-HTT und Life Events bei Depression	29
Tabelle 9: Übersicht über die Stichproben .....	34
Tabelle 10: Punktescores aus TPQ und NEO-PI-R .....	35
Tabelle 11: erhobene Life Events .....	37
Tabelle 12: Markereffekte von 5-HTT .....	40
Tabelle 13: Life-Event-Effekte.....	41
Tabelle 14: Marker * LE-Effekte .....	41

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: serotonerges System im zentralen Nervensystem bei einer Ratte .....	20
Abbildung 2: graphische Darstellung des Serotonintransporter-Gens .....	22
Abbildung 3: Genotyp-Verteilung von 5-HTT.....	33
Abbildung 4: Life Events im aADHS-Sample .....	34
Abbildung 5: relatives Vorkommen von Cluster B-Persönlichkeitsstörungen im aADHS-Sample .....	42

## Abkürzungen

(a)ADHS	(adulte)Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitäts-Störung
CAARS	Conners Adult ADHD Rating Scale
DNA	Desoxyribonucleinacid
DRD	Dopamin-Rezeptor
DSM	Diagnostical and Statistical Manual of mental disorders
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
G x E	Gen-Umwelt-Interaktion
5-HT	5-Hydroxytryptamin/ Serotonin
5-HTP	5-Hydroxytryptophan
HTR	5-Hydroxytryptamin-Rezeptor
5-HTT	5-Hydroxytryptamin-/ Serotonin-Transporter
5-HTTLPR	5-Hydroxytryptamin-Transporter Linked Polymorphic Region
ICD	International statistical Classification of Diseases and related health problems
LE	Life Events
LHC	Life History Calendar
LR	Likelihood Ratio
NCS-R	National Comorbidity Survey -Revised
NEO-PI-R	NEO-Persönlichkeitsinventar- Revised
NEO-FFI	NEO-Fünf-Faktoren-Inventar
PCR	Polymerase Chain Reaction
QTL	Quantitative Trait Loci
rGE	Gen-Umwelt-Korrelation
SD	Standardabweichung
SERT	Serotonin-Transporter
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM IV (I/II)
SLC	Solute Carrier Family
SLE	Stressful Life Events
SNAP	Synaptosomal Associated Protein
TCI	Temperament und Character Inventory

TPH	Tryptophan-Hydroxylase
TPQ	Tridimensional Personality Questionnaire
UTR	untranslatierte Region
WURS	Wender Utah Rating Scale

# **1 Einleitung**

## **1.1 Aufmerksamkeitsdefizit/- Hyperaktivitätsstörung (ADHS)**

Die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung ist mit einer Prävalenz von 8-12% die häufigste psychische Störung im Kindes- und Jugendalter (Faraone und Biederman 2005).

Die drei **Kardinalsymptome** der Störung sind: Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität, die in ihrer Ausprägung bei den Patienten deutlich stärker als in der Allgemeinbevölkerung sind und zu psychosozialen Beeinträchtigungen führen.

**Unaufmerksamkeit** zeigt sich besonders in der Schule. Die betroffenen Kinder wechseln häufig von einer Aktivität zur anderen, beenden somit angefangene Tätigkeit oftmals nicht (DSM IV). Sie lassen sich leicht durch Dinge, die um sie herum geschehen, ablenken und verlieren schnell das Interesse an ihrer eigentlichen Aufgabe. Diese so verminderte Aufmerksamkeitsspanne führt zu reduziertem Lernerfolg (Swanson und Kinsbourne 1976) und daraus resultierende ungenügende schulische Leistungen - bei ausreichender kognitiver Voraussetzung - sind wiederum häufig ein Grund zur Erstvorstellung beim Kinder- und Jugendpsychiater (Trott 1993).

**Hyperaktivität** ist das offensichtlichste Symptom. Schon im Säuglingsalter zeigt sich Hyperaktivität in Form extremer Ruhelosigkeit, führt zu Problemen beim Füttern und Schlafen oder zu ungewöhnlichem Schreiverhalten (Wender 1995). Später zappeln die Kinder ständig mit Händen und Füßen, laufen in der Gegend herum, auch wenn sitzen bleiben erwartet wird, und neigen dazu, laut zu sein (DSM IV). Bei älteren Kindern und Jugendlichen steht eine innere Unruhe als Ausdruck der Hyperaktivität im Vordergrund.

**Mangelnde Impulskontrolle** führt im Kindesalter zu häufigen Störungen in der Gruppe oder im Unterricht. Die Kinder unterbrechen andere ständig und haben ein vermehrtes Redebedürfnis. Zudem ist eine fehlende Einschätzung möglicher Gefahren wie etwa im Straßenverkehr zu beobachten. Die Kinder handeln unbedacht, wodurch sie leicht in

kritische Situationen geraten, was sich in einer erhöhten Verkehrsunfallsrate widerspiegelt (Hechtman 1985).

## 1.2 Adulte Aufmerksamkeitsdefizit/ -Hyperaktivitätsstörung (aADHS)

### 1.2.1 Epidemiologie

ADHS ist auch im Erwachsenenalter eine häufige psychische Störungen mit einer geschätzten Prävalenz von 1-2% in Deutschland und einer ermittelten Prävalenz von 4,4% in den Vereinigten Staaten von Amerika im **National Comorbidity Survey** (NCS-R) (n=3199) (Kessler 2005).

Anhand von **Querschnittsstudien** ermittelte Prävalenzwerte liegen zwischen 2,9 und 16,4%. Murphy und Barkley untersuchten 720 Führerscheinbewerber und kamen auf eine Rate von 4,7% (Barkley und Murphy 1996). In einem Sample von 468 College-Studenten beträgt die Prävalenz 4% (Heiligenstein 1998). Aus einer Telefonbefragung mit 966 Erwachsenen von Biederman und Faraone ermittelt sich eine Prävalenz von 2,9% bei eng gefassten Kriterien und 16,4% bei weit gefassten Kriterien (Faraone und Biederman 2005). Die Teilnehmer wurden zufällig ausgewählt, waren über 18 Jahre alt und wurden zu jedem Symptom, das in den DSM IV-Kriterien aufgelistet ist, befragt. Dabei benötigte die eng gefasste Diagnosestellung für ein positives Symptom die Angabe, dass das Symptom häufig auftritt; für die weit gefasste Diagnose reichte auch ein gelegentliches Auftreten.

Verschiedene **Longitudinalstudien** liegen vor, die Persistenzraten der ADHS im Erwachsenenalter angeben (New York Studie – Mannuzza 1993 und 1998, Montreal Studie – Weiss 1985, Schwedische Studie - Rasmussen und Gillberg 2000). 1985 beschrieben Weiss et al. in einer 15-Jahres-Follow-up Studie eine Persistenz einer mittel- bis schwergradigen Symptomatik in 36% der Fälle (Weiss 1985). In einer Studie von Mannuzza et al. mit 91 amerikanischen Kindern finden sich im Alter von 25 Jahren nur 11%, und in einer Nachfolgestudie im Jahr 1998 sogar nur 4% der Patienten, bei denen das Vollbild der ADHS diagnostiziert wurde (Mannuzza 1998). Rasmussen und

Gillberg ermittelten eine Persistenzrate im Alter von durchschnittlich 22 Jahren von 48% in einer Langzeitstudie an 50 Patienten (2000).

Rechnerisch ergibt sich ausgehend von einer durchschnittlichen Persistenz von 32% und einer Prävalenz im Kindesalter von ca. 10% für das Vollbild der adulten ADHS ein Vorkommen von 3,2%. (Faraone und Biederman 2005). Wenn man auch nicht voll ausgeprägte Krankheitsbilder berücksichtigt, kommt man auf eine Persistenz von 60% und eine daraus resultierenden Prävalenz von 6,6% im Erwachsenenalter.

Unterschiede in den Ergebnissen der oben erwähnten Studien werden begünstigt durch fehlende Erfassung der Symptome der Manifestation der aADHS anhand standardisierter Diagnostik. So ist für die genaue Bestimmung der Prävalenzraten im Erwachsenenalter eine Aufteilung der verschiedenen Typen der Remission vorzuschlagen (Keck 1998). „Syndromatic remission“ beschreibt den kompletten Verlust des Diagnosestatus, „symptomatic remission“ dagegen nur den Verlust einzelner Komponenten. Eine darauf aufbauende Langzeitstudie von Biederman et al. aus 2000 ergibt eine 60% „syndromatic remission“ im Alter von 18-20 Jahren, das heißt einen Verlust der vollständigen Diagnosekriterien (hier weniger als 8 von 14 Punkten) (Biederman 2000).

### 1.2.2 Symptome der aADHS

Die Hauptsymptome Aufmerksamkeitsdefizit, Hyperaktivität und Impulsivität bestehen im Erwachsenenalter in unterschiedlicher Ausprägung fort.

Das **Aufmerksamkeitsdefizit** äußert sich durch eine verkürzte Aufmerksamkeitsspanne und erhöhte Ablenkbarkeit. Probleme ergeben sich durch mangelnde Konzentration beim Durchlesen von Aufträgen oder mündlichen Anweisungen. Routinearbeiten und uninteressant wirkende Pflichten führen zu häufigen Wechseln der Tätigkeit, die nicht beendet werden. Wichtige Gegenstände wie Schlüssel oder Arbeitsmaterial werden oft verlegt und der Betroffene scheint im Alltag vergesslich. Durch im Laufe der Jahre entwickelte Kompensationsmechanismen ist die Störung der Aufmerksamkeit vielen

Betroffenen nicht bewusst. Berufe mit Tätigkeiten, die eine längere Aufmerksamkeitsspanne erfordern, werden vermieden und zum Arbeiten ruhige Orte bevorzugt. Häufig zeigt sich allerdings auch ein erstaunliches Durchhaltevermögen, sich mit einer Sache intensiv zu beschäftigen. Diese „Hyperfokussierung“ kann in Verbindung mit hoher Kreativität und Reizoffenheit zu Erfolgen führen (Krause und Krause 2005).

Die **Hyperaktivität** zeigt sich im Erwachsenenalter weniger deutlich als im Kindesalter. Im Vordergrund steht eine innere Anspannung und die Unfähigkeit sich zu entspannen. Nach Wender sind sich ständig wiederholende Fußbewegungen oder Trommeln der Finger auf dem Tisch typisch für Erwachsene mit ADHS (Wender 1995). Oft werden zum Vermeiden dieses Verhaltens Beine oder Arme verschränkt. Betroffene meiden Theater- und Kinobesuche, bei denen sie längere Zeit sitzen müssen. Langstreckenflüge werden als unangenehm empfunden. In der Freizeit werden aktive Tätigkeiten bevorzugt, oft sogar Extremsportarten wie Drachenfliegen oder Motorradfahren. Die bei Kindern deutlich auftretende Störung der Feinmotorik und Koordination komplexer Bewegungen äußert sich beim Erwachsenen noch durch leichte Ungeschicklichkeit. Oftmals besteht eine unter Zeitdruck undeutlich werdende Schrift fort (Krause und Krause 2005).

Auch im Erwachsenenalter kommt **Impulsivität** zum Ausdruck durch Ungeduld, Dazwischenreden und Unterbrechen anderer bei ihren Beschäftigungen. Betroffene sprechen viel ohne Rücksicht auf eine Reaktion der Umwelt, was häufig von außen als aggressiv erlebt wird. Da Langsamkeit anderer nicht ertragen werden kann, übernehmen sie Arbeiten selbst. Warten an der Kasse oder im Stau führt zu aggressiver Verhaltensweise. Bei starker Ausprägung der fehlenden Selbstkontrolle kommt es immer wieder zu Wechseln der Arbeitsstelle oder auch der Partnerschaft. So fanden Faraone und Biederman entsprechend höhere Scheidungsraten (2004).

Die Utah-Kriterien beschreiben neben den Kernsymptomen die **akzessorischen Symptome** desorganisiertes Verhalten, Affektlabilität, Störungen der Affektkontrolle

und emotionale Überreagibilität, die häufig die Symptomschilderung betroffener Erwachsenen dominieren (Wender 1995).

### 1.2.3 Diagnostik der aADHS

Der Begriff der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) wird erstmals im ICD-9 (International statistical classification of diseases and related health problems von 1978) bzw. DSM III (diagnostical and statistical manual of mental disorders von 1980) als eigenständige Diagnose eingeführt.

**DSM IV** klassifiziert eine Aufmerksamkeitsdefizit- /Hyperaktivitätsstörung. Hauptsymptome sind hier Unaufmerksamkeit und/oder Hyperaktivität und Impulsivität. Die Störung tritt vor dem 7. Lebensjahr auf, es bestehen deutliche Beeinträchtigungen in mindestens 2 Funktionsbereichen (sozial, schulisch, beruflich) und sie kann durch keine andere psychiatrische Erkrankung besser erklärt werden. Es wird eine Unterteilung in 3 Subtypen vorgenommen (siehe Tabelle 1).

<b>314.01 (F90.0) Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, Mischtypus:</b> Dieser Typ liegt vor, wenn sechs (oder mehr) Symptome von Unaufmerksamkeit und sechs (oder mehr) Symptome von Hyperaktivität und Impulsivität in den letzten sechs Monaten beständig vorkamen. (Häufigste Form)
<b>314.00 (F98.8) Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, vorwiegend Unaufmerksam Typus:</b> Mindestens sechs Symptome des Aufmerksamkeitsdefizits, aber weniger als sechs Symptome der Hyperaktivität/Impulsivität haben mindestens sechs Monate bestanden.
<b>314.01 (F90.1) Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, vorwiegend Hyperaktiv-Impulsiver Typus:</b> In den letzten sechs Monaten traten mindestens sechs Symptome von Hyperaktivität und Impulsivität, aber weniger als sechs Symptome von Unaufmerksamkeit auf.

**Tabelle 1: Subtypen nach DSM IV (American Psychiatric Association)**

Die Diagnose der adulten ADHS basiert auf den diagnostischen Kriterien von ICD-10 bzw. DSM-IV mit dem Nachweis kindlicher und adulter Manifestationen, überdauernder Persistenz und psychosozialer Beeinträchtigungen. Beim Nachweis adulter Manifestationen von ADHS nach den diagnostischen Kriterien von ICD-10 bzw. DSM-IV ist zu beachten, dass diese nicht an das Erwachsenenalter angepasst sind. Die ADHS-Symptome müssen überdauernd vorhanden sein und zu relevanten psychosozialen Beeinträchtigungen führen. Ein episodischer Verlauf wie beispielsweise bei bipolaren affektiven Störungen darf nicht vorliegen. Kindliche Manifestationen mit einem Beginn vor dem 7. Lebensjahr müssen mit den diagnostischen Kriterien von ICD-10 bzw. DSM-IV nachgewiesen werden.

Zur Erfassung der aktuell im Vordergrund stehenden Symptomatik steht ein semistrukturiertes Interview in Anlehnung an die **Kriterien des DSM IV** zur Verfügung. Dabei ist besonders auf die Qualität und Dauer der Symptome zu achten. Abgefragt werden nachfolgende Bereiche: Grad der Konzentrationsfähigkeit, Lenkung der Aufmerksamkeit, starke innere Unruhe, Stimmungsschwankungen, intellektuelles Leistungsvermögen und erreichter Ausbildungsstand (Krause und Krause 2005). Auch nach Störungen in der Grob- und Feinmotorik und Problemen im sozialen Bereich ist zu fragen.

Weitere Informationen werden durch standardisierte Fragebögen erhoben. Selbstbeurteilungsbögen stehen in mehreren Ausführungen zur Verfügung, wobei **Conners Adult ADHD Rating Scale (CAARS)** im englischen Raum am besten validiert scheint (Conners 1999). Die lange Version des Befindlichkeitstests besteht aus 66 Fragen mit jeweils vier Antwortmöglichkeiten: nie, manchmal, häufig, sehr häufig. Es werden acht diagnostische Kriterien abgedeckt. Die Auswertung erfolgt getrennt nach Geschlecht und Alter. Eine weitere Version zur Fremdbeurteilung ist ebenfalls validiert. Zum Screening liegt eine Kurzversion mit 30 Items vor.

A: Unaufmerksamkeit und Gedächtnisprobleme  
B: Hyperaktivität und Unruhe  
C: Impulsivität und Labilität  
D: Probleme mit dem Selbstkonzept  
E: Symptome des Aufmerksamkeitsdefizit gemäß DSM IV  
F: Symptome der Hyperaktivität und Impulsivität gemäß DSM IV  
G: ADHS-Gesamtsymptome nach DSM IV  
H: ADHS-Index

**Tabelle 2: Conners Adult ADHD Rating Scale (CAARS)**

Weitere Informationen können durch die **Wender Utah Rating Scale (WURS)** erhalten werden. Anhand von 61 Items wird die Ausprägung kindlicher Symptome und Verhaltensweisen erfasst. Nach einer Validierung des Fragebogens durch Ward und Wender (1993) erfolgte eine Reduktion auf 25 Punkte, um nicht ADHS-typische Merkmale auszuschließen. Ähnliches schlugen Retz-Junginger et al. vor, die eine deutsche Kurzform entwickelten (2002 und 2003).

Zeugnisse und weitere **fremdanamnestiche Angaben** sollten zur Diagnosesicherung hinzugezogen werden. Aufgrund der hohen genetischen Disposition von ADHS spielt die Familienanamnese eine bedeutende Rolle. Dabei muss auf die Entwicklung der Geschwister und der elterlichen Familien in beruflicher und sozialer Hinsicht eingegangen werden.

Beim betroffenen Erwachsenen sind **differentialdiagnostisch** in erster Linie die Achse I-Störungen affektive Störung und Angststörung auszuschließen. Auch Persönlichkeitsstörungen der Achse II weisen viele Überschneidungen zu einer ADHS auf. Hierbei ist zusätzlich zu beachten, dass erwähnte Krankheitsbilder nicht selten eine Komorbidität mit ADHS aufweisen.

**Organische Krankheiten**, die ausgeschlossen werden müssen, sind hyper-/hypothyreoter Stoffwechsel, Restless-leg-Syndrom, Vigilanzstörungen bei beeinträchtigtem Schlaf-Wach-Rhythmus, posttraumatische, postenzephalitische oder

raumfordernde zerebrale Störungen und Anfallsleiden mit Absencen oder komplex partiellen Anfällen (Krause 1999, 2005).

Auch kann die Einnahme bestimmter Medikamente oder Substanzmissbrauch ADHS-typische Merkmale hervorrufen. In diesem Fall ist eine ADHS nicht zu diagnostizieren.

### **1.3 Persönlichkeit**

Persönlichkeit zeigt sich in überdauernden Formen des Wahrnehmens, der Beziehungsgestaltung und des Denkens über sich selbst und die Umwelt. Sie kommt in einem breiten Spektrum sozialer und persönlicher Situationen und Zusammenhänge zum Ausdruck. Grundsätzlich kann Persönlichkeit über eine Zuordnung zu Kategorien oder durch eine quantitative mehrdimensionale Beschreibung definiert werden.

#### **1.3.1 Kategoriale Persönlichkeitsmodelle**

Kategoriale Persönlichkeitsmodelle unterscheiden mehr oder weniger scharf und v.a. qualitativ aufgrund bestimmter Kriterien zwischen unterschiedlichen Persönlichkeitstypen, Prototypen etc.

Historische Typologien versuchen, die Vielfalt der psychischen und physischen Eigenschaften des Menschen zu klassifizieren. Es werden entweder nur Teilaspekte der Persönlichkeit oder die ganze Persönlichkeit in wesentlichen Teilen beschrieben (Partial- oder Totaltypen). Nachteil hierbei ist jedoch, dass die Individualität des Einzelnen nicht genügend zum Ausdruck kommt. Schon im antiken Griechenland bei Hippokrates (460-377 v.Chr.) unterschied man den Sanguiniker, Melancholiker, Choleriker und Phlegmatiker. Auch der römische Arzt Galen (121-181 n. Chr.) griff diese Einteilung auf und verband sie mit den vier Körpersäften Blut, schwarze Galle, gelbe Galle und Schleim. Hierbei handelt es sich um Typen des Temperaments. Eine andere bekannte Einteilung beschreibt körperliche Erscheinungen: Kretschmer unterteilt pyknische, leptosome und athletische Menschen. (Revenstorf 1982)

### 1.3.2 Dimensionale Persönlichkeitsmodelle

Die dimensionale Bestimmung geht demgegenüber von kontinuierlichen Übergängen zwischen normaler und gestörter Persönlichkeit einerseits und den Persönlichkeitsstörungen untereinander aus.

#### 1.3.2.1 NEO-PI-R

Beruhend auf dem lexikalischen Ansatz von Allport und Odbert entwickelte sich mit Hilfe statistischer Analysen im 20. Jahrhundert das Fünf-Faktoren-Modell. Aus 18.000 Adjektiven, die menschliches Verhalten beschreiben, wurden bipolare Eigenschafts-Dimensionen gebildet und zu Clustern zusammengefasst. Letztendlich blieben fünf Faktoren bestehen (Fiedler 2001).

Zur Messung des Fünf-Faktoren-Modells der Persönlichkeit ist das revidierte NEO-Persönlichkeitsinventar (NEO-PI-R) der in Forschung und klinischer Praxis am häufigsten eingesetzte Fragebogen (Gutknecht 2006, Jacob 2004 und 2005). Das NEO-PI-R erfasst im Gegensatz zum NEO-Fünf-Faktoren-Inventar (NEO-FFI) das Fünf-Faktoren-Modell der Persönlichkeit vollständig und mit sehr guten psychometrischen Eigenschaften (Costa und McCrae 1998). Sedimentationshypothese und psycholexikalischer Ansatz basieren allerdings auf den nicht hinreichend belegten Hypothesen, dass personenbeschreibende Adjektive sprachliche Sedimente realer menschlicher Merkmalsunterschiede sind und Faktorensuche durch Adjektivlisten zielführend ist. Die explizite Darstellung einer Verknüpfung mit neurobiologischen Hypothesen fehlt.

Hauptskalen	Facettenskalen
Neurotizismus (N) Neuroticism	N1: Ängstlichkeit N2: Reizbarkeit N3: Depression N4: soziale Befangenheit N5: Impulsivität N6: Verletzlichkeit
Extraversion (E) Extraversion	E1: Herzlichkeit E2: Geselligkeit E3: Durchsetzungsfähigkeit E4: Aktivität E5: Erlebnissuche E6: positive Emotionen
Offenheit für Erfahrungen (O) Openness to experience	O1: Offenheit für Phantasie O2: Offenheit für Ästhetik O3: Offenheit für Gefühle O4: Offenheit für Handlungen O5: Offenheit für Ideen O6: Offenheit für Werte- und Normensysteme
Verträglichkeit (A) Agreeableness	A1: Vertrauen A2: Freimütigkeit A3: Altruismus A4: Entgegenkommen A5: Bescheidenheit A6: Gutherzigkeit
Gewissenhaftigkeit (C) Conscientiousness	C1: Kompetenz C2: Ordnungsliebe C3: Pflichtbewusstsein C4: Leistungsstreben C5: Selbstdisziplin C6: Besonnenheit

**Tabelle 3: Revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R) (Costa and McCrae 1998)**

**Neurotizismus** beschreibt individuelle Unterschiede in emotionaler Stabilität und Anpassungsfähigkeit. Personen mit hohen Werten haben ein geringes Selbstwertgefühl, sind leicht erregbar und können sich nur schwer an ihre Umgebung anpassen. **Extraversion** wird näher definiert durch Warmherzigkeit, Geselligkeit, Durchsetzungsfähigkeit, Aktivität, Erlebnishunger und Frohsinn. Das Konstrukt stellt ein Maß für die Quantität sozialer Beziehungen dar. **Offenheit für Erfahrungen** beschreibt das Interesse an neuen Erlebnissen und Eindrücken. Hohe Werte sprechen für phantasievolle, experimentierfreudige Menschen, die oftmals Normen und Wertvorstellungen hinterfragen und in ihrem Meinungsbild unabhängig sind. Vertrauen, Freimütigkeit, Altruismus, Entgegenkommen, Bescheidenheit und Gutherzigkeit stehen

für die Dimension **Verträglichkeit**. Sie beschreiben die Qualität zwischenmenschlicher Beziehungen. **Gewissenhaftigkeit** bewertet Kompetenz, Ordentlichkeit, Pflichtbewusstsein, Leistungsstreben, Selbstdisziplin und Besonnenheit. Hier stehen sich der pflichtbewusst-pedantische und chaotisch-nachlässige Typ gegenüber.

### 1.3.2.2 Tridimensional Personality Questionnaire - TPQ

Cloninger entwickelte ein **biosozielles Persönlichkeitsmodell**, das Verhaltensweisen in Bezug zur Grundaktivität von Neurotransmittersystemen setzt (Fiedler 2001). Er definiert drei Reiz-Reaktionssysteme, die jeweils einem monoaminergen Transmitter und einem bestimmten „Temperament“ zugeordnet werden können.

Temperament	Hirnfunktions-system	Monoamin	Stimuli	Verhaltens-antwort
Novelty Seeking - Suche nach neuen Erfahrungen	Verhaltens-aktivierung	Dopamin	Potentielle Belohnung, potentielle Beendigung von Bestrafung, Monotonie	Exploration, Annäherung, aktive Vermeidung, Flucht
Harm Avoidance - Verletzungs-Vermeidung	Verhaltens-hemmung	Serotonin	Konditionierte Stimuli für Bestrafung, Neuheit, frustrierende Nichtbelohnung,	Passive Vermeidung, Verhaltenslöschung
Reward Dependence - Belohnungs-abhängigkeit	Verhaltens-beibehaltung	Noradrenalin	Konditionierte Stimuli für Belohnung oder Beendigung von Bestrafung	Aufrechterhaltung des Verhaltens, Widerstand gegen Löschung

**Tabelle 4: Tridimensional Personality Questionnaire (Cloninger 1991)**

Das aktivierende System beeinflusst Verhalten im Sinne eines aktiven Belohnungsstrebens bzw. einer aktiven Bestrafungsvermeidung. Strukturell handelt es sich hierbei um dopaminerge Verbindungen des mesolimbischen und -striatalen Systems. So führen Dopamin-Agonisten wie Alkohol und Amphetamine zu einer Verhaltensaktivierung, Antagonisten jedoch zu reduziertem Explorationsverhalten (Iversen 1977). Die dem System zugeordnete Dimension des „**Novelty Seeking**“

beschreibt folgerichtig die Tendenz zur Exploration und Annäherung an neue Reize, um Belohnung zu erfahren oder Monotonie zu entgehen. Menschen mit hohen Werten für „Novelty Seeking“ sind impulsiv, leicht erregbar, verschwenderisch, nonkonformistisch und chaotisch.

Im Gegensatz dazu steht das verhaltenshemmende System, das vor allem durch serotonerge Transmission moduliert wird. Verhaltenstendenzen mit negativen Konsequenzen, aber auch mit Neuigkeitswert und solche ohne Belohnung, werden gehemmt. Maßgebliche Hirnareale sind hier das septohippocampale System, Projektionen aus den Raphekernen in das limbische System und den Präfrontalkortex sowie cholinerge Neurone aus der Area ventralis tegmentalis und dem Nucleus basalis Meynert zum Frontalkortex (Cloninger 1994). Bei der zugeordneten Dimension handelt es sich um die „**Harm Avoidance**“ (Schadensabwendung). Sie beschreibt passiv-vermeidendes Verhalten wie Schüchternheit und Pessimismus. Personen mit hohen Werten sind ängstlich, zweifelnd, angespannt und zurückhaltend.

Das System der Verhaltensbeibehaltung zielt auf eine Kontinuität von Verhaltensweisen. Zuvor mit Belohnung oder Beendigung von Bestrafung assoziiertes Verhalten wird aufrecht erhalten, auf Belohnung wird intensiv reagiert. Diese Tendenz wird durch das Konstrukt der „**Reward Dependence**“ beschrieben. Personen mit hohen Werten sind freundlich, empfindsam, sozial gut eingebunden, dabei jedoch häufig abhängig. Relevanter Neurotransmitter ist hierbei Noradrenalin, dessen Neurone ausgehend vom Locus coeruleus in limbische Areale und den gesamten Neokortex projizieren (Moore und Bloom 1979).

Auf Grundlage dieses Konstrukts beruht das Persönlichkeitsinventar TPQ (Tridimensional Personality Questionnaire) von 1987 (Cloninger 1987). Anhand von 100 Items wird die individuelle Ausprägung der drei Temperamentsfaktoren in jeweils vier Subskalen erfasst. Studien zur Konsistenz der Faktoren konnten die Dimension des novelty seeking und harm avoidance bestätigen. Jedoch musste die dreidimensionale Struktur aufgegeben werden, da sich die Subskala (der „reward dependence“) „persistence“ als eigenständiger Faktor herausstellte (Cloninger 1991).

„**Persistence**“ beschreibt individuelle Muster in der Verarbeitung intermittierender Verstärkung. Dabei anatomisch relevante Strukturen sind Projektionen des Hippokampus (hemmendes System) sowie der Nucleus accumbens (aktivierendes System). Eine Verbindung zwischen diesen Strukturen wandelt Informationen einer intermittierenden Bestrafung in Belohnung um. Demnach sind Personen mit einem hohen Maß an „Persistence“ gekennzeichnet durch Fleiß, Beständigkeit und extreme Frustrationstoleranz.

In der Weiterentwicklung des Modells ergaben sich neben den nun vier Temperamentsfaktoren drei weitere Charakterdimensionen, welche im TCI (Temperament und Character Inventory) erhoben werden. Diese sind „Self-directedness“, „Cooperativeness“ und „Self-transcendence“. Das 7-Dimensionen-Modell sieht als genetische Grundlage der Persönlichkeit die Temperamentfaktoren, die voneinander unabhängig sind. Die Charakterdimensionen dagegen unterliegen lebenslangen Veränderungsprozessen durch interaktives Leben, entsprechen also entwicklungspsychologischen Ansätzen.

Hauptskalen	Subskalen
Novelty Seeking - Suche nach neuen Erfahrungen	NS1: Erregbarkeit für Erkundungen NS2: Impulsivität NS3: Extravaganz NS4: Unordnung
Harm Avoidance - Verletzungsvermeidung	HA1: antizipatorische Sorge HA2: Furcht vor Ungewissheit HA3: Schüchternheit vor Fremden HA4: Ermüdbarkeit und Asthenie
Reward Dependence - Belohnungsabhängigkeit	RD1: Sentimentalität RD2: Beharrlichkeit RD3: Anhänglichkeit RD4: Abhängigkeit

**Tabelle 5: Tridimensional Personality Questionnaire mit Subskalen (Cloninger 1991)**

### 1.3.2.3 aADHS und Auffälligkeiten in NEO-PI-R und TPQ

Im NEO-PI-R ergeben sich bei aADHS-Betroffenen Besonderheiten bei den Werten Neurotizismus und Gewissenhaftigkeit. Ranseen et al. vergleichen mit NEO-PI-R erstellte Persönlichkeitsprofile von Probanden mit aADHS ohne Vorgeschichte anderer psychischer Störungen mit Probanden einer klinischen Kontrollgruppe von Patienten, die ambulant psychotherapeutisch behandelt werden (n=25 Probanden mit aADHS; n=23 Kontrollen; USA) (Ranseen 1998). Die aADHS-Gruppe weist signifikant höhere Werte für Neurotizismus und signifikant niedrigere Werte für Gewissenhaftigkeit auf als die Kontrollen. Retz et al. bestätigen die Befunde in einer Gruppe von Inhaftierten anhand des NEO-Fünf-Faktoren-Inventar (NEO-FFI). Zudem werden niedrigere Werte für Verträglichkeit bei den aADHS Betroffenen beschrieben (n=28 Probanden mit aADHS; n=101 Kontrollen; Deutschland) (Retz 2004).

Auffälligkeiten im TPQ nach Cloninger zeigten sich in folgenden Studien: Downey und Kollegen berichten, dass aADHS Betroffene, die aktuell rauchen, von aADHS Betroffenen, die nie geraucht haben und aktuellen Rauchern, die nicht von aADHS betroffen sind, mehr als eine Standardabweichung über der Norm von Novelty Seeking liegen (n=17 Probanden mit aADHS; n=14 Probanden mit aADHS, die rauchen; n=21 Probanden, die kein aADHS haben und rauchen; USA) (Downey 1996). In einer Verlaufsstudie zeigen Probanden mit aADHS signifikant höhere Werte für Novelty Seeking und Harm Avoidance (n=78 Probanden mit aADHS; n=41 Probanden mit aADHS ohne Komorbidität; USA) (Downey 1997).

## 1.4 Persönlichkeitsstörungen

„Das wesentliche Merkmal einer Persönlichkeitsstörung ist nach den diagnostischen Kriterien des DSM IV ein andauerndes Muster von innerem Erleben und Verhalten, das merklich von den Erwartungen der soziokulturellen Umgebung abweicht und sich in mindestens zwei der folgenden Bereiche bemerkbar macht: Denken, Affektivität, Beziehungsgestaltung oder Impulskontrolle (Kriterium A). Dieses überdauernde Muster

ist in einem weiten Bereich persönlicher und sozialer Situationen unflexibel und tiefgreifend (Kriterium B). Es führt in klinisch bedeutsamer Weise zu Leiden oder zu Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen (Kriterium C). Das Muster ist stabil und langdauernd, und sein Beginn kann zumindest bis zur Adoleszenz oder bis zum frühen Erwachsenenalter zurückverfolgt werden (Kriterium D). Das Muster kann nicht besser als Manifestation oder Folgeerscheinung einer anderen psychischen Störung erklärt werden (Kriterium E) und geht nicht auf die direkte körperliche Wirkung einer Substanz (z.B. Droge, Medikament, Exposition gegenüber einem Toxin) oder eines medizinischen Krankheitsfaktors (z.B. ein Kopftrauma) zurück (Kriterium F)." (Diagnosekriterien nach DSM IV, APA, 1996, S. 172).

Das DSM-IV unterteilt 3 Hauptgruppen, die als **Cluster** bezeichnet werden. Die Einteilung erfolgt nach der im Vordergrund stehenden Symptomatik in „exzentrisch, sonderbar“ (Cluster A), „dramatisch, emotional, launisch“ (Cluster B) und „ängstlich“ (Cluster C). Näheres zeigt Tabelle 6.

Cluster	Diagnose	Charakteristika	Prävalenz
A	Paranoid	Misstrauen und Argwohn	1,5-3%
	Schizoid	Distanziertheit, Isolation, Emotionalität eingeschränkt	0,5-1,5%
	Schizotyp	Soziales Unbehagen, eigentümliches Verhalten	3%
B	Dissozial	Missachtung und Verletzung der Rechte anderer	3-7% ♂, 1-2% ♀
	Borderline	Instabilität in Beziehungen, Impulsivität, Affektivität, Selbstverletzungen	0,8-2%
	Histrionisch	Übermäßige Emotionalität, Expressivität	1,3-3%
	Narzisstisch	Gefühl der Großartigkeit, mangelnde Empathie	0,4%
C	Ängstlich – vermeidend	Soziale Hemmung, Gefühl der Unzulänglichkeit, Überempfindlichkeit gg. negativer Bewertung	0,9%
	Dependent	Unterwürfig, anklammernd, Hilflosigkeit	1-2%
	Zwanghaft	Perfektionismus, Kontrolle	1-2%

**Tabelle 6: Persönlichkeitsstörungen (Fiedler 2001)**

#### 1.4.1 aADHS und Persönlichkeitsstörungen

Patienten mit adulter ADHS weisen eine hohe Komorbidität mit Persönlichkeitsstörungen aus allen drei Clustern auf, dem eigentümlich-exzentrischen Cluster A, dem emotional-laubischen Cluster B und dem ängstlich-furchtsamen Cluster C. Dabei haben histrionische Persönlichkeitsstörungen mit 35,2% die häufigste Komorbidität. Die Komorbidität mit antisozialen Persönlichkeitsstörungen beträgt 5,7% in einer klinischen Aufsuchepopulation nach Jacob et al. (siehe Tabelle 7). Adulte ADHS vom vorwiegend hyperaktiv-impulsiven Typ (H-Typ) hat eine höhere Komorbidität mit narzisstischen Persönlichkeitsstörungen ( $p=0.02$ ), aber niedrigere mit Cluster B Persönlichkeitsstörungen ( $p=0.007$ ) als der vorwiegend unaufmerksame Typ (U-Typ). Adulte ADHS vom U-Typ wiederum zeigen höhere Komorbidität mit Cluster C Persönlichkeitsstörungen als der H-Typ (Jacob 2007).

<b>Persönlichkeits- Störungen</b>	<b>aADHS gesamt N (%)</b>	<b>U-Typ N (%)</b>	<b>K-Typ N (%)</b>	<b>H-Typ N (%)</b>
<b>Cluster A</b>				
Paranoide PS	42 (12.0)	11 (11.0)	21 (11.7)	10 (14.5)
Schizoide PS	3 (0.9)	0	1 (0.6)	2 (2.9)
Schizotype PS	0	0	0	0
<b>Cluster B</b>				
AntisozialePS	20 (5.7)	3 (3.0)	12 (6.7)	5 (7.3)
Borderline PS	95 (27.2)	17 (17.0)	56 (31.1)	22 (31.9)
Histrionische PS	123 (35.2)	24 (24.0)	74 (41.1)	25 (36.2)
Narzisstische PS	104 (29.8)	21 (21.0)	55 (30.6)	28 (40.6)
<b>Cluster C</b>				
Vermeidende PS	64 (18.3)	24 (24.0)	30 (16.7)	10 (14.5)
Dependente PS	10 (2.9)	2 (2.0)	7 (3.9)	1 (1.5)
Zwanghafte PS	59 (16.9)	19 (19.0)	23 (12.8)	17 (24.6)
Passiv-Aggressive PS	49 (14.0)	8 (8.0)	29 (16.1)	12 (17.4)
Depressive PS	28 (8.0)	7 (7.0)	14 (7.8)	7 (10.1)

**Tabelle 7: Komorbidität spezifischer Persönlichkeitsstörungen (Jacob 2007)**

**Anmerkungen: gesamte Stichprobe mit adulter ADHS (n=349) vorwiegend unaufmerksamer Typ (U-Typ; n=100); kombinierter Typ (K-Typ; n=180); vorwiegend hyperaktiv-impulsiver Typ (H-Typ; n=69)**

## 1.5 Serotonerges System

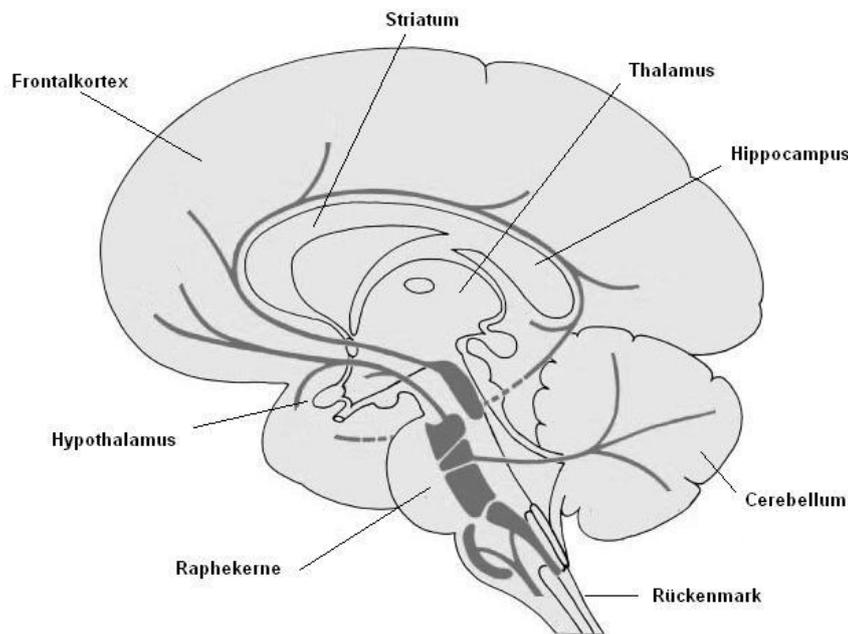
Durch seine zentrale Rolle in der Regulation von Emotionalität und Kognition ist der Neurotransmitter Serotonin an einer Vielzahl verhaltensrelevanter Funktionen beteiligt. Darunter fällt u.a. die Regulation von Stimmung, die Entstehung von Angst und Aggression sowie Gedächtnisbildung, Aufmerksamkeitsprozesse und exekutive Funktionen. Auch motorische Aktivität wird reguliert.

Serotonerge Dysfunktion wird vielfach in der Pathogenese psychiatrischer Erkrankungen wie ADHS (Gainetdinov 1999), Depression (Owens und Nemeroff 1994), Angststörungen, Schizophrenie und Suchterkrankungen diskutiert (Cloninger 1987, Lesch 1998 und 2001).

### 1.5.1 Neurobiologie

Serotonin, zur Gruppe der Monoamine gehörend, kann die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden und wird deshalb im ZNS aus der Vorläufersubstanz Tryptophan synthetisiert (Karlson 2005). Die Tryptophan-5-Hydroxylase oxidiert die Aminosäure zu 5-Hydroxytryptophan (5-HTP), in einem weiteren Schritt entsteht durch Dekarboxylierung 5-Hydroxytryptamin (5-HT). Der Abbau erfolgt durch die Monoaminoxidase A und weitere Oxidation zu Hydroxyindolessigsäure.

**Anatomisch** betrachtet finden sich serotonerge Neurone überwiegend in den Raphe-Kernen der Formatio reticularis, Pons und Medulla oblongata. Projektionen erstrecken sich von hier aus über das gesamte ZNS, vor allem ins limbische System (Trepel 2008). Näheres zeigt Abbildung 1. Über das M-System, ausgehen vom Nucleus raphes medianus, bilden Neurone konventionelle Synapsen im Kortex und Hippocampus. Neuromodulatorisch wirkt das D-System, über das 5-HT in entsprechende Regionen diffundiert. Es wird von Neuronen des Nucleus raphes dorsalis gebildet, die sowohl Kortex als auch Basalganglien erreichen (Karlson 2005).



**Abbildung 1: serotonerges System im zentralen Nervensystem (nach Benninghoff, Drenkhahn 2004)**

Die verschiedenen prä- und postsynaptischen **Serotoninrezeptoren** werden nach Strukturhomologien und Effektormechanismen in 7 Familien zusammengefasst (5-HT<sub>1</sub> bis 5-HT<sub>7</sub>) (Lesch und Mossner 1998). Bis auf die ionotropen, zur 5-HT<sub>3</sub>- Gruppe gehörenden Rezeptoren handelt es sich um Guaninnukleotid-bindende Protein (G-Protein)-gekoppelte Rezeptoren (metabotrope Rezeptoren). Sie bestehen aus Untereinheiten mit sieben transmembranären Helixstrukturen, die durch drei intrazelluläre und drei extrazelluläre Schleifen verbunden sind. Eine extrazelluläre oder transmembranäre Bindungsdomäne für Liganden liegt vor. 5-HT-Rezeptoren bewirken eine Aktivierung (5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub>) beziehungsweise eine Hemmung (5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>5</sub>) der Adenylat-Cyclase, die wiederum zu einer Aktivierung oder Hemmung der Proteinkinase A führt. 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren sind an g<sub>q</sub>-Proteine gekoppelt und wirken so über den C-Signalweg, der zu einer Erhöhung des intrazellulären Kalziumspiegels und Aktivierung der Proteinkinase C führt.

Es werden 5-HT<sub>1A/B/D/E/F</sub>-, 5-HT<sub>2A-C</sub>-, 5-HT<sub>3A-E</sub>-, 5-HT<sub>4</sub>-, 5-HT<sub>5A/B</sub>-, 5-HT<sub>6</sub>- und 5-HT<sub>7</sub>-Rezeptoren unterschieden. Ausschließlich zentral exprimiert werden 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1E</sub>, 5-HT<sub>3</sub>. Andere Rezeptoren finden sich auch in peripheren Geweben (5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-

HT<sub>1F</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>), einige nur in bestimmten peripheren Organen (5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>4</sub>) und manche weisen keine sichere Expression auf (orphan genes).

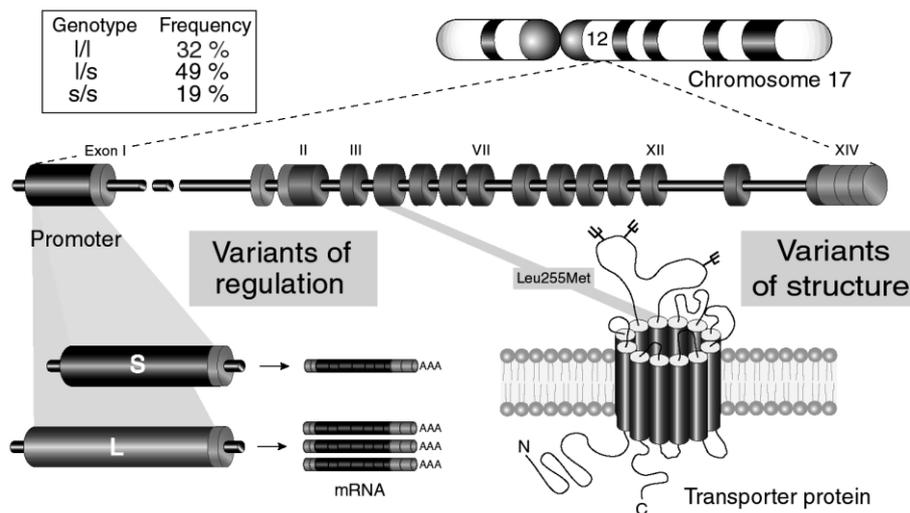
### 1.5.2 Serotonintransporter

Eine wesentliche Rolle bei der Signaltransduktion durch Serotonin (5-HT) spielt der hochaffine plasmamembranständige **Serotonintransporter (5-HTT, SERT)**, der das in den synaptischen Spalt abgegebene 5-HT zusammen mit Natrium- und Chloridionen wieder in das Zytosol der Zelle transportiert und so die Transmission beendet. Zudem kann überschüssiges 5-HT zusammen mit Kaliumionen aus der Zelle transportiert werden. So erfolgt die Regulation von Dauer und Stärke der Signaltransduktion.

5-HTT wird durch das SLC6A4-Gen (solute carrier family 6, member 4) auf Chromosom 17q11.1-q12 kodiert und besteht aus 14-15 Exonen, die einen Bereich von 35 kb umfassen (Ramamoorthy 1993). Ein **funktionaler Polymorphismus liegt in der Promotorregion des Serotonintransportergens (5-HTTLPR)** (Lesch 1994). Kurze s-Allele weisen 14 und lange l-Allele 16 Wiederholungen einer aus 44 Basenpaaren bestehenden Sequenz auf. Die entstehende Veränderung der Transkriptionsrate steuert die Aktivität des Serotonintransportergens. So führt eine 40%-ige Reduktion der Promoteraktivität, wie sie bei der kurzen Variante vorliegt, zu einer Reduktion des Serotonin-Reuptakes um die Hälfte.

Die Prävalenz liegt bei 17% für s/s-homozygot, 51% für heterozygote und 31% für l/l-homozygote Träger.

Ein 17 bp-VNTR in Intron 2 (STin2.VNTR) mit 9, 10 und 12 Repeat-Varianten (Lesch 1994), ein 3'-untranslatierte Region (3'UTR) G/T SNP (Battersby 1999) und ein alternatives Splicing von Exon 1B in 5'-untranslatierte Region (5'-UTR) werden beschrieben.



**Abbildung 2: graphische Darstellung des Serotonintransporter-Gens (nach Murphy und Lesch 2008)**

### 1.5.3 Neurobiologische Grundlagen der ADHS

Modelle neurobiologischer Mechanismen bei der Entstehung einer aADHS gehen von einer **Imbalance in katecholaminergen und serotonergen Systemen** als ursächlich für Kernsymptome der Störung aus (Biederman 2005, Krause und Krause 2005). Die „Katecholaminhypothese“, wie bereits von Bradley 1937 beschrieben, zieht die Wirksamkeit von Stimulantien, die die Wiederaufnahme von Monoaminen blockieren, auf Symptome der ADHS in Betracht (Faraone und Biederman 1998).

Biederman postuliert ein sich dadurch ergebendes **„fronto-subkortikales Defizit“**, was durch neuroanatomische Untersuchungen untermauert wird (Biederman 2005). In 10 von 11 Studien können Abweichungen nachgewiesen werden, die vor allem frontale und subkortikale Regionen betreffen. Signifikante Volumenreduktionen ergeben sich in einer Metaanalyse für das Gesamthirnvolumen, das Corpus callosum, Regionen des Kleinhirns (Vermis cerebellaris) und der Basalganglien (rechter Caudatus) (Valera 2007). Shaw beobachtet eine kortikale Ausdünnung vor allem in präfrontalen Regionen bei Jugendlichen mit ADHS (Shaw 2006).

Die Relevanz **dopaminerge, noradrenerge und serotonerge Kandidatengene** für die Ätiologie von ADHS werden diskutiert, sodass sich Assoziationsanalysen auf diese Systeme konzentrierten. Genpolymorphismen aus dem serotonergen System mit einer signifikanten Assoziation zu aADHS betreffen neben dem Serotonintransporter (SERT; 5HTT) auch die Rezeptoren HTR<sub>1B</sub> / <sub>2a</sub> und die Tryptophanhydroxylase (Hawi 2002, Zoroglu 2002, Seeger 2001, Tang 2001).

Dopaminerge Kandidatengene sind das Gen für den Dopaminrezeptor- D2 (DRD2), D3 (DRD3), D4 (DRD4), D5 (DRD5), den Dopamintransporter (DAT-1)- (Comings 1991, Barr 2000, Faraone 2001, Hawi 2003, Cook 1995) und die Dopamin-beta-Hydroxylase (Comings 2001). Noradrenerge Kandidatengene sind das alphaA2A-, alphaA2C- und alphaA1C Gen (Faraone 2005b). Weitere Kandidatengene sind die Tyrosin-Hydroxylase, die Catecholamin-O-Methyl-Transferase und die Monoaminoxidase-A (Faraone 2005b). Assoziationen fanden sich ebenfalls für die Acetylcholinrezeptoren CHRNA4 und -7, Glutamatrezeptoren und das synaptosomal associated protein 25 (SNAP25), dessen Mutation bei Mäusen zu Hyperaktivität führt (Faraone 2005b).

Meta-analytisch repliziert wurden von Faraone et al. DRD4, DRD5, DAT, Dopamin-beta-Hydroxylase, Serotonin-Transporter, HTR1B und SNAP25 (Faraone 2005).

Für die AHDS wurden zudem 4 genomweite Kopplungsanalysen (**Genom-Scans**) durchgeführt. In einer Studie mit 126 Amerikanern von Fisher et al. konnten 4 Regionen identifiziert werden: 5p12, 10q26, 12q23 und 16p13 (Fischer 2002). Eine erweiterte Untersuchung an 203 Familien ergab hohe Kopplungswerte für die Region 16p13 (Smalley 2002). Bakker et al. bestimmten 2003 Regionen auf den Chromosomen 15q15, 7p13 und 9q33 (Bakker 2003). Eine Studie mit Familien einer genetisch isolierten Gemeinde in Colombia ergab die relevanten Regionen 8q12, 11q23, 4q13, 17p11, 12q23 und 8p23 (Arcos-Burgos 2004).

#### 1.5.4 Bedeutung von 5-HTT bei ADHS

**Fall-Kontroll-Studien** weisen Assoziationen zwischen 5-HTTLPR und ADHS nach. In einer Studie von Seeger et al. zeigt sich eine Assoziation des l-Allels mit hyperkinetischen Störungen ohne Störung des Sozialverhaltens (Seeger 2001). Zoroglu et al. berichten, dass der s/s Genotyp bei ADHS-Patienten im Vergleich zu Kontrollen signifikant seltener ist als der l/l oder l/s Genotyp (Zoroglu 2002). Dies wird in weiteren Untersuchungen bestätigt. Probanden mit dem l/l-Genotyp weisen im Durchschnitt signifikant höhere Werte in der Wender Utah Rating Scale (WURS) auf als Probanden mit dem s/l- oder s/s-Genotyp (Retz 2002). Dagegen finden Langley et al. in einem Fall-Kontroll- und familienbasierten Design keine Assoziationen zwischen ADHS und 5-HTTLPR (Langley 2003).

Zwei **familienbasierte Studien** zeigen nicht signifikante Übertransmissionen des l-Allels bei ADHS. Eine signifikante Abnahme des s/s-Genotyps bei Probanden mit ADHS vom Mischtyp besteht in einer Studie von Manor und Kollegen im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=98 Trios mit ADHS) (Manor 2001). Die Analyse einer gemeinsamen Stichprobe der Studien von Seeger, Manor und Kent et al. (n=111 Trios mit ADHS) (Kent 2002) ergibt eine signifikante Überrepräsentation des l-Allels bei ADHS.

Die Kombination der Studien zu 5-HTTLPR erbringt eine gepoolte Odds Ratio für das lange l-Allel von 1.31 (95% Konfidenzintervall 1.09-1.59) (Faraone 2005). Eine Meta-Analyse von Bobb et al. bestätigt eine Assoziation (Bobb 2005).

In einer Untersuchung von Lesch et al. aus dem Jahr 1996 ergibt sich eine Assoziation der kurzen, niedrig-aktiven Variante von 5-HTTLPR mit erhöhten Werten des angst- und depressionsbezogenen Persönlichkeitsmerkmals **Neurotizismus** - einschließlich der Subskalen N1 Ängstlichkeit, N2 Feindseligkeit, N3 Depression und N6 Vulnerabilität - und mit niedrigeren Werten des Persönlichkeitsmerkmals Verträglichkeit (Lesch 1996). Diese Ergebnisse konnten in nachfolgenden Studien überwiegend bestätigt werden.

Assoziationen des s/s-Genotyps mit Gewaltverbrechen, nicht jedoch mit antisozialen Persönlichkeitsstörungen oder Störungen des Substanzkonsums konnten gezeigt werden (Liao 2004). Reif et al. finden, dass das s-Allel signifikant häufiger bei gewalttätigen

Straftätern auftritt, wenn Symptome einer aADHS vorhanden sind (Reif 2007). Interaktionen zwischen widrigen kindlichen Umgebungsfaktoren und 5-HTT Genotypen haben möglicherweise besonders dann Einfluss auf spätere Gewalttätigkeit, wenn das kurze Allel vorhanden ist.

## **1.6 Genetisch Grundlagen, Gen-Umwelt-Interaktionen**

### **1.6.1 Genetische Modelle – der QTL-Ansatz**

**Monogenetische Vererbungen**, die auf Veränderungen in einem einzelnen Gen zurückzuführen sind, treten zumeist sehr selten und familiär stark gehäuft auf. Zu den monogenetischen Krankheiten zählen unter anderem die zystische Fibrose, die Huntingtonsche Erkrankung und die Muskeldystrophie Typ Duchenne.

Persönlichkeiten und deren Störungen stellen einen komplexen Phänotyp dar, der einem anderen Vererbungsmodus folgt: Der **Quantitative-Trait-Loci (QTL)** –Ansatz geht davon aus, dass die individuelle Ausprägung eines kontinuierlich verteilten, quantitativen Merkmals durch Variationen in vielen Genen an unterschiedlichen Genloci moduliert wird. Dabei ist der jeweilige geringe Effekt weder notwendig noch ausreichend für das Auftreten bestimmter Merkmale. Ein QTL erhöht lediglich die Wahrscheinlichkeit für eine bestimmte Ausprägung ohne determinierend zu wirken (Plomin 1995). Zur Analyse der QTL werden sowohl Kopplungs- als auch Assoziationsstudien herangezogen.

**Kopplung** beschreibt die gemeinsame Vererbung eines genetischen Markers mit einem klinischen Phänotyp in einer Familie (Schumacher 2002). Es wird davon ausgegangen, dass der genetische Marker zusammen mit der genetischen Veränderung vererbt wird, wenn beide auf dem Chromosom in nur geringem Abstand zueinander liegen. Je kleiner die Distanz zwischen beiden ist, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit, dass sie durch eine Rekombination getrennt und unabhängig von einander weitervererbt werden. Bei Kopplungsanalysen wird also eine Aussage über die chromosomale Lokalisation eines potentiellen Kandidatengens getroffen.

Allgemein wird unter Assoziation das überzufällig häufige Vorkommen eines Risikofaktors in einem Patientenkollektiv verstanden (Schumacher 2002). Bei molekulargenetischen **Assoziationsuntersuchungen** werden DNA-Varianten in ausgewählten Genen (Kandidatengene) untersucht, von denen vermutet werden kann, dass sie pathogenetisch der Erkrankung zugrunde liegen.

### 1.6.2 Gen-Umwelt-Interaktionen allgemein

Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien belegen, dass komplexe Gen x Gen x Umweltinteraktionen für die Entstehung psychiatrischer Erkrankungen relevant sind.

Gen-Umwelt-Interaktionen (GxE) und Gen-Umwelt-Korrelationen (rGE) werden unterschieden (Jaffee 2007).

Bei der GxE wird die Anfälligkeit für Umweltrisiken in Zusammenhang mit der genetischen Ausstattung eines Individuums gestellt. Die statistische Definition einer **Gen-Umwelt-Interaktion** beinhaltet, dass zwei oder mehr unabhängige Variablen eine dritte Größe beeinflussen. Dieser Einfluss tritt nur dann auf, wenn die beiden Variablen gemeinsam vorkommen, da die Wirkung der einen Größe von der Ausprägung der anderen abhängt.

Ein Allel A eines Gens, das mit dem Persönlichkeitsmerkmal Neurotizismus assoziiert ist, und ein Allel B, das nicht assoziiert ist, erzielen gleich hohe Werte für Neurotizismus. Eine Gen-Umwelt-Interaktion liegt dann vor, wenn nur Träger des A-Allels anfälliger für die Entwicklung depressiver Symptome sind.

Die Gen-Umwelt-Korrelation hingegen beschreibt den Einfluss der genetischen Komponente auf die Gestaltung der Umwelt. Wenn wiederum das Allel A, das mit dem Persönlichkeitsmerkmal Neurotizismus assoziiert ist, hohe Werte für Neurotizismus erzielt, wird der Betroffene zu Konflikten in Beziehungen neigen und somit vermehrt negative Ereignisse erfahren (eine rGE).

### 1.6.3 Gen-Umwelt-Interaktionen und 5-HTTLPR

Monroe postulierte 1991 in der **Diathese-Stress-Theorie**, dass die individuelle Empfindlichkeit, auf negative Ereignisse mit depressiven Symptomen zu reagieren, abhängig vom jeweiligen Genotyp sei (Monroe 1991). Unter Diathese versteht man eigentlich die Disposition für eine bestimmte Krankheit; hier wird der Begriff Diathese

als Tendenz eines Menschen verstanden, auf eine bestimmte Weise auf Belastungen zu reagieren. Unter Stress versteht man belastende Umweltereignisse oder Lebenssituationen.

Ein Nachweis einer **Gen-Umwelt-Interaktion** gelang bei der Depression. Caspi et al. fanden 2003 eine Interaktion zwischen einem Polymorphismus des 5-HTT-Promotergens und dem Auftreten von Stressful Life Events, die depressive Symptome beeinflusst (Caspi 2003). Die Stressful Life Events wurden mit der Methode des Life History Calendars erhoben. Dabei wurden 14 Stressoren aus den Bereichen Arbeit, finanziellen Situation, Gesundheit und Beziehungen in der Zeit zwischen dem 21. und 26. Geburtstag berücksichtigt. Es zeigte sich kein Unterschied in der Anzahl der erhobenen Life Events für die drei Genotypen, sodass angenommen werden kann, dass der 5-HTT-Genotyp das Auftreten dieser nicht beeinflusst. Mit Hilfe eines diagnostischen Interviews, das den Kriterien des DSM IV entspricht, wurden depressive Symptome erfasst. Bei 17% der Teilnehmer konnte eine Major Depression im vorherigen Jahr diagnostiziert werden. Statistische Tests ergeben nun eine Interaktion zwischen dem 5-HTT-Polymorphismus und den erhobenen Life Events mit dem Effekt, dass bei Trägern des s-Allels signifikant häufiger depressive Symptome berichtet werden. Die Analysen bestätigen, dass ein Zusammenspiel des 5-HTT-Genotyps und Life Events depressive Symptome, deren Zunahme und Suizidgefährdung vorherzusagen vermag. Dieses Ergebnis konnte in mehreren Studien belegt werden (siehe Tab. 1). In zwei großen Studien fand sich jedoch kein Hinweis auf eine Gen-Umwelt-Interaktion (Zammit und Owen 2006).

Studie	Sample	Depression	Stress	Nachweis einer GxE
Caspi et al 2003	847	MD, depressive Symptome, Suizidalität	SLE, kindliche Misshandlung	Ja
Eley et al 2004	377	Hohe Werte im Mood and Feelings Questionnaire	Familiäre Risiken	Ja, aber nur bei Frauen
Kaufman et al 2004	101	MFQ-Werte	Kindliche Misshandlung	Ja
Kendler et al 2005	549	MD	SLE	Ja
Sjoberg et al 2005	180	Depressive Symptome	4 versch Kategorien	Ja
Grabe et al 2005	1005	Hohe Werte im BL-38	Arbeitslosigkeit, chronische Erkrankungen	Ja, aber nur bei Frauen
Gillespie et al 2005	1091	MD, depressive Symptome, Suizidalität	SLE	Nein
Surtees et al 2005	4174	MD	Unglücke im Kindes- und Erwachsenenalter	Nein, bis auf eine Untergruppe(mit gegensätzlichen Ergebnisse zu Caspi)
Wilhelm et al 2006	127	MD	SLE	ja

**Tabelle 8: Gen-Umwelt-Interaktion zwischen 5-HTT und Life Events bei Depression**

Die Studienlage bezüglich einer Assoziation zwischen der s-Variante und dem Auftreten einer Depression ist inkonklusiv, jedoch gibt es Hinweise darauf, dass die serotonerge Antwort auf Stress beeinflusst wird. In einem Tiermodell mit Mäusen, deren 5-HTT-Gen defekt ist (homozygot -/- und heterozygot -/+), zeigt sich unter Stress vermehrt ängstliches Verhalten und ein erhöhter Adrenocorticotropin-Plasmaspiegel im Vergleich zu Mäusen mit 2 intakten 5-HTT-Allelen, ohne Stress jedoch kann kein Unterschied zwischen den Genotyp-Gruppen festgestellt werden (Ansorge 2004). Affen, deren Promoter-Polymorphismus dem des Menschen entsprechen, zeigen unter stressigen Bedingungen bei Vorliegen des s-Allels verminderte serotonerge Aktivität. Auch hier kann unter normalen Bedingungen keine Differenz zwischen s- und l-Allel

festgestellt werden (Caspi 2006). Zudem liefert die Bildgebung des menschlichen Gehirns weitere Hinweise, dass der 5-HTT-Polymorphismus die Stressantwort modifiziert. Patienten mit einer oder zwei Kopien des s-Allels zeigen vermehrte neuronale Aktivität in der Amygdala auf furchterregende Stimuli als eine für das l-Allel homozygote Gruppe (Hariri 2005).

## **2 Fragestellung**

Die adulte Aufmerksamkeits-Defizit-/Hyperaktivitäts-Störung (aADHS) ist Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Diskussion. Persönliche und gesellschaftliche Relevanz dieser Erkrankung geht aus der Beeinträchtigung sozialer, schulischer und beruflicher Funktionen sowie signifikant erhöhter Komorbidität von Achse I- und Persönlichkeitsstörungen hervor. Die vorliegende Studie beinhaltet eine systematische Erfassung von Lebensereignissen und die Interaktion mit dem Marker-Gen des Serotonintransporters.

Mit biologischen Korrelaten das Vorliegen spezifischer Erkrankungen abzusichern, führte zum Konzept genetischer Marker. Jedoch konnten zumeist mit postulierten Markern keine zufriedenstellenden Ergebnisse erzielt werden, wodurch erneut die Heterogenität der Genese psychiatrischer Störung unterstrichen wurde.

Durch die Verhaltensgenetik wird berücksichtigt, dass psychiatrischen Erkrankungen ein neurobiologisches Korrelat zugrunde liegt, diese aber auch durch viele verschiedene Umweltfaktoren wie Lebensereignisse verändert werden. Diese Doktorarbeit beschäftigt sich mit genau diesen Gen-Umwelt-Interaktionen. Wir betrachten die Interaktion des Serotonintransporters mit Lebensereignissen bei Patienten, die an einer adulten Form der ADHS leiden.

## **Hypothese 1**

Wenn ein Genotyp bei aAHDS-Patienten Auswirkung auf Lebensereignisse und Persönlichkeitstest-Punktescores zeigt, lassen sich signifikante Veränderungen bei erhobenen Punktwerten in Persönlichkeitstests erwarten: Der Genotyp des 5-HTTLPR hat demnach Auswirkung auf Lebensereignisse und Persönlichkeits-Punktescores bei aADHS-Betroffenen (Markereffekt). Das Vorliegen des s-Allels des 5-HTTLPR-Polymorphismus ist assoziiert mit angst- und depressionsbezogenem Verhalten

## **Hypothese 2**

Analog zu oben genannten genetischen Effekten haben Lebensereignisse einen Einfluss auf den jeweiligen Punktescore.

Die Interaktion von Lebensereignis- und Genotypeffekt hat ebenso einen Einfluss auf Punktescores in Persönlichkeitstests.

Somit werden sowohl der Effekt der Lebensereignisse allein als auch der Marker-Genotypeffekt in unserem aAHDS-Kollektiv analysiert.

Bei Vorliegen des s-Allels und vermehrten Lebensereignissen wird erwartet, dass vermehrt ängstlich-depressive Persönlichkeitsstörungen auftreten.

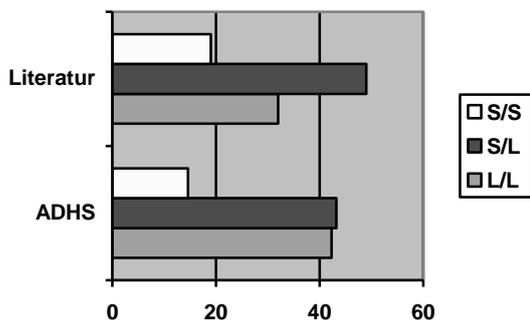
### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Patientenkollektiv

Die untersuchte Stichprobe umfasst 123 nicht untereinander verwandte Patienten, die an einer aADHS leiden (58 weibliche, 65 männliche Teilnehmer, durchschnittliches Alter 35,11 +/- 9,57 Jahre).

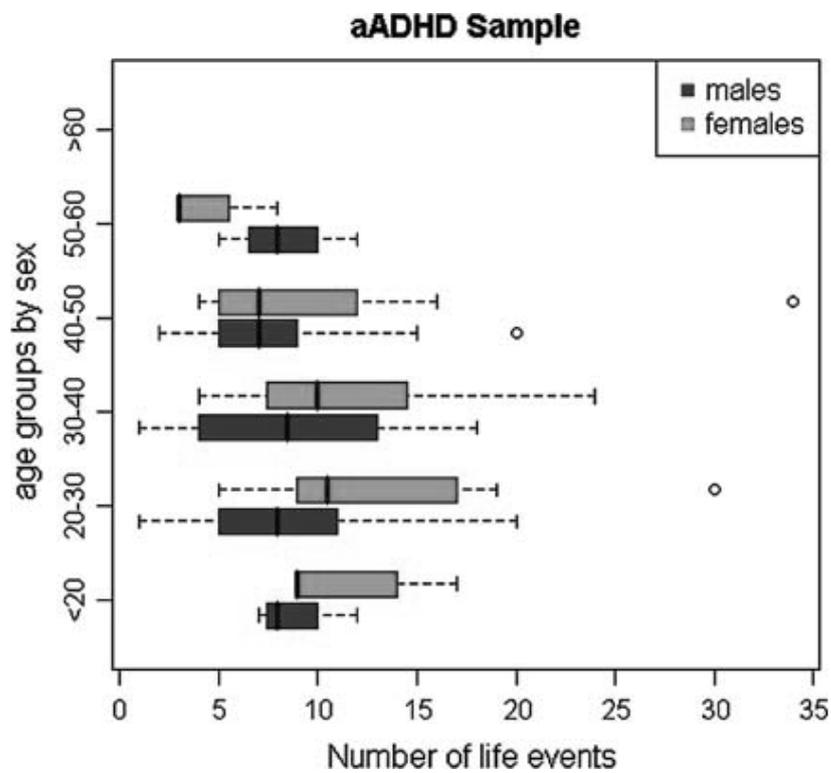
Die Genotyp-Frequenz für 5-HTT teilen sich wie folgt auf: l/l-Genotyp 42,3 % ( N 52), l/s-Genotyp 43,2% (N 53), s/s-Genotyp 14,6% (N 18).

Abbildung 3 verdeutlicht die Genotyp-Verteilung von 5-HTT. Es wird ersichtlich, dass im ADHS-Sample der homozygote l/l-Genotyp häufiger vorkommt als in Kontrollgruppen der Literatur (Lesch 1996).



**Abbildung 3 Genotyp-Verteilung von 5-HTT**

Abbildung 4 zeigt die Anzahl erhobener Life Events aufgeteilt nach Alter und Geschlecht. Eine lineare Regressionsanalyse mit den unabhängigen Variablen Alter und Geschlecht ergibt eine negative Auswirkung des Alters im ADHS-Sample. Weibliche aADHS-Patienten berichteten mehr Life Events (durchschnittlicher Unterschied = 2,72).



**Abbildung 4: Life Events im aADHS-Sample, aufgetrennt nach Alter und Geschlecht**

Tabelle 9 zeigt weitere statistische Merkmale. So weisen im ADHS-Kollektiv 13,2% Cluster A, 69,8% Cluster B und 48,1% der Cluster C-Persönlichkeitszüge auf.

	aADHS-Kollektiv	
	N	%
Total	123	100
Männlich	65	52.8
Weiblich	58	47.2
Cluster A	14	13.2
Cluster B	74	69.8
Cluster C	51	48.1
	Mittel	sd
Alter	35.11	9.6
Anzahl der life events	9.19	5.6

**Tabelle 9: Übersicht über die Stichproben**

Tabelle 10 verdeutlicht die erhobenen Punktwerte in den durchgeführten Persönlichkeitstests TPQ sowie NEO-PI-R.

	Cluster B		Cluster C	
	Mittel	SD	Mittel	SD
<b>TPQ</b>				
Novelty Seeking	22,0	5,2	13,2	5,2
Harm avoidance	18,0	7,1	24,7	7,2
Reward dependence	18,3	4,7	18,4	4,2
<b>NEO-PI-R</b>				
Neurotizismus	117,7	23,3	122,3	32,5
Extraversion	115,5	23,3	84,8	20,8
Offenheit	124,8	19,7	116,1	22,6
Verträglichkeit	111,3	14,7	124,9	18,9
Gewissenhaftigkeit	92,2	17,4	102,9	15,5

**Tabelle 10: Punktescores aus TPQ und NEO-PI-R**

### 3.2 Diagnostik

Diagnostiziert wurden die Probanden in der Poliklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der Universität Würzburg durch einen erfahrenen Psychiater. Einschlusskriterien für die Diagnose einer aADHS stellten zum einen eine bestehende Störung seit Kindesalter sowie persistierende Symptome gemäß DSM IV-Kriterien dar. Diese wurden durch standardisierte Untersuchungsinstrumente erhoben. Die Fragebögen strukturiertes klinisches Interview (SKID-I), Wender Utah Rating Scale (WURS) und Conners Adult ADHD Rating Scale (CAARS) erfassen aktuelle und kindliche Symptomatik. Zur Anamnese weiterer wesentlicher aktueller und vergangener psychiatrischer Beschwerden wurden das strukturiert klinische Interview nach DSM IV (SKID II) durchgeführt. Eine ausführlich Suchtanamnese wurde erhoben.

Persönlichkeitsmerkmale wurden durch den Persönlichkeitsinventar rNEO nach Costa und den Tridimensional Personality Questionnaire von Cloninger eruiert.

Impulsivität als wesentlicher Aspekt einer ADHS wurde durch die Fragebögen I7 und Matching Familiar Figures Test erfasst. Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung wurden durch den Word Fluency Test und den Object Alteration Test geprüft.

### **3.3 Instrumente: Life History Calendar**

Die Erhebung der Stressful Life Events (SLE) erfolgte nach der gleichen Methode, die Caspi in seiner Arbeit 2003 verwendete. Life Events wurden retrospektiv unter Zuhilfenahme eines Life History Calendars erfasst. Es handelt sich um ein Gitter, in dem pro Zeiteinheit verschiedene Aktivitäten wie Wohnort, Partnerschaften oder Arbeitsstelle eingetragen werden. Da sich Persönlichkeitsmerkmale in der späten Kindheit und Jugend entwickeln und stabilisieren, wurde die Zeitspanne bis zum 21. Lebensjahr berücksichtigt.

Interviewer und Studienteilnehmer arbeiteten nebeneinander. Der Untersucher trug nacheinander zu jeder Aktivität in die Tabelle ein, wann sie begann und aufhörte. Es wurden Wohnorte, Eheschließungen/ Partnerschaften, Kinder und Arbeitsstellen erhoben. Zuletzt wurde eine Liste an beispielhaften Lebensereignissen abgefragt. Hierzu zählen Todesfälle von Familienmitgliedern/ Freunden, Gesetzesverstöße, finanzielle Probleme oder körperliche Erkrankungen.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Universität Würzburg geprüft und jeder Proband gab nach einer Aufklärung über Ablauf und Inhalt der Studie sein Einverständnis.

Wohnorte/ Umzüge	Leben mit Eltern/ Partnern/ Kindern
Eheschließungen/ Heiratspläne	Betreutes Wohnen
Hauskauf, -verkauf	Größere Hausrenovierung
Inhaftierung	Militär
Arbeitsplatz, -verlust, Arbeitslosigkeit	Traumatisches Ereignis am Arbeitsplatz
Ernsthafte körperliche Erkrankung/ Unfähigkeit zu arbeiten oder alltägliche Aktivitäten auszuführen	Ernsthafte Erkrankung, Unfall oder Krankheitsdiagnose von Ihnen oder einem engen Familienmitglied (Kind, Partner, Eltern, Geschwister, Großeltern)
Stationäre Behandlungen	Tod eines Familienmitglieds
Tod eines Freundes	Tod eines geliebten Haustiers
Intensive Betreuung einer alten oder kranken Person	Schulanfang eines Kindes
Schwangerschaftsabbruch bei Ihnen oder der Partnerin	Schwangerschaftskomplikationen oder Fehlgeburt von Ihnen oder der Partnerin
Überdauernde Streitigkeiten zwischen Familienmitgliedern	Ernsthafte Streitigkeiten mit Freund/ Ehepartner
Trennung der Eltern	Trennung Freund/ Ehepartner
Ernsthafte Probleme in Freundschaften	Ernsthafte finanzielle Probleme
Gesetzesverstöße	Begehen eines Diebstahls oder Vandalismus
Opfer körperlichen Missbrauchs oder Raubüberfalls	Opfer sexuellen Missbrauchs
Weitere belastende Ereignisse (Prüfungen, Autounfall, Hausbrand, Erdbeben, militärische Kampfhandlungen)	

**Tabelle 11: erhobene Life Events**

### 3.4 Genotypisierung

Die genomische DNA wurde gemäß Routine-Methoden aus EDTA-Blut extrahiert. Die Genotypisierung der Polymorphismen der Kandidatengene erfolgte anhand im eigenen Labor etablierten PCR-Protokollen. Die Aufteilungen der Genotypen folgen dem Hardy-Weinberg-Gleichgewicht ( $p > 0,07$ ).

### 3.5 statistische Analyse

Als erstes wurden Charakteristika erhoben: Geschlecht, Vorkommen von Cluster B und C-Persönlichkeitsstörungen mit dem exakten Fisher-Test, Alter und Anzahl an Life Events (# LE) mit dem Whitney-Mann-Test (SPSS 15). Der Chi-Quadrat-Test lieferte Aussagen über das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht der erhobenen Genotypverteilungen. Mittels Cochran Armitage Trend-Test und Fisher-Test wurden die Allel- und Genotypfrequenzen verglichen.

Die Analyse der genetischen Komponente und der Umweltfaktoren wurde in zwei Schritten durchgeführt. Initial untersuchten wir Haupteffekte jedes Gens und der Umweltfaktoren einzeln. Danach ermittelten wir mögliche Gen-Umwelt-Interaktionen.

Im ersten Schritt analysierten wir für jeden genetischen Marker und jede Umweltvariable (#LE), ob eine Assoziation zu den dichotomen Zügen der Cluster B und C-Persönlichkeitsstörungen vorliegt. Dazu benutzten wir Regressionsmodelle mit einem Marker oder der Anzahl an LE als Prädiktorvariable und eines der Persönlichkeitsmerkmale als Antwortvariable. Wir schlossen Alter und Geschlecht als Kovarianten mit ein und nahmen einen Allel-Dosis-Effekt des geschätzten Risikoallels an. Es wurden 3 Genotypen berücksichtigt. Es wurde zur Analyse die R-Funktion benutzt.

Im Verlauf erweiterten wir die Analyse einfacher Haupteffekte, um gemeinsame Effekte genetischer Faktoren und Umweltrisiken zu erfassen. Für jedes Gen wurde einzeln geprüft, ob das einfache Modell eines Haupteffektes oder die erweiterte Version zum Nachweis einer Gen-Umwelt-Interaktion signifikant bessere Ergebnisse erbringt. Dies konnte mittels des Likelihood Ratio-Tests (Chi<sup>2</sup> mit zwei Freiheitsgraden) für Regressionsanalysen geschätzt werden. Es wurden nur deutlich besser passende Ergebnisse des erweiterten Modells verwendet (LR Test nominaler p-Wert < 0,05 in mindestens einem Sample). Dementsprechend wurden entweder Haupt- oder Interaktionseffekte ausgewertet.

Lediglich für eine graphische Darstellung unterteilten wir die Stichproben: in zwei Gruppen bezüglich der Umweltfaktoren (unterhalb beziehungsweise oberhalb des Durchschnitts an #Life Events). Die drei Genotypen ordneten wir in Hinblick auf das Vorhandensein des vermeintlichen Risikoallels ein (+/-).

Um einen gleichzeitigen Einfluss aller Risikofaktoren auf Cluster B und C-Persönlichkeitsstörungen berücksichtigen zu können, schlossen wir Geschlecht, Alter, alle genetischen Varianten, die Anzahl an Life Events unter den Begriffen Gen-Gen- und Gen- Life Event- Interaktion in ein umfassendes logistisches Regressionsmodell ein.

Alle Analysen wurden getrennt durchgeführt. Die errechneten p-Werte wurden mit einer zweiseitigen nominalen Signifikanz von 0,05 berechnet. Zu beachten ist, dass die Ergebnisse der vorliegenden Studie vorwiegend orientierend ausgelegt sind und nicht für multiple Tests nachgebessert sind. Durchgeführt wurde die statistische Analyse durch das Institut für Biometrie und Epidemiologie der Universität Marburg.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Markereffekt von 5-HTT/ Risikoallel im aADHS-Sample

Einen Überblick über die gemessenen Markereffekte des Genotypen 5-HTT zeigt Tabelle 12.

	<b>Beta</b>	<b>SD</b>	<b>p</b>
ADHS	- 0,61	0,72	0,41
<b>TPQ</b>			
Novelty Seeking	0,17	1,95	0,93
Harm Avoidance	-0,28	1,87	0,87
Reward Dependence	-1,2	1,6	0,44
<b>NEO-PI-R</b>			
Neurotizismus	9,38	7,49	0,21
Extraversion	-7,27	6,99	0,3
Offenheit	0,51	6,06	0,93
Verträglichkeit	4,49	5,36	0,4
Gewissenhaftigkeit	-7,41	5,69	0,19

**Tabelle 12: Markereffekte von 5-HTT**

Der Beta-Effekt ergibt Tendenzen bezüglich eines Risikoallels. Werte  $<0$  sprechen für das Major-Allel, Werte  $> 0$  für das entsprechende Minorallel. Werte nahe null zeigen keine Tendenz. In diesem Fall wurde das l-Allel als Major- und das s-Allel als Minor-Allel definiert.

Neurotizismus und Verträglichkeit zeigen Tendenzen zum s-Allel. Jedoch war die Signifikanzprüfung ( $p < 0,05$ ) stets negativ.

## 4.2 Life-Event-Effekt und Marker\*Life-Event-Effekt im aADHS-Sample

Life-Event-Effekte zeigt Tabelle 13. Die Signifikanzprüfung war stets negativ.

	<b>Beta</b>	<b>SD</b>	<b>p</b>
<b>TPQ</b>			
Novelty Seeking	0,05	0,16	0,75
Harm Avoidance	-0,03	0,16	0,83
Reward Dependence	-0,06	0,13	0,64
<b>NEO-PI-R</b>			
Neurotizismus	1,12	0,63	0,08
Extraversion	-0,83	0,59	0,16
Offenheit	-0,1	0,51	0,84
Verträglichkeit	0,08	0,45	0,85
Gewissenhaftigkeit	-0,59	0,48	0,21

**Tabelle 13: Life-Event-Effekte**

Ein erweitertes Modell mittels Likelihood-Ratio-Test zum Nachweis von Marker\*Life-Event-Effekte wurde angewandt. Die Ergebnisse verdeutlicht Tabelle 14.

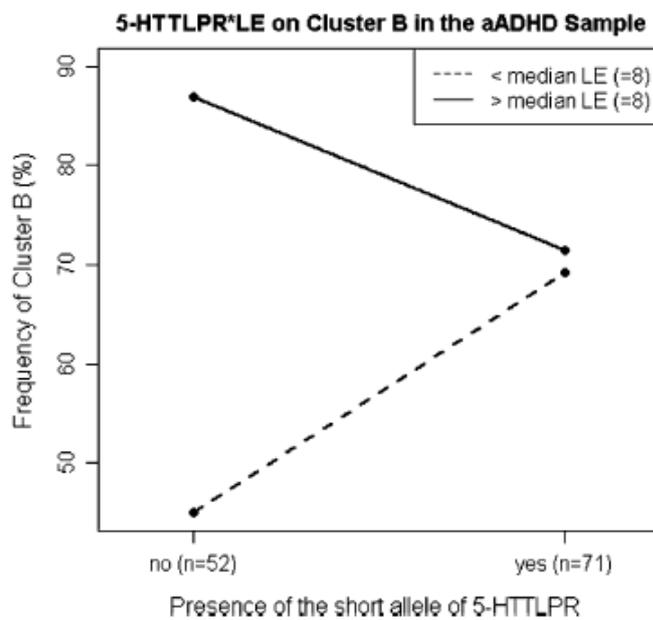
	<b>LR-Test</b>	<b>OR</b>	<b>P</b>
<b>Cluster B</b>	<b>0,03</b>		
Marker-Effekt		6,1	<b>0,009</b>
LE-Effekt		1,21	0,072
Marker*LE-Effekt		0,79	<b>0,036</b>
<b>Cluster C</b>	0,3		
Marker-Effekt		1,75	0,09

**Tabelle 14: Marker \* LE-Effekte**

Signifikante Werte ergeben sich im Sample der Cluster B-Persönlichkeitsstörungen für den Marker- und den Marker\*LE-Effekt (p LR-Test 0,03). Im Vergleich zu Trägern des s-Allels haben l-Allel-Träger ein erhöhtes Risiko an Cluster B-Persönlichkeitsstörungen zu erkranken, wenn sie in Kindheitsjahren eine über dem Durchschnitt liegende Anzahl an Life Events erlebt haben (85 vs 70%). Gegenteilig dazu ist das Risiko für l-Allel-

Träger bei durchschnittlich niedrigerer Anzahl an Life Events verringert (45 vs 70%).  
Eine grafische Darstellung zeigt Abbildung 5.

Im Sample der Cluster C-Persönlichkeitsstörung zeigen sich auch im erweiterten Modell keine Assoziation zum 5-HTTLPR-Polymorphismus.



**Abbildung 5: relatives Vorkommen von Cluster B-Persönlichkeitsstörungen im aADHS-Sample abhängig von der Anwesenheit des s-Allels von 5-HTTLPR (Jacob 2009)**

## **5 Diskussion**

Die vorliegende Arbeit untersucht Interaktionen zwischen Stressful Life Events (SLE) und allelischen Variationen eines serotonergen Kandidatengens. In der Literatur beschriebene Ergebnisse bezüglich der Relevanz von Wechselwirkungen zwischen SLE und allelischen Variationen des 5-HTTLPR-Polymorphismus auf Persönlichkeitszüge werden bestätigt.

### **5.1 Einfluss des 5-HTTLPR-Polymorphismus auf Persönlichkeitstests-Scores und Live Events (Markereffekt)**

Entgegen der a priori Hypothese fand sich in unserem aADHS- Patientenkollektiv kein Nachweis für einen signifikanten Markereffekt des 5-HTTLPR-Polymorphismus auf angst- und depressionsassoziierte Persönlichkeitsmerkmale im Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ)/ NEO-Persönlichkeitsinventar (NEO-PI-R) oder auf Stressful Life Events.

Die initiale Annahme gründet sich auf zahlreiche Vorbefunden, die die Bedeutung des serotonergen Neurotransmittersystems für die Ätiologie von Depressionen (Owens und Nemeroff 1994), Angststörungen, Schizophrenie, Suchterkrankung (Cloninger 1987, Lesch 1998 und 2001) und ADHS (Gainetdinov 2007) belegen. Gainetdinov et al. messen in einem ADHS- Tiermodell mit DAT-knock-out Mäusen nach der Gabe von Psychostimulantien, erhöhte Serotoninspiegel. Serotonerge Dysbalance wird für Impulsivität und Aggressivität diskutiert, die häufig mit ADHS assoziiert sind (Haberstich 2006, Mitsis 2000).

Der Serotonintransporter (5-HTT) nimmt eine zentrale Position innerhalb der serotonergen Neurotransmission ein. In den letzten Jahren war der 5-HTT Gegenstand vieler Studien und konnte in mehr als 10 Spezies identifiziert werden (Murphy 2004). 5-HTT ist Hauptangriffspunkt antidepressiver Medikation (selektive Serotonin-Reuptake Inhibitoren) und psychoaktiver Substanzen (Gingrich 2001). Die Transkription des Serotonintransportergens wird maßgeblich durch die allelischen Variationen der 5-HTT-

linked-polymorphic region (5-HTTLPR) beeinflusst. Dieser funktionelle Polymorphismus liegt in einer langen und einer kurzen Variante vor, die die 5HT-Aktivität direkt beeinflusst (Lesch 1994).

Ein signifikanter Einfluss von 5-HTTLPR auf Persönlichkeitszüge wird in der Literatur diskutiert. 1996 gelang Lesch in einer populations- und familienbasierten Studie mit 505 Teilnehmern der Nachweis, dass die kurze Variante des 5-HTTLPR mit dem Parameter Neurotizismus des NEO-PI-R assoziiert ist (Lesch 1996). Neurotizismus stellt ein relevantes Persönlichkeitsmerkmal ängstlich-depressiven Verhaltens und Cluster C- Störungen dar. Hohe Werte auf dieser Skala sprechen für Patienten, die sich emotional labil zeigen, ängstlich sind und schnell negativ auf Stress reagieren. Probanden, die ein oder zwei s-Allele aufwiesen, erzielten signifikant höhere Werte für den Parameter Neurotizismus als l/l-Homozygote. Zwei familien-basierte Untersuchungen konnten den gefundenen genetischen Einfluss bestätigen (Mazzanti 1998, Greenberg 2000).

Hinweise darauf, dass die serotonerge Antwort auf Stress beeinflusst wird, finden sich auch in Tiermodellen. In einer Studie mit Mäusen, deren 5-HTT-Gen defekt ist (homozygot -/- und heterozygot -/+), zeigt sich unter Stress vermehrt ängstliches Verhalten und ein erhöhter Adrenocorticotropin-Plasmaspiegel im Vergleich zu Mäusen mit 2 intakten 5-HTT-Allelen, ohne Stress jedoch kann kein Unterschied zwischen den Genotyp-Gruppen festgestellt werden (Ansorge 2004). Zudem liefert die Bildgebung des menschlichen Gehirns weitere Hinweise, dass der 5HTT-Polymorphismus die Stressantwort modifiziert. Patienten mit einer oder zwei Kopien des s-Allels zeigen vermehrte neuronale Aktivität in der Amygdala auf furchterregende Stimuli als eine für das l-Allel homozygote Gruppe (Hariri 2005).

Allerdings finden sich negative Replikationen. In einer großen Studie an 759 Australiern konnten Jorm et al. keine Assoziation nachweisen (Jorm 1998). Auch Probanden mit extrem hohen Werten für Neurotizismus weisen keine Übertransmission des s-Allels auf (Willis-Owen 2005). In einer neueren Studie von Terracciano aus dem Jahr 2009 konnte in einem großen Sample im Rahmen des Sardinia-Projects sowie der

Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA) ebenfalls keine Assoziation zwischen der Variante des 5-HTT und dem Parameter Neurotizismus aus dem NEO-PI-R erzielt werden.

Passend zu den negativen Ergebnissen vorausgegangener Studien, die den Einfluss allelischer Variation der 5-HT Transporterfunktion auf angst- und depressionsbezogene Merkmale untersuchten, zeigt sich in der vorliegenden Studie, dass kein Zusammenhang zwischen den Persönlichkeitsmerkmalen von Neurotizismus, Harm Avoidance, passend zu Cluster C Persönlichkeitsstörungen, und dem s-Allel von 5-HTTLPR besteht. Die Analyse der einzelnen Faktoren erbrachte keine signifikanten Werte, die diese Hypothese stützen. Lediglich eine Tendenz des s-Allels zu erhöhten Werten von Neurotizismus bestand.

Die fehlende Übereinstimmung der Studienergebnisse ist möglicherweise durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Divergente Skalen, die auf unterschiedlichen Rationalen basieren, wurden für die Psychometrie verwendet. Unterschiedliche Studien-Designs, darunter prospektive Kohortenstudien, Querschnittsstudien und Fall-Kontroll-Studien, liegen vor. Die Ergebnisse von Metaanalysen sind nicht unbeeinflusst von der Wahl der statistischen Methoden. Zwei Metaanalysen der Studienlage bestätigen eine Assoziation zwischen dem s-Allel und Neurotizismus (Sen 2004, Schenk 2004). Eine dritte Metaanalyse konnte zunächst keine signifikante Assoziation nachweisen. Nachdem allerdings mit dem Ansatz der zwei vorherigen gerechnet wurde, konnten auch Munafo et al. die Ergebnisse bestätigen (Munafo 2005). Die Effekte der allelischen Variationen von 5-HTTLPR auf angst- und depressionsassoziierte Persönlichkeitsmerkmale sind gering, so dass die Größe des Samples von hoher Relevanz ist. Es konnten nur 123 interviewte Patienten in die Auswertung eingeschlossen werden.

Verschiedene Populationen weisen unterschiedliche Allelverteilungen und möglicherweise Geneffekte auf. Seeger et al. konnten in einer Studie an Kindern mit hyperkinetischer Störung eine Assoziation der langen Allelvariante des 5-HTTLPR nachweisen (Seeger 2001). Ähnliches konnten Manor et al. feststellen (Manor 2001). In

dieser Studie zeigte sich eine Abnahme des homozygoten s/s-Genotyps bei Probanden mit ADHS vom Mischtyp im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Signifikant höhere Werte in der Wender Utha Rating Scale (WURS) weisen Probanden mit einem l/l-Genotyp auf (Retz 2002). Auch in einer aktuellen Metaanalyse genetischer Assoziationsanalysen konnte die Bedeutung der langen Variante des 5-HTTLPR-Polymorphismus bei AHDS unterstrichen werden (Bobb 2005). Vorangegangene Studien zeigen die Relevanz von weiterer psychopathologischer Charakterisierung und unterstützten den zunehmend akzeptierten Standpunkt, dass unterschiedliche Geneffekte in verschiedenen normalen und klinischen Populationen wirksam sein können. So zeigt der Hauptbefund einer Studie von Jacob et al., dass nur innerhalb eines Subsamples, den Patienten mit Cluster C Diagnose, die Träger des 5-HTTLPR s-Allels höhere Werte für Neurotizismus und Harm Avoidance als Nicht-Träger aufweisen (Jacob 2004).

Studien, die sich auf einen Genotypeneffekt von 5-HTT auf Lebensereignisse bei ADHS-Patienten beziehen, finden sich derzeit in der Literatur nicht. Jedoch scheint der Polymorphismus eine wichtige Rolle bei der Reaktion auf Stressful Life Events zu spielen (Hariri und Holmes 2006, Müller 2008). Bestätigt wird dies auch im Tiermodell mit 5-HTT knock-out-Mäusen, die eine erhöhte Vulnerabilität auf psychosozialen Stress aufweisen (Bartolomucci 2010). So ist es sicherlich interessant, sich auch in Zukunft näher mit dieser Fragestellung zu beschäftigen.

## **5.2 Einfluss von Life Events (Life Event-Effekt) und Marker\*Life Event-Interaktion auf Persönlichkeitstests-Scores (Marker\*LE-Effekt)**

Die nächste Hypothese geht davon aus, dass die Anzahl an Life Events sowie der Marker\*Life Event-Effekt Einfluss auf Punktescores in TPQ oder NEO-PI-R haben. Es konnten keine signifikanten Werte für Life Event-Effekte auf einzelne Items in Persönlichkeitstests erhoben werden.

Jedoch gelang in unserer Studie der Nachweis einer Gen-Umwelt-Interaktion des 5-HTTLPR-Polymorphismus und Life Events auf Cluster B-Persönlichkeitsstörungen. Es zeigte sich, dass aADHS-Patienten, die homozygot für die lange Variante des Polymorphismus sind (l/l), bei einer erhöhten Anzahl an berichteten Stressful Life

Events ein höheres Risiko haben, eine Cluster B-Persönlichkeitsstörung zu entwickeln (85% versus 70% bei s-Allel-Trägern). Gegensätzlich dazu bedeutet eine geringere Anzahl an SLE für diese Patienten auch ein geringeres Risiko für Persönlichkeitsstörungen im Vergleich zu s-Allel-Trägern (45% versus 70%).

Unser Studiendesign orientierte sich an einer vorliegenden Untersuchung von Caspi et al.: Es wurde postuliert, dass eine genetische Risikovariante eine erhöhte Anfälligkeit für belastende Lebensereignisse bewirkt (Caspi 2003). Es zeigte sich eine signifikante Assoziation, dass Probanden mit einem s-Allel des 5-HTTLPR und vermehrten Lebensereignissen im Vergleich zu l-Allel-Trägern vermehrt Depressionssymptome berichteten (s/s-Homozygote  $p=0,02$ ). Andererseits erfuhren l/l-Homozygote keine belastenden Lebensereignisse ( $p=0,00$ ).

In einer ähnlichen Studie von Retz et al. aus dem Jahr 2008 konnte eine Gen-Umwelt-Interaktion zwischen der Variante des Serotonintransporters und Stress im Kindesalter bei ADHS beschrieben werden (Retz 2008). Bei homozygoten l/l-Trägern variieren Widrigkeiten in der Kindheit Symptome einer ADHS wenig. Im Vergleich dazu sensitiviert die Anwesenheit des s-Allels für negative Erlebnisse. Bei einem niedrigen Index sozial negativer Umstände liegen wenige Symptome vor, dagegen erhöhen diese sich je mehr Umweltstress vorliegt.

Bestätigt wird eine abnormal psychopathologische Reaktion auf Lebensereignisse der untersuchten allelischen Variation auch in einer Studie von Müller et al. (Müller 2008). Zum einen zeigt sich, dass das l-Allel bei ADHS-Patienten zu schwereren Symptomen führt, allerdings protektiv bezüglich belastender Umweltfaktoren wirkt. Das Vorliegen des s-Allels führt wiederum, analog zur Arbeit von Caspi aus dem Jahr 2003, nur zu schweren Symptomen beim Vorliegen vermehrter SLE.

Die a priori-Hypothese, dass das Vorliegen des s-Allels bei ADHS-Patienten die Entwicklung einer Cluster-C Persönlichkeitsstörung bei einer erhöhten Anzahl an belastenden Umweltfaktoren begünstigt, kann hier jedoch nicht verifiziert werden.

Limitationen ergeben sich in Nachweisen von Gen-Umwelt-Interaktionen, die noch in Entwicklung sind. Beachtet werden müssen unter anderem Erhebung und Interpretation der Daten, Größe und Art der Stichprobe sowie das Design der Studie.

Bei Erhebungen belastender Faktoren stellen sich besondere Schwierigkeiten, was bei der Interpretation der Daten berücksichtigt werden muss. Die Methode von Caspi et al. wurde initial in Geburtskohorten in Anwendung gebracht. Die vorliegende Querschnittsstudie erfasst Life Events retrospektiv, bei Probanden, die verschieden alt sind, sodass die abgefragten Ereignisse unterschiedlich lang zurückliegen. Kritische Lebensereignisse werden im jungen Alter jedoch leichter erinnert (Axinn 1999). Das zeigt sich darin, dass in unserer Stichprobe weniger Life Events von älteren Patienten berichtet werden, wie Abbildung 3 zu entnehmen. Zudem verändert sich die Zeitperspektive im zunehmenden Alter: Ereignisse werden näher an den jetzigen Lebenszeitpunkt gerückt. Ungenauigkeiten, Erinnerungslücken und Verzerrungen resultieren. Um diese Fehler so gut wie möglich zu vermeiden, eignet sich ein strukturiertes Interview wie der in dieser Studie verwendete Life History Calendar besser als Selbstbeurteilungsfragebögen. Dies lässt sich an den Replikationen der Studie von Caspi zum Nachweis einer G x E nachvollziehen. 5 von 17 durchgeführten Studien benutzten strukturierte Interviews, die alle einen positiven Nachweis einer Gen-Umwelt-Interaktion erbringen konnten. Die drei negativen Replikationen dagegen erhoben Life Events mit Hilfe von Selbstbeurteilungsfragebögen (Uher 2008).

Life Events wurden bis zum 21. Lebensjahr erhoben, da bis dahin die Pubertät durchschritten und Persönlichkeitsmerkmale ausgeprägt sind. Der Life History Calendar bietet visuelle Hilfen zum Erinnern der Lebensereignisse. Durch die Erfassung kompletter Ereignisverläufe sind Unstimmigkeiten schnell erkennbar und ein wechselreiches Leben leichter wiederzugeben als im freien Erinnern. Dies ist vor allem in Hinblick auf Patienten mit einer aADHS hilfreich.

Ein Nachteil dieses Studiendesigns ergibt sich jedoch aus der statistischen Umsetzung des Fragebogens. Es wurde nicht zwischen positiven und negativen Lebensereignisse unterschieden. Der Tod einer nahestehenden Person oder ein Arbeitsplatzverlust wurde

mit der Geburt eines Kindes gleichgesetzt. In Studien zu G x E bei Depression, die positive Erfahrungen berücksichtigten, konnte gezeigt werden, dass die kurze Variante der 5-HTTLPR ihre Träger für Lebensumstände sensibilisiert. Das heißt, dass negative Ereignisse zwar die Krankheit fördern, die Patienten allerdings aus positiven Vorfällen auch mehr Nutzen ziehen können (Uher 2008). Zudem konnten viele Details nicht berücksichtigt werden. In der Studie von Caspi beschränkte man sich auf Lebensereignisse zwischen dem 21. und 26. Lebensjahr und es wurden nur 14 definierte Punkte erhoben. Dies erleichtert neben der statistischen Auswertung auch die Anforderung an den aADHS-Patienten, der sich aufgrund seiner Erkrankung schon schlecht konzentrieren kann.

Auch zeigen sich bei der statistischen Analyse von Gen-Umwelt-Interaktionen Limitationen. Abhängig von der Stärke der Interaktion und der Allelfrequenz muss zumeist eine größere Gruppe untersucht werden, als dies bei genetischen Haupteffekten oder Risikofaktoren nötig ist (Dempfle 2008). In Bezug auf Persönlichkeitszüge ist der Effekt einer Allelvariation gering. Lesch et al. berichten von nur 8% erblicher Komponente bei angst- und depressionsbezogenen Verhaltensmustern (Lesch 1996). Wie oben erwähnt zeigten nur 74 Patienten in unserer Stichprobe Cluster B-Störungen, sodass hier berücksichtigt werden muss, dass die statistische Aussagekraft eventuell nicht hoch genug ist.

Ebenso ist neben der Größe der Stichprobe die Auswahl der Probanden zu beachten. Dies zeigt erneut die widersprüchliche Studienlage bezüglich der Interaktion zwischen Depression und 5-HTT. Bei den 17 durchgeführten Studien konnten in 3 die Ergebnisse nicht repliziert werden. Zwei davon waren allerdings ursprünglich Untersuchungen über Krebserkrankung und Abhängigkeit.

Wir wählten für unser Patientenkollektiv aADHS-Betroffenen, da die adulte Form dieser Störung viele Gemeinsamkeiten mit Persönlichkeitsstörungen aufweist und formal betrachtet auch die entsprechenden diagnostischen Kriterien nach DSM IV erfüllt: überdauernde Verhaltensmuster, die von den Erwartungen der soziokulturellen Umgebung merklich abweichen (Kriterium A); diese Muster sind in vielen Situationen

unflexibel und unzweckmäßig (Kriterium B); die Abweichungen führen zu persönlichem Leidensdruck und/oder nachteiligem Einfluss auf die soziale Umwelt (Kriterium C); das abnorme Verhaltensmuster besteht seit der Kindheit/ Jugend, ist stabil im Erwachsenenalter und dauerhaft (Kriterium D). So kann man die aADHS auch als Persönlichkeitsstörung auffassen (Jacob 2007).

Hier ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Erkrankung aADHS selbst zu belastenden Lebensereignissen führt und damit Ergebnisse verzerrt. So kann die Impulsivität als Hauptsymptom zum Beispiel zu Verkehrsunfällen führen.

Weitere Relevanz in der Erhebung einer Gen-Umwelt-Interaktion (G x E) spielt das verwendete Studien-Design. Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um ein Case-only-Design. Es wird keine Kontrollgruppe benötigt, da man von einer Unabhängigkeit von Genotyp und Umweltfaktoren ausgeht (Dempfle 2008). In einer betroffenen Gruppe werden Belastungen und somit zugrundeliegende G x E schnell erkennbar. Somit ist der Nachweis einer G x E im Vergleich zu der traditionellen Fall-Kontroll-Studie effizienter. Allerdings ist dieses Design anfällig für Verzerrungen. Dies ist hier besonders in Bezug auf die Erfassung von Life Events relevant, die nicht so exakt klassifiziert werden können wie beispielsweise Genotypen. Somit können falsche Einteilungen entstehen, die weitere Fehlerquellen darstellen.

Nicht hypothesenkonform allerdings zeigt sich eine Assoziation von Interaktionen des l-Allel und vermehrten Lebensereignissen mit Cluster B-Persönlichkeitsstörungen.

In Bezug auf aggressives, antisoziales und impulsives Verhalten, das bei Cluster B-Persönlichkeitsstörungen im Vordergrund steht, ist die Relevanz des 5-HTTLPR-Polymorphismus belegt (Lesch und Merschdorf 2000). In einer Studie an Rhesus-Affen zeigte sich bei Vorhandensein der kurzen Variante aggressiveres Verhalten.

Bei der Interpretation der Daten sollte bedacht werden, dass bei aADHS eine hohe Komorbidität zu Achse II-Störungen, hier vor allem Borderline und antisozialer PS, vorliegt (Krause und Krause 2005, Blocher 2001, Murphy und Barkley 1996). In prospektiven Studien ist ADHS ein Risikofaktor für Cluster B-PS (Mannuzza 1998).

Auch zeigen sich Überschneidungen in der Diagnostik bei z.B. ADHS und emotional-instabiler PS (Coolidge 2000).

Zudem muss man die Überexpression der langen Allel-Variante in einem aADHS-Sample berücksichtigen (Manor 2001, Seeger 2001, Retz 2002). So finden sich in unserem Patientenkollektiv deutlich mehr Patienten mit Cluster B-Persönlichkeitsstörung und einem 1/1-Genotyp, was zu Verzerrungen bei der Analyse der Daten führen kann. Hier wäre der Ansatz, eine Kontrollgruppe in das Studiendesign einzuführen, sinnvoll.

So wird deutlich, dass in Zukunft weitere Studien mit größeren Teilnehmerzahlen zur Identifikation von Gen-Umwelt-Interaktionen notwendig sind, um verlässliche Resultate zu erhalten. In Hinblick auf die zentrale Rolle serotonerger Neurotransmission bei der Ausprägung von Verhaltensweisen und Persönlichkeitsdimensionen scheint eine Fokussierung auf serotonerge Gene weiterhin wichtig. Hier zeigen sich vor allem Promoterpolymorphismen relevant. Bei polygenisch bedingten Krankheitsbildern wie der aADHS erlangt zudem die Untersuchung von Gen-Gen-Interaktionen Bedeutung. So gelang Herrmann et al. der Nachweis, dass 5-HTT und TPH2-Polymorphismen Antworten auf emotionale Stimuli beeinflussen und sich ihre Effekte addieren (Herrmann 2007).

Die Erfassung retrospektiver Daten mit dem Life History Calendar bietet auch in Zukunft für weitere Studien vielfältige Informationen. Für eine höhere Validität und einfachere statistische Umsetzung wäre eine Beschränkung auf weniger Items sinnvoll. Zudem könnte eine Unterscheidung positiv/negativ-Ereignis zielführend sein. Auch sollten biologische, chemische und physikalische Umweltfaktoren berücksichtigt werden.

## **6 Zusammenfassung**

Dysfunktionen des serotonergen Neurotransmittersystems, innerhalb dessen die allelischen Variationen des 5-HTTLPR-Polymorphismus wiederum eine zentrale Rolle einnehmen, werden für die Genese verschiedener psychischer Erkrankungen diskutiert.

Untersucht wurde die Interaktion zwischen den allelischen Variationen des 5-HTTLPR-Polymorphismus und Lebensereignissen, die mit Hilfe des Life History Calendar von Caspi bei 123 aADHS-Patienten erfasst wurden. Die Teilnehmer wurden über Lebensereignisse bis zu ihrem 21. Lebensjahr genau befragt, die so in additiver Wertung in den Life-Event-Effekt einfließen. Zudem wurden mit Hilfe der Persönlichkeitstests TPQ und NEO-PI-R Punktescores erhoben.

Eine Marker\*Life Event-Interaktion wurde nachgewiesen. Bei aADHS-Patienten, die die homozygote lange Variante des 5-HTTLPR-Polymorphismus tragen, ist eine höhere Zahl an erlebten Life Events mit einem größeren Risiko assoziiert, eine Cluster-B-Persönlichkeitsstörung zu entwickeln. Eine geringere Anzahl an Life Events ist assoziiert mit einem geringeren Risiko für Persönlichkeitsstörungen.

Die Methodik zur Erfassung von Gen-Umwelt-Interaktionen ist in Entwicklung. Fortschritte in diesem Bereich und die Rekrutierung größerer Stichproben sind notwendig.

## 7 Literaturverzeichnis

Aktories K, Förstermann U, Hofmann F and Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. München: Elsevier 2005

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3<sup>rd</sup> Edition. Washington D.C.: American Psychiatric Association 1980.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3<sup>rd</sup>, revised Edition. Washington D.C.: American Psychiatric Association 1987.

American Psychiatric Association. Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen. DSM-IV. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe 1996.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4<sup>th</sup> Edition. Test revised. Washington D.C.: American Psychiatric Association 2000.

Ansorge MS, Zhou M, Lira A, Hen R, and Gingrich JA. Early-life blockade of the 5-HT transporter alters emotional behavior in adult mice. *Science* 306: 879-881, 2004.

Arcos-Burgos M, Castellanos FX, Pineda D, Lopera F, Palacio JD, Palacio LG, Rapoport JL, Berg K, Bailey-Wilson JE, and Muenke M. Attention-deficit/hyperactivity disorder in a population isolate: linkage to loci at 4q13.2, 5q33.3, 11q22, and 17p11. *Am J Hum Genet* 75: 998-1014, 2004.

Axinn WG, Pearce LD and Ghimire D. Innovations in Life History Calendar Application. *Social Science Research* 28, 243–264, 1999.

Bakker SC, van der Meulen EM, Buitelaar JK, Sandkuijl LA, Pauls DL, Monsuur AJ, van 't Slot R, Minderaa RB, Gunning WB, Pearson PL, and Sinke RJ. A whole-genome scan in 164 Dutch sib pairs with attention-deficit/hyperactivity disorder: suggestive evidence for linkage on chromosomes 7p and 15q. *Am J Hum Genet* 72: 1251-1260, 2003.

Barkley RA, Murphy KR, and Kwasnik D. Motor vehicle driving competencies and risks in teens and young adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics* 98: 1089-1095, 1996.

Barr CL, Wigg KG, Feng Y, Zai G, Malone M, Roberts W, Schachar R, Tannock R, and Kennedy JL. Attention-deficit hyperactivity disorder and the gene for the dopamine D5 receptor. *Mol Psychiatry* 5: 548-551, 2000.

Battersby S, Ogilvie AD, Blackwood DH, Shen S, Muqit MM, Muir WJ, Teague P, Goodwin GM, and Harmar AJ. Presence of multiple functional polyadenylation signals

and a single nucleotide polymorphism in the 3' untranslated region of the human serotonin transporter gene. *J Neurochem* 72: 1384-1388, 1999.

Benninghoff, Drenkhahn: Anatomie, Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen, Band 2. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, 2004

Biederman J, Mick E, and Faraone SV. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry* 157: 816-818, 2000.

Biederman J and Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 366: 237-248, 2005.

Blocher, D. Das Hyperkinetische Syndrom im Erwachsenenalter. *ZNS Journal, Forum für Psychiatrie und Neurologie* 24, 34-41, 2001

Bobb AJ, Castellanos FX, Addington AM, and Rapoport JL. Molecular genetic studies of ADHD: 1991 to 2004. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 132B: 109-125, 2005.

Brown TE. Differential Diagnosis of ADD versus ADHD in adults. In: Nadeau KG (ed.): A comprehensive guide to attention deficit disorders in adults. New York: Brunner/ Mazel 93-108, 1995.

Cantwell DP. Genetic studies of hyperactive children: psychiatric illness in biologic and adopting parents. *Proc Annu Meet Am Psychopathol Assoc*: 273-280, 1975.

Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, Taylor A, and Poulton R. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* 297: 851-854, 2002.

Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, and Poulton R. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 301: 386-389, 2003.

Caspi A and Moffitt TE. Gene-environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 7: 583-590, 2006.

Castellanos FX. Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Pediatr (Phila)* 36: 381-393, 1997.

Castellanos FX and Tannock R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci* 3: 617-628, 2002.

Cloninger CR. A systematic method for clinical description and classification of personality variant. *Arch. Of General Psychiatry* 44: 573-588, 1987

Cloninger CR, Przybeck TR, and Svrakic DM. The Tridimensional Personality Questionnaire: U.S. normative data. *Psychol Rep* 69: 1047-1057, 1991.

Cloninger CR, Przybeck TR, Svrakic DM and Wetzel RD. The Temperament and Character Inventory (TCI): A guide to its development and use. Center for Psychobiology of Personality. Washington University, St. Louis, Missouri 1994.

Comings DE, Comings BG, Muhleman D, Dietz G, Shahbahrani B, Tost D, Knell E, Kocsis P, Baumgarten R, Kovacs BW, and et al. The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *Jama* 266: 1793-1800, 1991.

Comings DE. Clinical and molecular genetics of ADHD and Tourette syndrome. Two related polygenic disorders. *Ann N Y Acad Sci* 931: 50-83, 2001.

Conners CK, Erhardt D and Sparrow E. Conners' Adult ADHD Rating Scale (CAARS). North Tonawanda: Multi-Health Systems 1999.

Cook EH, Jr., Stein MA, Krasowski MD, Cox NJ, Olkon DM, Kieffer JE, and Leventhal BL. Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am J Hum Genet* 56: 993-998, 1995.

Costa PT and McCrae RR. The NEO Personality Inventory Manual. Odessa, Florida: Psychological Assessment Resources 1985.

Costa PT and McCrae RR. Revised NEO Personality Inventory and NEO Five Factor Inventory Professional Manual. Odessa, Florida: Psychological Assessment Resources. 1992. Dt. Fassung von Ostendorf F and Angleitner A.

Dempfle A, Scherag A, Hein R, Beckmann L, Chang-Claude J, and Schafer H. Gene-environment interactions for complex traits: definitions, methodological requirements and challenges. *Eur J Hum Genet* 16: 1164-1172, 2008.

De Quiros GB and Kinsbourne M. Adult ADHD. Analysis of self-ratings on a behavior questionnaire. *Ann N Y Acad Sci* 931: 140-147, 2001.

Döpfner M, Frölich J, Lehmkuhl G. Hyperkinetische Störungen. Göttingen: Hogrefe Verlag 2000.

Downey KK, Pomerleau CS, and Pomerleau OF. Personality differences related to smoking and adult attention deficit hyperactivity disorder. *J Subst Abuse* 8: 129-135, 1996.

Downey KK, Stelson FW, Pomerleau OF, and Giordani B. Adult attention deficit hyperactivity disorder: psychological test profiles in a clinical population. *J Nerv Ment Dis* 185: 32-38, 1997.

Falk CT and Rubinstein P. Haplotype relative risks: an easy reliable way to construct a proper control sample for risk calculations. *Ann Hum Genet* 51: 227-233, 1987.

Faraone SV and Biederman J. Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 44: 951-958, 1998.

Faraone SV, Doyle AE, Mick E, and Biederman J. Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D(4) receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 158: 1052-1057, 2001.

Faraone SV and Biederman J. A controlled study of functional impairments in 500 ADHD adults. 157<sup>th</sup> Annual Meeting, American Psychiatric Association, New York 2004.

Faraone SV and Biederman J. What is the prevalence of adult ADHD? Results of a population screen of 966 adults. *J Atten Disord* 9: 384-391, 2005.

Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, and Sklar P. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 57: 1313-1323, 2005b.

Faraone SV and Khan SA. Candidate gene studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 67 Suppl 8: 13-20, 2006.

Fiedler P. Persönlichkeitsstörungen. Weinheim: Beltz PVU 2001.

Fisher SE, Francks C, McCracken JT, McGough JJ, Marlow AJ, MacPhie IL, Newbury DF, Crawford LR, Palmer CG, Woodward JA, Del'Homme M, Cantwell DP, Nelson SF, Monaco AP, and Smalley SL. A genomewide scan for loci involved in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Hum Genet* 70: 1183-1196, 2002.

Gainetdinov RR, Wetsel WC, Jones SR, Levin ED, Jaber M, and Caron MG. Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. *Science* 283: 397-401, 1999.

Gallagher R and Blader J. The diagnosis and neuropsychological assessment of adult attention deficit/hyperactivity disorder. Scientific study and practical guidelines. *Ann N Y Acad Sci* 931: 148-171, 2001.

Gingrich JA and Hen R. Dissecting the role of the serotonin system in neuropsychiatric disorders using knockout mice. *Psychopharmacology (Berl)* 155: 1-10, 2001.

Goldberg LR. An alternative "description of personality": the big-five factor structure. *J Pers Soc Psychol* 59: 1216-1229, 1990.

Goldberg LR. The structure of phenotypic personality traits. *Am Psychol* 48: 26-34, 1993.

Greenberg BD, Li Q, Lucas FR, Hu S, Sirota LA, Benjamin J, Lesch KP, Hamer D, and Murphy DL. Association between the serotonin transporter promoter polymorphism and

personality traits in a primarily female population sample. *Am J Med Genet* 96: 202-216, 2000.

Greene RW, Biederman J, Faraone SV, Sienna M, and Garcia-Jetton J. Adolescent outcome of boys with attention-deficit/hyperactivity disorder and social disability: results from a 4-year longitudinal follow-up study. *J Consult Clin Psychol* 65: 758-767, 1997.

Gutknecht L, Jacob C, Strobel A, Müller J, Reif A, Mössner R, Zeng Y, Gross C, Brocke B, Lesch KP. Tryptophan hydroxylase-2 gene variation influences personality traits and related disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*. Jun;10(3):309-20, 2007.

Haberstick BC, Smolen A, and Hewitt JK. Family-based association test of the 5HTTLPR and aggressive behavior in a general population sample of children. *Biol Psychiatry* 59: 836-843, 2006.

Hariri AR, Drabant EM, Munoz KE, Kolachana BS, Mattay VS, Egan MF, and Weinberger DR. A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. *Arch Gen Psychiatry* 62: 146-152, 2005.

Hart EL, Lahey BB, Loeber R, Applegate B, and Frick PJ. Developmental change in attention-deficit hyperactivity disorder in boys: a four-year longitudinal study. *J Abnorm Child Psychol* 23: 729-749, 1995.

Hawi Z, Foley D, Kirley A, McCarron M, Fitzgerald M, and Gill M. Dopa decarboxylase gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): no evidence for association in the Irish population. *Mol Psychiatry* 6: 420-424, 2001.

Hawi Z, Dring M, Kirley A, Foley D, Kent L, Craddock N, Asherson P, Curran S, Gould A, Richards S, Lawson D, Pay H, Turic D, Langley K, Owen M, O'Donovan M, Thapar A, Fitzgerald M, and Gill M. 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: 718-725, 2002.

Hechtman L. Adolescent outcome of hyperactive children treated with stimulants in childhood: a review. *Psychopharmacol Bull* 21: 178-191, 1985.

Heiligenstein E, Conyers LM, Berns AR, and Miller MA. Preliminary normative data on DSM-IV attention deficit hyperactivity disorder in college students. *J Am Coll Health* 46: 185-188, 1998.

Herrmann MJ, Huter T, Müller F, Mühlberger A, Pauli P, Reif A, Renner T, Canli T, Fallgatter AJ, Lesch KP. Additive effects of serotonin transporter and tryptophan hydroxylase-2 gene variation on emotional processing. *Cereb Cortex* 17: 1160-3, 2007

Iversen SD and Koob GF. Behavioral implications of dopaminergic neurons in the mesolimbic system. *Adv Biochem Psychopharmacol* 16: 209-214, 1977.

Jaffee SR and Price TS. Gene-environment correlations: a review of the evidence and implications for prevention of mental illness. *Mol Psychiatry* 12: 432-442, 2007.

Jacob CP, Strobel A, Hohenberger K, Ringel T, Gutknecht L, Reif A, Brocke B, Lesch KP. Association between allelic variation of serotonin transporter function and neuroticism in anxious cluster C personality disorders. *Am J Psychiatry*. Mar;161(3):569-72, 2004

Jacob CP, Muller J, Schmidt M, Hohenberger K, Gutknecht L, Reif A, Schmidtke A, Mossner R, Lesch KP. Cluster B personality disorders are associated with allelic variation of monoamine oxidase A activity. *Neuropsychopharmacology*. Sep;30(9):1711-8, 2005

Jacob CP, Romanos J, Dempfle A, Heine M, Windemuth-Kieselbach C, Kruse A, Reif A, Walitza S, Romanos M, Strobel A, Brocke B, Schafer H, Schmidtke A, Boning J, and Lesch KP. Co-morbidity of adult attention-deficit/hyperactivity disorder with focus on personality traits and related disorders in a tertiary referral center. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 257: 309-317, 2007.

Jacob CP, Nguyen TT, Dempfle A, Heine M, Windemuth-Kieselbach C, Baumann K, Jacob F, Pechtl J, Wittlich M, Herrmann MJ, Gross-Lesch S, Lesch KP, and Reif A. A gene-environment investigation on personality traits in two independent clinical sets of adult patients with personality disorder and attention deficit/hyperactive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 260: 317-326. 2009

Jorm AF, Henderson AS, Jacomb PA, Christensen H, Korten AE, Rodgers B, Tan X, and Easteal S. An association study of a functional polymorphism of the serotonin transporter gene with personality and psychiatric symptoms. *Mol Psychiatry* 3: 449-451, 1998.

Karlson P, Doenecke D, Koolman J, Fuchs G, Gerok W. Karlsons Biochemie und Pathobiochemie. Thieme Verlag Stuttgart 2005.

Keck PE, Jr., McElroy SL, Strakowski SM, West SA, Sax KW, Hawkins JM, Bourne ML, and Haggard P. 12-month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry* 155: 646-652, 1998.

Kent L, Doerry U, Hardy E, Parmar R, Gingell K, Hawi Z, Kirley A, Lowe N, Fitzgerald M, Gill M, and Craddock N. Evidence that variation at the serotonin transporter gene influences susceptibility to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): analysis and pooled analysis. *Mol Psychiatry* 7: 908-912, 2002.

Kessler RC, Adler LA, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Faraone SV, Greenhill LL, Jaeger S, Secnik K, Spencer T, Ustun TB, and Zaslavsky AM. Patterns and

predictors of attention-deficit/hyperactivity disorder persistence into adulthood: results from the national comorbidity survey replication. *Biol Psychiatry* 57: 1442-1451, 2005.

Kordon A and Kahl KG. [Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHS) in adulthood]. *Psychother Psychosom Med Psychol* 54: 124-136, 2004.

Krause KH, Krause J and Trott GE. Diagnostik und Therapie der Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung im Erwachsenenalter. *Dtsch Med Wochenschr* 124: 1309-1313; 1999.

Krause J and Krause KH. ADHS im Erwachsenenalter. Stuttgart: Schattauer 2005

Langley K, Payton A, Hamshere ML, Pay HM, Lawson DC, Turic D, Ollier W, Worthington J, Owen MJ, O'Donovan MC, and Thapar A. No evidence of association of two 5HT transporter gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet* 13: 107-110, 2003.

Lesch KP, Balling U, Gross J, Strauss K, Wolozin BL, Murphy DL, and Riederer P. Organization of the human serotonin transporter gene. *J Neural Transm Gen Sect* 95: 157-162, 1994.

Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Muller CR, Hamer DH, and Murphy DL. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 274: 1527-1531, 1996.

Lesch KP and Mossner R. Genetically driven variation in serotonin uptake: is there a link to affective spectrum, neurodevelopmental, and neurodegenerative disorders? *Biol Psychiatry* 44: 179-192, 1998.

Lesch KP. Serotonergic gene expression and depression: implications for developing novel antidepressants. *J Affect Disord* 62: 57-76, 2001.

Liao DL, Hong CJ, Shih HL, and Tsai SJ. Possible association between serotonin transporter promoter region polymorphism and extremely violent crime in Chinese males. *Neuropsychobiology* 50: 284-287, 2004.

Mannuzza S, Klein RG, Bessler A, Malloy P, and LaPadula M. Adult outcome of hyperactive boys. Educational achievement, occupational rank, and psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 50: 565-576, 1993.

Mannuzza S, Klein RG, Bessler A, Malloy P, and LaPadula M. Adult psychiatric status of hyperactive boys grown up. *Am J Psychiatry* 155: 493-498, 1998.

Manor I, Eisenberg J, Tyano S, Sever Y, Cohen H, Ebstein RP, and Kotler M. Family-based association study of the serotonin transporter promoter region polymorphism (5-HTTLPR) in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 105: 91-95, 2001.

Marsden CA, The neuropharmacology of serotonin in the central nervous system Selective Serotonin Reuptake Inhibitors S.11 Chichester Hrsg.: Feighner, J.P., Boyer, W.F., 1 John Wiley & Sons Ltd, 0-471-92890-9 #88, 1991

Mazzanti CM, Lappalainen J, Long JC, Bengel D, Naukkarinen H, Eggert M, Virkkunen M, Linnoila M, and Goldman D. Role of the serotonin transporter promoter polymorphism in anxiety-related traits. *Arch Gen Psychiatry* 55: 936-940, 1998.

McCrae RR and Costa PT, Jr. Updating Norman's "Adequate Taxonomy": intelligence and personality dimensions in natural language and in questionnaires. *J Pers Soc Psychol* 49: 710-721, 1985.

McGough JJ and Barkley RA. Diagnostic controversies in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 161: 1948-1956, 2004.

Miller TW, Nigg JT, and Faraone SV. Axis I and II comorbidity in adults with ADHD. *J Abnorm Psychol* 116: 519-528, 2007.

Mitsis EM, Halperin JM, and Newcorn JH. Serotonin and aggression in children. *Curr Psychiatry Rep* 2: 95-101, 2000.

Monroe SM and Simons AD. Diathesis-stress theories in the context of life stress research: implications for the depressive disorders. *Psychol Bull* 110: 406-425, 1991.

Moore RY and Bloom FE. Central catecholamine neuron systems: anatomy and physiology of the norepinephrine and epinephrine systems. *Annu Rev Neurosci* 2: 113-168, 1979.

Munafò MR, Clark T, and Flint J. Does measurement instrument moderate the association between the serotonin transporter gene and anxiety-related personality traits? A meta-analysis. *Mol Psychiatry* 10: 415-419, 2005.

Murphy K and Barkley, RA. Attention Deficit Hyperactivity Disorder Adults. Comorbidities and Adaptive Impairments. *Comprehensive Psychiatry* 37(6), 393-401, 1996

Murphy P and Schachar R. Use of self-ratings in the assessment of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Am J Psychiatry* 157: 1156-1159, 2000.

Murphy DL, Lerner A, Rudnick G, and Lesch KP. Serotonin transporter: gene, genetic disorders, and pharmacogenetics. *Mol Interv* 4: 109-123, 2004.

Murphy DL, Lesch KP. Targeting the murine serotonin transporter: insights into human neurobiology. *Nature Reviews Neuroscience* 9: 85-96, 2008

Nigg JT. Is ADHD a disinhibitory disorder? *Psychol Bull* 127: 571-598, 2001.

O'Donnell JP, McCann KK, and Pluth S. Assessing adult ADHD using a self-report symptom checklist. *Psychol Rep* 88: 871-881, 2001.

Owens MJ and Nemeroff CB. Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clin Chem* 40: 288-295, 1994.

Plomin R. Genes and behaviour. *Ann Med* 27: 503-505, 1995.

Ramamoorthy S, Bauman AL, Moore KR, Han H, Yang-Feng T, Chang AS, Ganapathy V, and Blakely RD. Antidepressant- and cocaine-sensitive human serotonin transporter: molecular cloning, expression, and chromosomal localization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90: 2542-2546, 1993.

Ranseen JD, Campbell DA, and Baer RA. NEO PI-R profiles of adults with attention deficit disorder. *Assessment* 5: 19-24, 1998.

Rasmussen P and Gillberg C. 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: 1424-1431, 2000.

Reif A, Rosler M, Freitag CM, Schneider M, Eujen A, Kissling C, Wenzler D, Jacob CP, Retz-Junginger P, Thome J, Lesch KP, and Retz W. Nature and nurture predispose to violent behavior: serotonergic genes and adverse childhood environment. *Neuropsychopharmacology* 32: 2375-2383, 2007.

Retz W, Thome J, Blocher D, Baader M, and Rosler M. Association of attention deficit hyperactivity disorder-related psychopathology and personality traits with the serotonin transporter promoter region polymorphism. *Neurosci Lett* 319: 133-136, 2002.

Retz W, Retz-Junginger P, Hengesch G, Schneider M, Thome J, Pajonk FG, Salah-Difan A, Rees O, Wender PH, and Rosler M. Psychometric and psychopathological characterization of young male prison inmates with and without attention deficit/hyperactivity disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 254: 201-208, 2004.

Retz W, Freitag CM, Retz-Junginger P, Wenzler D, Schneider M, Kissling C, Thome J, and Rosler M. A functional serotonin transporter promoter gene polymorphism increases ADHD symptoms in delinquents: interaction with adverse childhood environment. *Psychiatry Res* 158: 123-131, 2008.

Retz-Junginger P, Retz W, Blocher D, Weijers HG, Trott GE, Wender PH, and Rossler M. [Wender Utah rating scale. The short-version for the assessment of the attention-deficit hyperactivity disorder in adults]. *Nervenarzt* 73: 830-838, 2002.

Retz-Junginger P, Retz W, Blocher D, Stieglitz RD, Georg T, Supprian T, Wender PH, and Rosler M. [Reliability and validity of the Wender-Utah-Rating-Scale short form. Retrospective assessment of symptoms for attention deficit/hyperactivity disorder]. *Nervenarzt* 74: 987-993, 2003.

Revenstorf D. Persönlichkeit – eine kritische Einführung. Gerhard Röttger Verlag München, 1982

Schinka JA, Busch RM, and Robichaux-Keene N. A meta-analysis of the association between the serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and trait anxiety. *Mol Psychiatry* 9: 197-202, 2004.

Schumann J, Cichon S, Rietschel M, Nöthen MM, und Propping P Genetik bipolar affektiver Störungen Gegenwärtiger Stand der Arbeiten zur Identifikation von Dispositionsgenen. *Nervenarzt* 73. 581-594, 2002.

Seeger G, Schloss P, and Schmidt MH. Functional polymorphism within the promotor of the serotonin transporter gene is associated with severe hyperkinetic disorders. *Mol Psychiatry* 6: 235-238, 2001.

Sen S, Burmeister M, and Ghosh D. Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety-related personality traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 127B: 85-89, 2004.

Shaw P, Lerch J, Greenstein D, Sharp W, Clasen L, Evans A, Giedd J, Castellanos FX, and Rapoport J. Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 63: 540-549, 2006.

Smalley SL, McCracken J, and McGough J. Refining the ADHD phenotype using affected sibling pair families. *Am J Med Genet* 105: 31-33, 2001.

Smalley SL, Kustanovich V, Minassian SL, Stone JL, Ogdie MN, McGough JJ, McCracken JT, MacPhie IL, Francks C, Fisher SE, Cantor RM, Monaco AP, and Nelson SF. Genetic linkage of attention-deficit/hyperactivity disorder on chromosome 16p13, in a region implicated in autism. *Am J Hum Genet* 71: 959-963, 2002.

Smidt J, Heiser P, Dempfle A, Konrad K, Hemminger U, Kathofer A, Halbach A, Strub J, Grabarkiewicz J, Kiefl H, Linder M, Knolker U, Warnke A, Remschmidt H, Herpertz-Dahlmann B, and Hebebrand J. [Formal genetic findings in attention-deficit/hyperactivity-disorder]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 71: 366-377, 2003.

Swanson JM and Kinsbourne M. Stimulant-related state-dependent learning in hyperactive children. *Science* 192: 1354-1357, 1976.

Tang G, Ren D, Xin R, Qian Y, Wang D, and Jiang S. Lack of association between the tryptophan hydroxylase gene A218C polymorphism and attention-deficit hyperactivity disorder in Chinese Han population. *Am J Med Genet* 105: 485-488, 2001.

Tannock R. Attention deficit hyperactivity disorder: advances in cognitive, neurobiological, and genetic research. *J Child Psychol Psychiatry* 39: 65-99, 1998.

Taylor E, Sandberg S, Thorley G and Giles S. The epidemiology of childhood hyperactivity. New York: Oxford University Press 1991.

Trepel M. Neuroanatomie. München: Urban & Fischer Verlag, 2008

Trott GE. Das Hyperkinetische Syndrom und seine medikamentöse Behandlung. Leipzig Berlin Heidelberg: Barth 1993

Uher R and McGuffin P. The moderation by the serotonin transporter gene of environmental adversity in the aetiology of mental illness: review and methodological analysis. *Mol Psychiatry* 13: 131-146, 2008.

Valera EM, Faraone SV, Murray KE, and Seidman LJ. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 61: 1361-1369, 2007.

Waldman ID and Gizer IR. The genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Psychol Rev* 26: 396-432, 2006.

Ward MF, Wender PH, and Reimherr FW. The Wender Utah Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 150: 885-890, 1993.

Weiss G, Hechtman L, Milroy T, and Perlman T. Psychiatric status of hyperactives as adults: a controlled prospective 15-year follow-up of 63 hyperactive children. *J Am Acad Child Psychiatry* 24: 211-220, 1985.

Wender EH. Attention-deficit hyperactivity disorders in adolescence. *J Dev Behav Pediatr* 16: 192-195, 1995.

Wiggins JS and Pincus AL. Personality: structure and assessment. *Annu Rev Psychol* 43: 473-504, 1992.

Willis-Owen SA, Turri MG, Munafo MR, Surtees PG, Wainwright NW, Brixey RD, and Flint J. The serotonin transporter length polymorphism, neuroticism, and depression: a comprehensive assessment of association. *Biol Psychiatry* 58: 451-456, 2005.

World Health Organization. ICD-9. Geneva: World Health Organization 1978.

World Health Organization. ICD-10. Geneva: World Health Organization 1990.

Zammit S and Owen MJ. Stressful life events, 5-HTT genotype and risk of depression. *Br J Psychiatry* 188: 199-201, 2006.

Zoroglu SS, Erdal ME, Alasehirli B, Erdal N, Sivasli E, Tutkun H, Savas HA, and Herken H. Significance of serotonin transporter gene 5-HTTLPR and variable number of tandem repeat polymorphism in attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology* 45: 176-181, 2002.

## **Danksagungen**

Am Ende meiner Arbeit möchte ich mich recht herzlich bei Herrn PD Dr. C. Jacob für die Überlassung des interessanten Themas sowie die verlässliche Betreuung und konstruktive Beratung bei der Erstellung meiner Doktorarbeit bedanken. Auch dem (wechselnden) Team der Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Uniklinik Würzburg sei für die freundliche Unterstützung bei der praktischen Durchführung gedankt.

Ein Dankeschön auch für Herrn Prof. Dr. A. Warnke, der freundlicherweise die Zweitkorrektur dieser Doktorarbeit übernahm.

Ein besonderer Dank gilt meinem Freund Steffen, der mich in den letzten Zügen dieser Arbeit immer wieder motivierte und EDV-spezifisch unterstützte.

Zu guter Letzt möchte ich meinen Eltern auf diesem Weg danken, dass sie mir dieses Studium ermöglichten und mir jederzeit und in jeder Hinsicht zur Seite standen.