

Związek polimorfizmu genu transportera serotoniny *5HTT* z obrazem klinicznym u adolescentów z ADHD-podtyp mieszany (zaburzenie hiperkinetyczne) oraz u młodzieży wcześnie eksperymentującej z alkoholem

An interaction between a polymorphism of the serotonin transporter (*5HTT*) gene and the clinical picture of adolescents with combined type of ADHD (hyperkinetic disorder) and youth drinking

Izabela Gorzkowska¹, Grzegorz Gorzkowski², Agnieszka Samochowiec^{1,3}, Aleksandra Suchanecka¹, Jerzy Samochowiec¹

¹Katedra i Klinika Psychiatrii PUM w Szczecinie
Kierownik: prof. dr hab. J. Samochowiec

²Katedra i Zakład Protetyki Stomatologicznej PUM w Szczecinie
Kierownik: prof. dr hab. B. Frączak

³Zakład Psychologii Klinicznej i Psychoprophylaktyki Uniwersytetu Szczecińskiego
Kierownik: prof. US dr hab. A. Potemkowski

Summary

Introduction: The combined type of ADHD and alcohol dependence are two different disorders. Research demonstrate that 45-55% of patients diagnosed with ADHD also suffer from comorbid substance abuse, and 11-55% of patients diagnosed with substance abuse suffer from undiagnosed ADHD. Alcohol is by far the most widely used psychoactive substance in the European culture. The serotonin transporter (*5HTT*) gene has been implicated as one of the candidate genes in both disorders in recent molecular genetic research.

Aim: The aim of the present study was to seek a common clinical and biological marker for hyperkinetic disorder and youth drinking.

Methods: The study was conducted between 2008 and 2012. The sample consisted of 100 combined type ADHD patients: 51 adolescents youth drinking and 100 individuals without mental disorders or addiction in a population-based group. The *5HTT* gene polymorphism was examined using PCR (*Polymerase Chain Reaction*). Statistical analysis was conducted with STATISTICA.PL software (version 5.0.97) licensed by StatSoft, Inc. USA.

Results: A preferential trend for the “s” short allele of the investigated *5HHT* gene polymorphism was observed in all the groups of adolescents compared to the population-based group of adults without alcohol dependence ($p=0.01$).

Conclusion: Based on the conducted study a provisional conclusion may be drawn that the presence of the short “s” allele of the *5HTT* gene polymorphism may be a prognostic factor of impulsivity in ADHD and of predisposition to alcohol dependence.

Słowa klucze: ADHD, alkohol, polimorfizm 5-HTT

Key words: ADHD, alcohol, 5-HTT polymorphism

Wstęp

Objawy rozpoznawanego głównie w dzieciństwie ADHD utrzymują się u 33–66% dorosłych pacjentów, będąc przyczyną wielu problemów zarówno natury zdrowotnej (wypadkowość, zaburzenia lękowe, zaburzenia depresyjne, zaburzenia osobowości), jak i społecznej (trudności w pracy, nieudane związki, konflikty z prawem) [1, 2]. Zespół hiperkinetyczny uważany za jedno z najbardziej uwarunkowanych dziedzicznie zaburzeń w psychiatrii jest rozpoznawany u 80% bliźniąt jednocześnie [3, 4]. Ze względu na wieloczynnikową etiologię trudna jest jednak identyfikacja konkretnych, zaangażowanych w etiopatogenezę genów. Jako geny kandydujące w zaburzeniu typowane są między innymi geny układu serotonergicznego [4, 5].

Choroba alkoholowa pozostaje nadal najczęstszym powodem degradacji społecznej i jest przyczyną powstawania zarówno różnorodnych zaburzeń psychicznych, jak i chorób somatycznych. Uzależnienie od alkoholu uwarunkowane jest zarówno czynnikami genetycznymi i środowiskowymi, jak i ich współwystępowaniem [6, 7]. Czynniki genetyczne w powstawaniu uzależnienia szacowane są na 40–50%. Jako geny kandydujące w uzależnieniu od alkoholu również wymieniane są geny układu serotonergicznego [8].

Szwedzkie badanie follow-up obejmujące blisko 50 000 osób wykazało, że wczesną inicjację alkoholową należy uznać za ważny marker przyszłych problemów w pracy i potencjalnego wykluczenia z rynku zawodowego [9].

Pacjenci pierwotnie cierpiący na ADHD charakteryzują się krótszym czasem przejścia od szkodliwego używania substancji do uzależnienia [10, 11, 12]. Jester i wsp. analizowali drogę od dziecięcej agresywności, nieuważności i nadruchliwości do różnic w sposobach inicjacji i uzależniania się adolescentów od substancji psychoaktywnych, w tym od alkoholu. Zachowania zakwalifikowanych do eksperymentu dzieci obserwowano od dwóch do czterech razy na przestrzeni dziesięciu lat. W chwili pierwszej diagnozy dzieci miały od 3 do 5 lat. Badanie uwzględniło czynniki środowiskowe (konflikty rodzinne, alkoholizm ojców). Obserwacje i wyniki analiz skal CBCL (Child Behavior Checklist) i TRF (Teacher Rating Scales Report) wykazały, że najbardziej narażona na wczesną inicjację alkoholową była ta grupa adolescentów z zaburzeniami uwagi i nadruchliwością, u których w dzieciństwie występowały zachowania agresywne. Badacze zwracali także uwagę na czynniki genetyczne, które wiązali z alkoholizmem i konfliktami prawnymi ojców badanych dzieci [13].

Praca zespołu Hallikainen, obserwującego powiązania polimorfizmu genu *5-HTT* z zachowaniami u dzieci, sugerowała również powiązanie krótkiego allela „s” z gwałtownymi, impulsywnymi zachowaniami oraz z ryzykiem wczesnego uzależnienia od alkoholu [14].

Przeprowadzone dotychczas badania skupione na analizie współdziałania czynników genetycznych i środowiskowych wskazywały na związek polimorfizmu genu *5-HTT* z moderatorami psychosocjalnymi i rodzinnymi [15–20]. Kierowały one uwagę między innymi na znaczenie i sposób realizowania zachowań impulsywnych. Badacze stwierdzili, że część młodzieży z podtypem mieszanym ADHD reaguje agresją powiązaną z zaburzeniami zachowania (co nazwano impulsywnością agresywną), a pozostali adoleścenci z zaburzeniem hiperkinetycznym jedynie podejmują szybkie i nieadekwatne decyzje lub nie potrafią oczekiwać na gratyfikację (co zostało nazwane impulsywnością poznawczą) [18, 21]. W pracach tych z objawami impulsywności poznawczej powiązany był allel „long” polimorfizmu *5-HTTLPR*, allel „short” występował częściej z ADHD, któremu towarzyszą zaburzenia nastroju, agresja, uporczywe zaburzenia zachowania [17, 18].

Również badania 366 rodzin wyodrębniające 1 167 genotypów wykazały związek obecności allela „s” *5-HTT* z agresją (najsilniejszy dla grupy dzieci w wieku 9 lat). Zachowania dzieci były w tej pracy oceniane przez rodziców i nauczycieli za pomocą narzędzi z grupy CBCL [22].

Material i metody

Projekt badania uzyskał akceptację Komisji Bioetycznej Pomorskiej Akademii Medycznej nr BN-001/76/2007. Osoby biorące udział w badaniu i ich opiekunowie prawni wyrazili na nie świadomą pisemną zgodę. Badania diagnostyczne pacjentów z podtypem mieszanym ADHD zostały wykonane w Indywidualnej Specjalistycznej Praktyce Lekarskiej – grupę tę stanowiło 100 osób (92 chłopców, 8 dziewcząt, średnia wieku = 12,7 roku). Badania pacjentów, którzy wcześniej zaczęli eksperymentować z alkoholem, zostały przeprowadzone w losowo wybranych gimnazjach województwa zachodniopomorskiego i pododdziale detoksykacyjnym Oddziału Nefrologii SPZOZ nad Matką, Dzieckiem i Młodzieżą w Szczecinie – tę grupę tworzyło 51 osób (30 chłopców, 21 dziewcząt, średnia wieku = 14,3 roku). Populacyjną grupę kontrolną dla badania frekwencji alleli stanowiło 100 osób (90 mężczyzn, 10 kobiet, średnia wieku = 38,5 roku) przebadanych w Katedrze i Klinice Psychiatrii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w celu stwierdzenia związków polimorfizmów wybranych genów z profilem osobowości u osób bez zaburzeń psychicznych [23].

Metody kwestionariuszowe

U wszystkich adolescentów wykonano badanie kliniczne przy użyciu skal oceniających liczbę i nasilenie objawów zaburzenia hiperkinetycznego (kwestionariusz ustrukturyzowanego wywiadu w kierunku zespołu nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD) i zaburzeń zachowania wg ICD-10) [24]. Opiekunowie wypełnili Skalę Obserwacyjną dla Rodziców (SOR) – kwestionariusz eksperymentalny dla matek

i ojców [25] i kwestionariusz CBCL (Child Behavior Checklist) w polskiej adaptacji [26]. Młodzież dokonała autorefleksji przy użyciu kwestionariusza samooceny YSR (Youth Self Report) w polskiej adaptacji [26] oraz kwestionariusza Becka dla dzieci (Beck Youth Inventories of Emotional and Social Impairment) w polskiej adaptacji [27]. Adolescenci i ich opiekunowie wypełnili również ankiety autorskie dotyczące wczesnej inicjacji alkoholowej. Warunkiem włączenia do badania był dla wszystkich nastolatków wiek pomiędzy 11–18 lat. Pacjenci z zaburzeniem hiperkinetycznym (ADHD – podtyp mieszany) mieli postawioną diagnozę zgodnie z kryteriami ICD-10 [28]. Adolescenci, którzy wcześniej zaczęli eksperymentować z alkoholem, osiągnęli wiek 11–18 lat i pili alkohol cyklicznie, co najmniej raz w miesiącu.

Metody laboratoryjne

Materiał do badań genetycznych pobierano ze śliny za pomocą zestawu Oragene OG-500 zgodnie z instrukcją producenta. Do identyfikacji polimorfizmu genu transportera serotoniny typu insercja/delecja użyto metody łańcuchowej reakcji polimerazy PCR (Polymerase Chain Reaction). Użyto następującej sekwencji primerów F: 5'-ggC gTT gCC gCT CTg AAT gC oraz R: 5'-gAg ggA CTg AgC Tgg ACA ACC AC. Wizualizację uzyskanych produktów przeprowadzono na 3% żelu agarozowym [29].

Analiza statystyczna

Obliczenia statystyczne przeprowadzono za pomocą pakietu STATISTICA.PL software (version 5.0.97) na licencji StatSoft, Inc., USA. Porównanie wartości mierzalnych o rozkładzie normalnym przy ilości grup większej od dwóch (zmienna grupująca ma więcej niż dwie wartości) wykonywano przy użyciu analizy wariancji w module ANOVA, z analizą jednorodności wariancji (test Levena). W przypadku zmiennych o rozkładzie innym niż normalny używano testu Kruskala-Wallisa.

Omówienie wyników

W związku z nieznacznymi różnicami wyników statystycznych badań pomiędzy dziewczętami a chłopcami, w niniejszej publikacji odstępiono od przedstawienia analizy danych ze względu na płeć.

Wyniki badania przedstawiają tabele i wykresy.

Tabela 1. Liczba objawów podtypu mieszanego ADHD potrzebna do jego rozpoznania

Zmienna	Liczba objawów potrzebnych do rozpoznania wg ICD-10	średnia	średnia	odch. stand.	odch. stand.	p
		Grupa A n = 99	Grupa B n = 51	Grupa A	Grupa B	Poziom p
L_OBJ_ZU	6–9	8,11	5,78	0,94	2,49	p < 0,001

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

L_OBJ_N	3–5	4,38	3,10	0,65	1,46	p < 0,001
L_OBJ_I	1–4	3,59	2,73	0,69	1,39	p < 0,005

L_OBJ_ZU – liczba objawów zaburzeń uwagi; L_OBJ_N – liczba objawów nadruchości;
L_OBJ_I – liczba objawów impulsywności; Grupa A – pacjenci z diagnozą podtypu mieszanego ADHD; Grupa B – nastolatki, którzy wcześniej zaczęli eksperymentować z alkoholem

Tabela 2. Porównanie średniej liczby objawów podtypu mieszanego ADHD w grupach A i C

Zmienna	Liczba objawów potrzebna do rozpoznania wg ICD-10	średnia	średnia	odch. stand.	odch. stand.	p
		Grupa A n = 99	Grupa C n = 32	Grupa A	Grupa C	Poziom p
L_OBJ_ZU	6–9	8,11	7,42	0,94	1,05	ns
L_OBJ_N	3–5	4,38	3,97	0,65	0,78	ns
L_OBJ_I	1–4	3,59	3,34	0,70	1,04	ns

L_OBJ_ZU – liczba objawów zaburzeń uwagi; L_OBJ_N – liczba objawów nadruchości;
L_OBJ_I – liczba objawów impulsywności; Grupa A – pacjenci z diagnozą podtypu mieszanego ADHD; Grupa C – adolescenty spełniający kryteria podtypu mieszanego ADHD wyodrębnieni spośród nastolatków, którzy wcześniej zaczęli eksperymentować z alkoholem; ns – nieistotne statystycznie

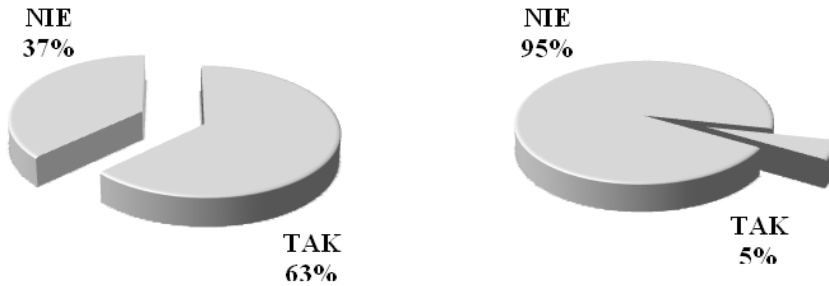
Różnice pomiędzy grupą A i B (tab. 1) w liczbie objawów potrzebnych do rozpoznania zaburzenia hiperkinetycznego były istotne statystycznie, ale ponieważ aż 63% adolescentów z wczesną inicjacją alkoholową spełniało kryteria podtypu mieszanego ADHD (wyk. 1), do dalszych analiz wyłoniono trzecią grupę – grupę C – składającą się z adolescentów spełniających kryteria podtypu mieszanego ADHD, którzy wyodrębnieni zostali spośród nastolatków, którzy wcześniej zaczęli eksperymentować z alkoholem. Tabela 2 przedstawia wyniki porównujące liczbę objawów potrzebnych do rozpoznania zaburzenia hiperkinetycznego w grupach A i C. Uzyskany wynik nie jest istotny statystycznie.

Adolescenty w wieku 12–13 lat w Polsce są uczniami klasy VI szkoły podstawowej lub I klasy gimnazjum, natomiast nastolatki w wieku 14–15 lat uczęszczają głównie do klasy II gimnazjum.

Badania ESPAD (The European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs) obejmujące młodzież od II klasy gimnazjum wykazują, że średni czas inicjacji alkoholowej dla młodzieży w Polsce przypada na II klasę gimnazjum. W niniejszym badaniu 5% pacjentów z diagnozą ADHD (grupa A) wykazało, że piło alkohol. Ponieważ średnia wieku badanych adolescentów z zaburzeniem hiperkinetycznym była niższa, istnieje prawdopodobieństwo, że nie przeszli oni jeszcze inicjacji alkoholowej [30, 31].

Badacze uważają, że osoby z diagnozą zaburzenia hiperkinetycznego zaczynają eksperymentować z alkoholem około 1,5 roku wcześniej niż ich rówieśnicy z grupy

Wykres 1. Rozkład zaburzeń u badanych nastolatków



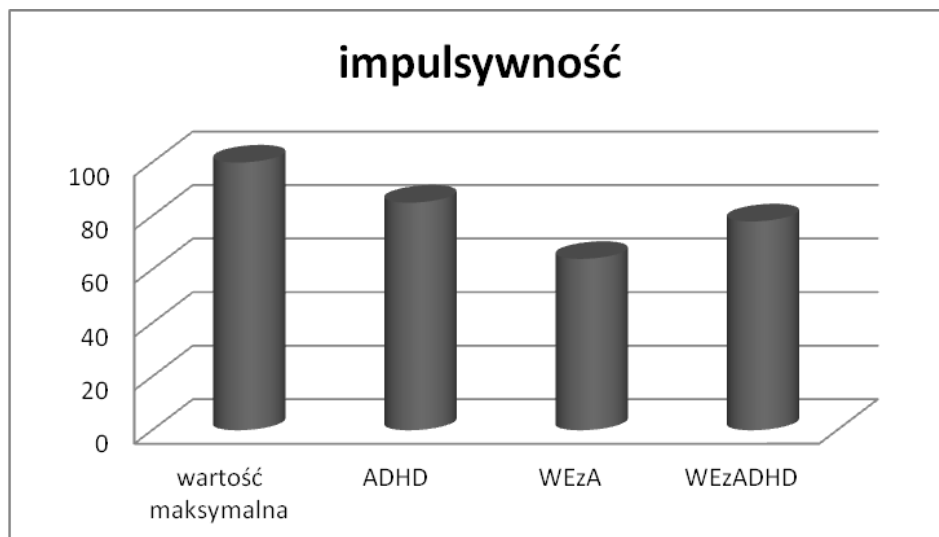
kontrolnej [32]. Objawy zaburzeń uwagi i nadpobudliwości są najistotniejszym predyktorem przestępstw związanych z używaniem alkoholu [33]. Pacjenci pierwotnie cierpiący na ADHD charakteryzują się również krótszym czasem przejścia od szkodliwego używania substancji do uzależnienia [10, 11, 12]. Analizując wyniki niniejszego badania, można stwierdzić, że intensywne działania prewencyjne zapobiegające eksperymentowaniu z alkoholem wśród pacjentów z diagnozą podtypu mieszanego ADHD należałoby podejmować najpóźniej w V klasie szkoły podstawowej.

Tabela 3. Porównanie średniego nasilenia objawów podtypu mieszanego ADHD pomiędzy grupami A, B i C (wg ustrukturyzowanego wywiadu lekarskiego w kierunku ADHD i zaburzeń zachowania)

Zmienna	Maksymalne nasilenie objawów ADHD (podtyp mieszany)	średnia	średnia	średnia	p
		Grupa A n = 99	Grupa B n = 51	Grupa C n = 32	Test Kruskala-Wallis
N_OBJ_ZU	27	22,55	16,02	19,59	0,00001
N_OBJ_N	15	11,85	8,39	10,59	0,0031
N_OBJ_I	12	10,17	7,65	9,41	ns

N_OBJ_ZU – nasilenie objawów zaburzeń uwagi; N_OBJ_N – nasilenie objawów nadruchliwości; N_OBJ_I – nasilenie objawów impulsywności; Grupa A – pacjenci z diagnozą podtypu mieszanego ADHD; Grupa B – nastolatki, którzy wcześniej zaczęli eksperymentować z alkoholem; Grupa C – adoleścenci spełniający kryteria rozpoznania podtypu mieszanego ADHD wyodrębnieni spośród grupy nastolatków, którzy wcześniej zaczęli eksperymentować z alkoholem; ns – nieistotne statystycznie

Wykres 2. Porównanie nasilenia objawów impulsywności do maksymalnej wartości skali w grupach A, B i C



ADHD – grupa A, pacjenci z diagnozą podtypu mieszanego ADHD; WEzA – grupa B, nastolatki, którzy wcześniej zaczęli eksperymentować z alkoholem; WEzADHD – grupa C, adolescenty spełniający kryteria rozpoznania podtypu mieszanego ADHD wyodrębnieni spośród grupy nastolatków, którzy wcześniej zaczęli eksperymentować z alkoholem

Metaanaliza badań dotyczących różnicy czynników genetycznych i środowiskowych wpływających na objawy ADHD w zakresie zaburzeń uwagi i zaburzeń nadpobudliwości/impulsywności wykazała, że oba wymiary, zarówno zaburzenia uwagi, jak i zaburzenia nadpobudliwości/impulsywności, są dziedziczne (71% – zaburzenia uwagi, 73% – zaburzenia nadpobudliwości/impulsywności). Podlegają one jednak prawdopodobnie odmiennym mechanizmom dziedziczenia [17]. Sonuga-Barke w modelu awersji opóźnienia stwierdził, że nieuwaga w zaburzeniu hiperkinetycznym wiąże się z zaburzeniem funkcji wykonawczych (anatomicznie powiązanych z korą przedczołową). Nadpobudliwość bardziej łączona jest z problemami motywacyjnymi oraz sposobem odpowiedzi na nagrodę (anatomicznie powiązanymi z brzuszynym prążkowiem i jądrem półkolumnowym, stanowiącymi elementy układu nagrody) [17, 21].

W badaniach osób wcześniej rozpoczynających eksperymentowanie z alkoholem również zwraca się uwagę na związek wczesnej inicjacji alkoholowej z impulsywnością, tendencją do słabszej kontroli emocjonalnej, a także do zachowań eksternalizacyjnych i potencjalnego rozwoju osobowości dysocjalnej. Badania neurobiologiczne zaś wskazują, że u osób narażonych na wczesną inicjację alkoholową, np. pochodzących z rodzin nadużywających alkohol, zmniejszona jest objętość kory oczodołowo-frontalnej, biorącej udział w regulowaniu emocji [34].

W obecnym badaniu liczba objawów impulsywności potrzebna do rozpoznania różniła się statystycznie ($p = 0,005$) tylko pomiędzy grupą A (pacjenci z diagnozą podtypu mieszanego ADHD) i B (adolescenci, którzy wcześniej zaczęli eksperymentować z alkoholem). Grupy A i C (adolescenci spełniający kryteria podtypu mieszanego ADHD wyłonieni z grupy B) nie różniły się pomiędzy sobą statystycznie w tym zakresie (tab. 1 i 2). W całej grupie badanej notowano wysokie nasilenie impulsywności wynoszące 75% w stosunku do maksymalnej wartości skali objawów. Zarówno w grupie A, B, jak i C nasilenie objawów impulsywności kształtowało się na podobnym poziomie i nie wykazywało różnic istotnych statystycznie (tab. 3). Szczegółowa analiza pomiędzy grupami wykazała większe nasilenie objawów impulsywności w grupie A w porównaniu z grupą B. Porównanie grup A i C nie wykazało znaczących różnic (wyk. 2). Można zatem stwierdzić, że adolescenty z grupy B, którzy wcześniej zaczęli eksperymentować z alkoholem, ale nie spełniali kryteriów zaburzenia hiperkinetycznego, wykazywali się mniejszą impulsywnością niż osoby z rozpoznaniem ADHD (grupa A) i osoby spełniające szacunkowe kryteria podtypu mieszanego ADHD, wyodrębnione spośród nastolatków, którzy wcześniej zaczęli eksperymentować z alkoholem (grupa C).

Tabela 4. Rozkład częstości genotypów i alleli genu *5-HTT* w grupach badanych A, B i C w porównaniu z grupą populacyjną

Grupa	Genotypy				p	Allele			p
	n	l/l n %	l/s n %	s/s n %		n	L n %	s n %	
POP	100	48 (48)	43 (43)	9 (9)	–	200	139 (69,5)	61 (30,5)	–
A + B + C	175	56 (32)	94 (53,7)	25 (14,3)	0,043	300	206 (58,9)	144 (41,1)	0,01
A	96	39 (40,6)	46 (47,9)	11 (11,5)	ns	192	124 (64,6)	68 (35,4)	ns
B	49	10 (20,4)	31 (63,3)	8 (16,3)	0,00475	98	51 (52)	47 (48)	0,048
C	30	7 (23,3)	17 (56,7)	6 (20)	0,035	60	31 (51,7)	29 (48,30)	ns

Grupa A – pacjenci z diagnozą podtypu mieszanego ADHD; Grupa B – nastolatki, którzy wcześniej zaczęli eksperymentować z alkoholem; Grupa C – adolescenty spełniający kryteria rozpoznania podtypu mieszanego ADHD wyodrębnieni spośród grupy nastolatków, którzy wcześniej zaczęli eksperymentować z alkoholem; POP – grupa populacyjna; ns – nieistotne statystycznie

Powiązania polimorfizmu genu transportera serotoniny *5-HTT* z zachowaniami impulsywnymi i wczesnym eksperymentowaniem z alkoholem przez młodzież zostały omówione na wstępie. W tym miejscu należałoby jeszcze wspomnieć o badaniach Retza wskazujących na fakt, że w populacji młodocianych przestępców polimorfizm genu *5-HTT* był powiązany z obecnością u nich ADHD. Analiza regresji dla badania Retza wykazała związek ADHD, który przetrwał do okresu dorosłości, z genotypem

HTTLPR l/l. Dodatkowo jednak osoby posiadające krótki allel „s” były bardziej podatne na wpływy środowiska [19]. W naszej pracy zauważono różnicę polimorficznych wariantów dla genu *5-HTT* pomiędzy grupą populacyjną a całą grupą badaną dla alleli „s” w kombinacjach s/s bądź l/s. Taki rozkład polimorfizmu może dowodzić jego plejotropowego charakteru. Jak wspomniano, allel krótki „s” genu *5-HTT* powiązany jest klinicznie z nasileniem zachowań impulsywnych i ryzykownych. W aktualnym badaniu we wszystkich grupach nasilenie zachowań impulsywnych było znaczące. W grupie badanej istotnie częściej występowały genotypy l/s i s/s. W grupach B i C częściej notowano genotypy z krótkim allelem „s” w formie l/s lub s/s. Szczególnie często dotyczyło to grupy B. Pacjenci z diagnozą ADHD posiadali rozkład alleli „s” i „l” bardziej podobny do grupy kontrolnej (tab. 4).

Wnioski

Na podstawie badania można ostrożnie wnioskować, że obecność krótkiego allela „s” polimorfizmu genu *5-HTT* w badanej grupie może być czynnikiem prognostycznym występowania impulsywności w ADHD i jednocześnie predysponować do uzależnienia od alkoholu.

Piśmiennictwo

1. Biederman J, Petty C, Fried R, Fonatanella J, Doyle AE, Seidman LJ i wsp. *Impact of psychometrically defined deficits of executive functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder*. Am. J. Psychiatry 2006; 163(10): 1730–1738.
2. Kooij SJ, Bejerot S, Blackwell A, Caci H, Casas-Brugué M, Carpentier PJ i wsp. *Europejskie wspólne stanowisko dotyczące rozpoznawania i leczenia dorosłych z ADHD. The European Network Adult ADHD*. Med. Prakt. Psychiatr. 2011; 4(21): 18–46.
3. Biederman J, Faraone SV. *Current concepts on the neurobiology of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. Atten. Disord. 2002; 6(1): 716.
4. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE. *Molecular Genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder*. Biol. Psychiatry 2005; 57: 1313–1323.
5. Williams NM, Franke B, Mick E, Anney RJ, Freitag CM, Gill M i wsp. *Genome-wide analysis of copy number variants in attention deficit hyperactivity disorder: the role of rare variants and duplications at 15q13.3*. Am. J. Psychiatry 2012; 169(2): 195–204.
6. Samochowiec J. *Molekularno-biologiczne mechanizmy zespołu zależności alkoholowej*. Aachen: Shaher Verlag; 1999.
7. Galéra C, Bouvard MP, Lagrade E, Michel G, Touchette E, Fombonne E i wsp. *Childhood attention problems and socioeconomic status in adulthood: 18-year follow-up*. Br. J. Psychiatry 2012; 201(1): 20–25.
8. Grochans E, Grzywacz A, Małecka I, Samochowiec A, Karakiewicz B, Samochowiec J. *Badania asocjacyjne wybranych polimorfizmów genów DRD2, 5HTT, GRIK3, ADH4 u pacjentów z zespołem zależności alkoholowej*. Psychiatr. Pol. 2011; 45(3): 325–335.
9. Sidorchuk A, Hemmingson T, Romelsjö A, Allebeck P. *Alcohol use in adolescence and risk of disability pension: a 39 year follow-up of population-based conscriptionsurvey*. PloS One 2012; 7(8). e42083. doi:10.1371/journal.pone.0042083

10. Biederman J, Wilens TE, Mick E, Faraone SV, Spencer T. *Does attention deficit hyperactivity disorder impact the developmental course of drug and alcohol abuse and dependence?* Biol. Psychiatry 1998; 44: 269–273.
11. Wilens TE, Prince JB, Biederman J, Spencer TJ, Frances RJ. *Attention-deficit hyperactivity disorder and comorbid substance use disorders in adults.* Psychiatr. Serv. 1995; 46: 761–763, 765.
12. Wilens TE, Upadhyaya HP. *Impact of substance use disorder on ADHD and its treatment.* J. Clin. Psychiatry 2007; 68(8): e20.
13. Jester JM, Nigg JT, Buu A, Puttler LI, Glass JM, Heitzeg MM i wsp. *Trajectories of childhood aggression and inattention/hyperactivity: differential effects on substance abuse in adolescence.* J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 2008; 47(10): 1158–1165.
14. Hallikainen T, Saito T, Lachman HM, Volavka J, Pohjalainen T, Ryyänänen OP i wsp. *Association between low activity serotonin transporter promoter genotype and early onset alcoholism with habitual impulsive violent behavior.* Mol. Psychiatry 1999; 4(4): 385–388.
15. Acher T, Oscar-Berman M, Blum K. *Epigenetics in Developmental Disorder: ADHD and Endophenotypes.* J. Genet. Syndr. Gene Ther. 2011; 2(104): 1000104.
16. Nigg J, Nikolas M, Burt SA. *Measured gene-by-environment interaction in relation to attention/hyperactivity disorder.* J. Am. Child Adolesc. Psychiatry 2010; 49(9): 863–873.
17. Nikolas MA, Burt SA. *Genetic and environmental influences on ADHD symptom dimensions of inattention and hyperactivity: a meta-analysis.* J. Abnorm. Psychol. 2010; 119(1): 1–17.
18. Oades RD, Lasky-Su J, Christiansen H, Faraone SV, Sounga-Barke EJ, Banaschewski T i wsp. *The influence of serotonin and other genes on impulsive behavioral aggression and cognitive impulsivity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Findings from a family-based association test (FBAT) analysis.* Behav. Brain Funct. 2008; 4: 48.
19. Retz W, Freitag CM, Retz-Junginger P, Wenzler D, Schneider M, Kissling C i wsp. *A functional serotonin transporter promoter gene polymorphism increases ADHD symptoms in delinquents: interaction with adverse childhood environment.* Psychiatry Res. 2008; 158(2): 123–131.
20. Stolle M, Sack PM, Thomasius R. *Binge drinking in childhood and adolescence: epidemiology, consequence, and interventions.* Dtsch. Arztebl. Int. 2009; 106(19): 323–328.
21. Sonuga-Barke EJ. *Causal models of attention-deficit/hyperactivity disorder: from common simple deficits to multiple developmental pathways.* Biol. Psychiatry 2005; 57(11): 1231–1238.
22. Haberstick BC, Smolen A, Hewitt JK. *Family based association test of the 5HTTLPR and aggressive behavior in general population sample of children.* Biol. Psychiatry 2006; 59(9): 836–843.
23. Pelka-Wysiecka J, Ziętek J, Grzywacz A, Kucharska-Mazur J, Bieńkowski P, Samochowiec J. *Association of genetic polymorphisms with personality profile in individuals without psychiatric disorders.* Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2012; 39(1): 40–46.
24. Wolańczyk T, Kołakowski A. *Kwestionariusz do diagnozy ADHD i zaburzeń zachowania.* Warszawa: Janssen-Cilag; 2005.
25. Świącicka M. *Skale szacunkowe dla rodziców i nauczycieli jako narzędzia diagnozy w psychologii klinicznej dziecka.* W: Świącicka M. red. *Metody diagnozy w psychologii klinicznej dziecka i rodziny.* Warszawa: Paradygmat; 2011. s. 112–120.
26. Wolańczyk T. *Zaburzenia emocjonalne i behawioralne u dzieci i młodzieży.* Warszawa: Academia Medica Varsoviensis; 2002.
27. Mathiak KA, Karzeł K, Oscypa M, Seget A, Mathiak K, Ostaszewski P. *Kwestionariusz Becka dla Dzieci do oceny zaburzeń emocjonalnych i społecznych – polska adaptacja i walidacja kwestionariusza Beck Youth Inventories of Emotional and Social Impairment.* Psychiatr. Pol. 2007; 41(3): 387–399.

28. *Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Badawcze kryteria diagnostyczne*. Rozdział V. Kraków–Warszawa: Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne „Vesalius”, Instytut Psychiatrii i Neurologii; 1998.
29. Miller S, Dykes D, Plesky H. *A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells*. Nucl. Acids Res. 1988; 16: 1215.
30. ESPAD 2011; http://www.cinn.gov.pl/portal?id=15&res_id=392521 [dostęp 27.09.2012]
31. Sierosławski J. *Używanie alkoholu i narkotyków przez młodzież szkolną. Raport z ogólnopolskich badań ankietowych zrealizowanych w 2011 r. Europejski Program Badań Ankietowych w Szkołach*. Warszawa; 2011. http://www.cinn.gov.pl/portal?id=15&res_id=392519 [dostęp: 27.09.2012]
32. Langley K, Flower T, Thapar AK, van den Bree M, Harold G, Owen MJ i wsp. *Adolescent clinical outcomes for young people with attention – deficit hyperactivity disorder*. Br. J. Psychiatry 2010; 196(3): 235–240.
33. Eklund JM, Klinteberg BA. *Childhood behaviour as related to subsequent drinking offences and violent offending: a prospective study of 11 – to 14-year-old youths into their fourth decade*. Crim. Behav. Ment. Health 2003; 13(4): 294–309.
34. Lejuez CW, Magidson JF, Mitchell SH, Sinha R, Stevens MC, de Wit H. *Behavioral and biological indicators of impulsivity in the development of alcohol use, problems, and disorders*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2010; 34(8): 1334–1345.
35. Retz W, Freitag CM, Retz-Junginger P, Wenzler D, Schneider M, Kissling C i wsp. *A functional serotonin transporter promoter gene polymorphism increases ADHD symptoms in delinquents: interaction with adverse childhood environment*. Psychiatry Res. 2008; 158(2): 123–131.

Adres : Izabela Gorzkowska
Katedra i Klinika Psychiatrii PUM
71-460 Szczecin, ul. Broniewskiego 26

Otrzymano: 12.06.2013
Zrecenzowano: 30.10.2013
Otrzymano po poprawie: 8.11.2013
Przyjęto do druku: 11.04.2014