



Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Etiyolojisinde Genetik Etkenler

Etiology of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Genetical Factors

 Hesna GÜL,^a
 Bedriye ÖNCÜ^b

^aÇocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
^bRuh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, TÜRKİYE

Received: 03.06.2018
Received in revised form: 10.08.2018
Accepted: 03.09.2018
Available online: 28.11.2018

Correspondence:
Hesna GÜL
Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
drhesnagul@gmail.com

ÖZET Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB); dikkatsizlik, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik belirtileriyle seyreden nörogelişimsel bir bozukluktur. DEHB'nin etiyolojisinde genetik, sosyal ve fiziksel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada, DEHB'nin genetik yönünü araştıran çalışmaların gözden geçirilmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla Pubmed, Google Akademik ve diğer çevrimiçi arama motorları taranmış, elde edilen veriler temel bilgilerle birleştirilerek sunulmaya çalışılmıştır. DEHB etiyolojisinde genetik etkenlerle ilgili çalışmalar, bu araştırmada "Genetik bağlantı analizi çalışmaları (Genetic linkage studies)", "Aday gen ilişkili çalışmalar (Candidate-gene association studies)", "Geniş çaplı genom çalışmaları (Genome-wide association studies)", "Gen kopya sayısı varyantları ile ilişkili çalışmalar (Copy number variation studies)" başlıkları altında incelenmiştir. DEHB'den sorumlu olduğu öne sürülen genetik faktörlerle ilgili çalışmaların sonuçlarının çelişkili olması, bozukluğun heterojenliğine, genetik ve çevresel etkenlerin oluşturduğu epigenetik değişikliklerin etkisine ve çalışmalarda istatistiksel kısıtlılığa bağlı görünmektedir. Bu sınırlamaların aşılabilmesi için, daha büyük örneklerde genetik ve çevresel faktörlerin aynı anda ele alındığı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu; DEHB; genetik; etiyoloji

ABSTRACT Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a heterogeneous neurodevelopmental disorder characterized by inattention, hyperactivity and impulsivity. Genetic, social and physical factors are thought to be influential in the etiology of ADHD. In this article, it is aimed to review the studies investigating the genetic orientation of ADHD. For this purpose, Pubmed, Google Academic and other online search engines were scanned and the results were combined with the basic information. Genetic linkage studies, candidate-gene association studies, genome-wide association studies and copy number variation studies were addressed in this review. The challenges of the results on genetical factors could be related with the heterogeneity of the disorder, the effects of epigenetic changes caused by genetic and environmental factors, and the statistical limitations of the studies. In order to overcome these limitations, it is clear that the larger studies should address genetic and environmental factors at the same time.

Keywords: Attention deficit hyperactivity disorder; ADHD; genetic; etiology

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), dikkatsizlik, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik belirtileriyle seyreden nörogelişimsel bir bozukluktur.¹ Tüm dünyada çocuk ve ergenlerdeki DEHB prevalansı %5,0-7,1, erişkinlerdeki prevalansı ise %2,5 olarak belirlenmiştir.²⁻⁵ DEHB tanısının erkeklerde kızlardan iki-dört kat daha fazla konduğu bilinmektedir. Ancak, bu durumun kızlarda daha geç yaşlarda tanı konması ile

ilişkili olduğu düşünülmektedir, çünkü çocukluk dönemi sonrasında cinsiyetler arasındaki farkın azaldığı gözlenmektedir.⁶ DEHB belirtilerinin şiddeti ve görülme sıklığında yaşam evreleri boyunca değişiklikler olsa da çoğunlukla belirtilerin okul öncesi dönemde bile var olduğu ve %50'ye varan oranlarda erişkinlik döneminde de devam ettiği saptanmıştır.⁷⁻⁹

DEHB, yapılan tüm araştırmalara rağmen hâlen nedenleri tam olarak anlaşılamamış, genetik, sosyal ve fiziksel faktörlerin etkili olduğu düşünülen heterojen bir bozukluktur.¹⁰

DEHB'nin genetik geçişi, yapılan ikiz, aile ve evlat edinme çalışmalarında %60-90 olarak belirlenmiştir.¹¹⁻¹³ Bu durum DEHB'nin genetik geçişi en yüksek psikiyatrik hastalıklardan biri olduğunu ortaya koymaktadır. DEHB ile ilişkili genleri araştıran çalışmalar ve bu çalışmaların sonuçlarını değerlendiren meta-analizler, bazı genler ve DEHB semptomları arasında anlamlı ilişki ortaya koysa da çalışmaların etki büyüklüğü ve çoğunlukla beyaz ırkta yapılmış olmaları hâlen en önemli kısıtlılıklar olarak karşımıza çıkmaktadır (Odds oranı: 1,15-1,54).¹⁴ Ayrıca, bu çalışmalar ışığında diğer pek çok nörogelişimsel sorunda olduğu gibi DEHB'nin etiolojisinde de birden fazla genetik etkenin rol oynadığı, hastalık gelişimi ve şiddetinin hangi yatkınlık genlerinin bulunduğu, bunlardan kaçınının hastalığa katkı sağladığı ve bu genlerin birbirleriyle ve çevreyle olan etkileşimine bağlı olduğu söylenebilmektedir. Bu açıdan DEHB genetiği çok etkenli (poligenik) kalıtım modeline uygun görünmektedir.

Bu çalışmada çocuklar ve erişkinlerde yapılan çalışmalar ışığında; DEHB etiolojisindeki genetik faktörlerin ele alınması, çalışma sonuçlarıyla ilgili farklılıklara ve gelecek çalışmalarla ilgili önerilere değinilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Bu çalışma için Pubmed, Google Akademik ve diğer çevrimiçi arama motorları "attention deficit hyperactivity disorder", "ADHD", "genetic", "etiology" terimleri kullanılarak taranmıştır. Elde edilen veriler temel kitaplardaki bilgilerle birleştirilerek sunulmaya çalışılmıştır. Tarama sırasında tarih sınır-

laması yapılmamış, tam metinlerine ulaşılabilen tüm araştırmalar gözden geçirilmiş ve herhangi bir dışlama ölçütü kullanılmamıştır.

Bu çalışmada, genetik etkenlerle ilgili çalışmalar 4 kategoride incelenecektir. Bunlar: 1. Genetik bağıntı analizi çalışmaları [Genetic linkage studies (GLS)], 2. Aday gen ilişkili çalışmalar [Candidate-gene association studies (CGAS)], 3. Geniş çaplı genom çalışmaları [Genome-wide association studies (GWAS)], 4. Gen kopya sayısı varyantları ile ilişkili çalışmalar [Copy number variation studies (CNVS)] dır.

GENETİK BAĞINTI ANALİZİ ÇALIŞMALARI

GLS çalışmaları, genlerin kromozomlar üzerinde bulunduğu yerlerin ve birbirlerine uzaklıklarının saptanması ve bu sayede gen haritalarının oluşturulmasını amaçlamaktadır. DEHB ile ilişkili GLS çalışmaları 2002 yılından sonra hız kazanmıştır. Bu tarihten sonra yapılan çalışmalarda 100'den fazla bölge rapor edilmiş, bunların arasında 20'den fazla bölgenin DEHB ile ilişkisi istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. Bu bölgeler arasında da en çok dikkat çeken 16p13 ve 17p11 bölgeleridir. Bu iki bölgenin hem iki ayrı GLS çalışmasında hem de aday gen ilişkili çalışmalarda DEHB ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.¹⁵⁻¹⁷ Ek olarak, 2006 ve 2008 yıllarında yapılan iki meta-analiz çalışmasına göre ise kromozom 5p13 ve kromozom 16 üzerindeki bazı bölgelerin de DEHB ile ilişkisi gösterilmiştir. Kromozom bölgeleri ve aday gen çalışma sonuçları birlikte ele alındığında, GLS çalışmalarında anlamlı bulunan birçok bölgenin DEHB ile ilişkili genlerin bulunduğu bölgeler olduğu gözlenmektedir (Tablo 1). GLS çalışmalarında en sık bildiri yapılan bölge-aday gen çakışması ise *SLC6A3*, *CDH13* ve *GRIN2A* genleri ile ilgilidir. *SLC6A3* (*DAT*) geni 5p lokalizasyonunda saptanmıştır. Yetmişten fazla çalışmada DEHB ile ilişkisi ortaya konmuştur. Dopamin geri alımı ile ilişkili transporterlerin sentezinde etkili olduğu düşünülmektedir. Böylece DEHB'deki inhibisyon, dikkatsizlik, dürtüsellik ve seçici dikkat sorunlarıyla ilişkili olduğu sanılmaktadır.^{18,19} *CDH13* geni 16q23.1-24.3 lokalizasyonunda saptanmıştır. Hücre-hücre iletişiminde ve nöron hücrelerinin gelişiminde etkili olan adez-

TABLO 1: Genom bağımlı analizi çalışmalarını ve meta analizlerde tespit edilen gen bölgeleri*.

Çalışma dizaynı	Etnik yapı	Örnekleme büyüklüğü	Rapor edilen kromozom bölgeleri
Fisher ve ark. (2002)	Beyaz ırk	104 aile, 126 etkilenmiş kardeş çifti	2q14, 2q24, 3q24, 4p15, 5p12, 7p15, 8p23, 9q21, 9q22, 10q26, 11q25, 12p13, 12q23, 12q24, 13q12, 13q31, 13q33, 16p13, 16q21, 21q21, Xp22
Bakker ve ark. (2003)	Beyaz ırk	106 aile, 164 etkilenmiş kardeş çifti	3q13.32, 4p16.3, 5p13.1, 6q26, 7p13, 9q33.3, 10cen, 13q33.3, 15q15.1s
Ogdie ve ark. (2003)	Beyaz ırk	204 aile, 270 etkilenmiş kardeş çifti	5p13, 6p12, 6q14, 11q13, 11q25, 15q26, 16p13 (<i>GRIN2A</i> , <i>EIMP2</i> , <i>ZNF75A</i> genleri), 17p11, 17p12, 20q13
Arcos-Burgos ve ark. (2004)	İspanyol ırkı	16 aile	4q13.2, 5q33.3 (<i>ADRA1B</i> geni), 8q11.23, 11q22 (<i>MIMP7</i> , <i>CNTN5</i> geni), 17p11 (<i>MAP2K3</i> geni)
Hebebrand ve ark. (2006)	Beyaz ırk	155 kardeş çifti	5p (<i>FGF10</i> , <i>SLC6A3</i> , <i>SLC1A3</i> , <i>GDNF</i> , <i>HCV1</i> , <i>TRIO</i> genleri), 6q, 7p, 8, 9q, 11q, 12q, 17p
Asherson ve ark. (2008)	Beyaz ırk	276 etkilenmiş kardeş	Chr2:181.5cM, Chr2:34.5cM, 9q22, Chr1:69cM, Chr14:100 cM, 16q12, 16q23, Chr21:61.4cM, ChrX:141.9 cM
Faraone ve ark. (2008)	Beyaz ırk	271 aile, 1170 katılımcı	Chr8:54.2cM, Chr8:93.4cM, Chr15:51.7cM
Romanos ve ark. (2008)	Beyaz ırk	8 aile, 191 katılımcı	1q25.1, 1q25.3, 2q35, 5q13.1, 6q22-23 (<i>IL20RA</i> , <i>DNAJA1P4</i> , <i>TAAR3</i> genleri), 7q21.11, 9q22 (<i>CDK20</i> , <i>NFIL3</i> , <i>DIRAS2</i> genleri), 9q31.1-33.1 (<i>ASTN2</i> , <i>TRIM32</i> genleri), 9q33 (<i>ASTN2</i> , <i>TRIM32</i> genleri), 12p13.33, 14q12 (<i>PRKD1</i> genleri), 15q11.2-13.3 (<i>CHRNA7</i> genleri), 16p12.3-12.2 (<i>GPRC5B</i> genleri), 16q24.1, 18q11.2-12.3
Rommelse ve ark. (2008)	Beyaz ırk	238 DEHB'li birey ve onların 112 etkilenmiş, 195 etkilenmemiş kardeşi	2p25.1, 2p25.2, 2q14.3, 2q21.1, 3p24.3, 4q35.2, 8q22.3, 9p21.2, 12p13.33, 12q23.3, 13q12.11, 14q32.13, 17q12
Amin ve ark. (2009)	Beyaz ırk	9 katılımcı	1p36, 5q33, 6p12, 6p22, 6q15, 15q25, 18p11, 18q21, 18q22
Vegt ve ark. (2010)	Beyaz ırk	24 aile üyesi	7p15.1-q31.33, 14q11.2-22.3
Saviouk ve ark. (2011)	Beyaz ırk	711 aileden 3.412 katılımcı	2p25.1 (<i>ID2</i> geni), 3p24.3-24.1, 8p23.3-23.2, 18q21.1-22.3, 18q21.31-21.32 (<i>CPLX4</i> , <i>MCFR</i> genleri)
Ogdie ve ark. (2006)	Beyaz ırk	424 kardeş çifti (SC Bakker 2003 ve MN Ogdie 2003 çalışmalarının meta-analizi)	5p13 (<i>GDNF</i> , <i>SLC6A3</i> genleri)
Zhou ve ark. (2008)	Beyaz ırk	2084 vaka (2003-2008 yılları arasında yapılan 7 çalışmanın meta-analizi)	5p15.32-q14.3, 6p21.1-q15, 6q15-23.2, 7p14.1-q21.11, 8p23.3, 9q21.32-31.1, 15p13, 16p13.3 (<i>ZNF75A</i> genleri), 16q23.1-24.3 (<i>ATP2C2</i> , <i>CDH13</i> genleri), 17p13.3
Shinwari ve ark. (2017)	Arap ırkı	41 katılımcı (7 Arap ailesinden seçilmiş, her ailede en az 2 DEHB'li ve 1 etkilenmemiş birey var)	3p22.3-3p22.2, 6q21, 9p21.1-9q21.12, 10p13, 10q26.3, 6p22.1-6p21.33, 6p21.32, 8p23.2, 17q21.33-17q22 (<i>NME1-NME2</i> , <i>NME1</i> , <i>NME2</i> , <i>MBTD1</i> , <i>UTP18</i> , <i>LOC101927274</i> , <i>LOC440446</i>), <i>LOC105371828</i> , <i>RPL7P48</i> ve <i>CA10</i> genleri), 5q11.2-5q12.2, 7q21.11-7q21.3, 7q31.1-7q31.32, 10p11.22-10q22.1, 13q33.3-13q34, 17q12-17q22, 5q11.1-5q11.2, 5q14.1, 8p23.2 (<i>CSMD1</i> geni), 18p11.32-18p11.31

* Koyu renkle belirtilen kromozom bölgeleri ve ilişkili genler, istatistiksel açıdan anlamlı verileri veya birden fazla ailede saptanan ortak bölge ve genleri ifade etmektedir. DEHB: Dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu.

yon proteinlerinden Cadherin proteinini sentezleyen genlerdir. Hem CGAS hem de GWAS çalışmalarında DEHB ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.²⁰⁻²³ Özellikle çalışma belleği ile ilgili sorunlar, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik belirtilerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir.^{21,24,25} 2015 yılında yapılan bir çalışmada ise CDH13-hareketlilik/dürtüsellik belirtileri genç DEHB'li bireylerde ilişkili bulunmuş iken, erişkinlerde ilişkili bulunmamıştır.²⁵ *GRIN2A* geni iyonotropik glutamat reseptörlerinden N-metil-D-aspartat 2A reseptörünün sentezinden sorumlu genlerdir. 16p13.3 lokalizasyonunda saptanmıştır.²⁶ Ancak, daha sonra yapılan dört aday gen çalışmasından yalnızca birinde anlamlı bir ilişki olduğu belirtilmiştir.²⁷⁻³⁰ Diğer genlerle ilgili sonuçlar bir veya iki çalışmada anlamlı olduğundan, kesin sonuçlara ulaşabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu gözlenmektedir.

GLS çalışmalarının en önemli kısıtlılığı, hastalıklara yatkınlık oluşturan genlerin lokalizasyonu hakkında kabaca bilgi verse de kompleks hastalıklarla ilgili spesifik genlerin tespitinde yetersiz kalmasıdır. Şu ana kadar saptanan gen bölgeleri ve DEHB arasındaki ilişkiyi net olarak ortaya koyabilmek için gen haritalaması yöntemleri ile daha büyük örneklerde sonuçların tekrar test edilmesi gerekmektedir.¹⁹

ADAY GEN ÇALIŞMALARI

Aday gen çalışmalarının amacı, patofizyolojide rol oynadığı düşünülen etkenlerin ilişkili olduğu genetik farklılıkları ve hastalıkları belirlemektir. Şimdiye kadar yaklaşık 180 aday genin DEHB ile ilişkisi öne sürülmüş, bunların yaklaşık yarısında da yapılan çalışmalarla anlamlı ilişki saptanmıştır.³¹ Bu alandaki çalışmalar Tablo 2'de görülmektedir. Aday genlerle ilgili çalışmaların üç alanda yoğunlaştığı belirlenmiştir. Bunlar; DEHB'de etkili olduğu düşünülen üç önemli nörotransmisyon sistemi (dopaminerjik, serotonerjik ve noradrenerjik sistem), nörogelişim ve nöronal plastisitede etkili olduğu düşünülen faktörler ve SNARE (synapto-some-related system) sistemi ile ilişkili etkenlerdir. Üç yüzden fazla çalışma ve aday genin gözden geçirildiği yakın dönem çalışmalarda dopaminerjik sistem ve DEHB ile anlamlı ilişkisi olduğu saptanan gen-

lerin içinde *DRD1*, *DRD2*, *DRD3*, *DRD4*, *DRD5*, *SLC6A2*, *SLC6A3* (*DAT*), *SLC6A4* sayılabilir. Bu genlerden özellikle *SLC6A3* ve *DRD4* genlerinin ilişkisi 60'tan fazla çalışmada tekrar tekrar ortaya konmuştur.^{13,19} Serotonerjik sistemle ilgili, serotonin reseptör genleri olan *HTR1B*, *HTR2A*, *HTR2C*; adrenerjik sistemle ilgili reseptör genleri olan *ADRA2A* ve *ADRA2C* ve kolinerjik sistem reseptörlerinden *CHRNA4* genleri de birden fazla çalışmada ilişkili bulunmuş genler arasında yer almaktadır.^{13,19} Bu üç sisteme ek olarak, nörotransmitter sentezinde yer alan tirozin ve triptofan aminoasitleri ve diğer nörotransmitterlerle ilişkili *COMT*, *DBH*, *MAOA*, *MAOB*, *TPH1*, *TPH2*, *TH* ve *DDC* genleri de en az beş ayrı çalışmada anlamlı olarak işaretlenmiştir.^{13,19}

Nörogelişim ve nöroplastisite açısından en çok üzerinde çalışılmış genler *BDNF* ve *SNAP25* genleridir. *BDNF* geni, sinir hücresi büyüme faktörlerinden birini kodlamaktadır. Bu protein kortikal nöronlardan salınmakta ve striatal nöronların yaşamını devam ettirmesinde etkili olmaktadır.^{13,19,32} *SNAP25* geni ise plazma membran proteinlerinden birini sentezlemektedir, bu protein nörotransmitter salınımının düzenlenmesinde etkilidir.^{13,19}

Ek olarak; yalnızca genetik çalışmalarda değil, hayvan çalışmaları ve meta-analizlerde önemi ortaya konan diğer genler *LPHN3*, *GIT1*, *NOS1* ve *SNARE* sistemi ile ilişkili olan *SYP*, *SYT1*, *STX1A*, *VAMP2* genleridir. SNARE sistemi proteinleri pre ve post sinaptik eksositozda görev almaktadır.^{13,19} Yapılan çalışmalar, henüz DEHB patofizyolojisindeki yerini net olarak ortaya koyamasa da umut vaatmektedir.

Bu bölümde bahsedilen genlerin özellikleri ve DEHB ile ilişkileri Tablo 2'de ayrıntılı olarak görülmektedir. Bu aday genlere ek olarak, son yıllarda, şizofreni gibi karmaşık sendromların patofizyolojisini aydınlatmak için kullanılan mikroRNA analizleri DEHB'li bireylerde de çalışmaya başlanmıştır. 2013 yılında DEHB ve madde kullanımı olan bireylerle yapılan bir çalışmada, miR-183-96-182 ile DEHB yatkınlığı arasında ilişki saptanmıştır.³³ Aday genlerle ilgili çalışmaların yoğunlaşmaya başladığı diğer bir alan da DEHB'de kadın-erkek arasındaki oran farkının genetik temeli ve sadece çocukluk ça-

TABLO 2: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda etkili olduğu düşünülen aday genler.

Gen Sembolü	Lokasyonu	Gen Adı/Bilinen İşlevi	DEHB ile ilişkisine dair hipotez ve kanıtlar
Dopaminerjik sistem			
DRD1	5q34-q35	Dopamin reseptör D1	
DRD2	11q22-q23	Dopamin reseptör D2	
DRD3	3q13,3	Dopamin reseptör D3	
DRD4	11p15,5	Dopamin reseptör D4	Sözel bellek bozuklukları, dikkatsizlik, aşırı hareketlilik ^{69,71}
DRD5	4p16,1	Dopamin reseptör D5	Dikkatsizlik, yanıt verme süresi ile ilişkili sorunlar ^{7,73}
SLC6A2	16q12,2	Solute carrier family 6 (nörotransmitter taşıyıcısı), member 2	
SLC6A3 (DAT)	5p15,3	Solute carrier family 6 (nörotransmitter taşıyıcısı), member 3	inhibisyon sorunlar, seçici dikkate ilgili sorunlar, dikkatsizlik, aşırı hareketlilik ^{2,69,71,74}
SLC6A4 (SERT)	17q11,2	Solute carrier family 6 (nörotransmitter taşıyıcısı), member 4	Motivasyonel sorunlar ve huzur etilememesi ⁷⁵
SLC9A9	3q23-q24	Solute carrier family 9, subfamily A (NHE3, katyon proton antiporter 9), member 9	Dürtüsellik ⁷⁶
Serotonerjik sistem			
HTR1B	6q13-5-	Hidroksi triptamin (serotonin) reseptör 1B, G protein-kenetli	Dikkatsizlik, inhibisyon problemleri ^{77,78}
HTR2A	13q14-q21 5-	Hidroksi triptamin (serotonin) reseptör 2 A, G protein-kenetli	
HTR2C	Xq23 5-	Hidroksi triptamin (serotonin) reseptör 2C, G protein-kenetli	
Adrenerjik sistem			
ADRA2A	10q25,2	Adreno reseptör alfa 2 A	
ADRA2C	4p16,3	Adreno reseptör alfa 2C	
Kolinerjik sistem			
CHRNA4	20q13,33	Kolinerjik reseptör, nikotinik, alfa 4 (nöronal)	
CHRNA7	15q13,3	Kolinerjik reseptör, nikotinik, alfa 7 (nöronal)	Dikkatsizlik ⁷⁹
Diğer nörotransmitterler ve tirozin/triptolanla ilişkili genler			
DBH	9q34	Dopamin beta-hidroksilaz (dopamin beta-monooksijenaz)	
MAOA	Xp11,4-p11,3	Monooamin oksidaz A	
MAOB	Xp11,4-p11,3	Monooamin oksidaz B	
TPH1	11p15,3-p14	Triptolan hidroksilaz 1	
TPH2	12q15	Triptolan hidroksilaz 2	
TH	11p15,5	Tirozin hidroksilaz	
DDC	7p12,1	Doğa dekarboksilaz (aromatik L-amino asit dekarboksilaz)	
Nörogeleşim ve nöral plastisitede etkili olanlar			
BDNF	11p14,1	Brain-derived neurotrophic factor (Beyin kökenli nörotrofik faktör)	Öğrenme ve bellek sorunları, nöroadaptasyon sorunları ^{38,80}
SNARE sistemi ile ilişkili olanlar			
SNAP25	20p12-p11,2	Synaptosomal-associated protein, 25 kDa	Dürtüsellik ve dikkatsizlik ⁸¹
STX1A	7q11,2	Sintaksin 1A (beyin)	Pre ve postsinaptik ekzositoz sorunlarına bağlı olarak DEHB patofizyolojisinde rol aldığı düşünülmüyor ⁸²
SYT1	12q21,2	Sinaptotagmin I	Pre ve postsinaptik ekzositoz sorunlarına bağlı olarak DEHB patofizyolojisinde rol aldığı düşünülmüyor ⁸²
VAMP2	17p13,1	Vesicle-associated membrane protein 2 (sinaptobrevin 2)	Pre ve postsinaptik ekzositoz sorunlarına bağlı olarak DEHB patofizyolojisinde rol aldığı düşünülmüyor ⁸²
Diğer aday genler			
NOS1	12q24,22	Nitrik oksit sentetaz 1 (nöronal)	Nörodejenarasyona ilişkili olduğu düşünülmüyor, 1'de 102 ve 103
LPHN3	4q13,1	Latrofilin 3, hücre adezyonu ve sinyal transdüksiyonunda etkili (G proteini ile ilişkili)	Dikkatsizlik ⁸³
GIT1	17p11,2	G-protein-kenetli reseptör kinaz-ilişkili protein 1	Aşırı hareketlilik, öğrenme-bellek sorunları ⁸⁴
CNR1	6q14-15	Kannabinoid reseptör tip 1	Dürtüsellik, madde kullanımı ^{85,86}

DEHB: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu.

ğında DEHB belirtileri gösteren bireylerle erişkinlik döneminde belirtilerin devam ettiği bireyler arasındaki farklılıklardır. Cinsiyetler arasındaki farkla ilgili ortaya atılan ilk hipotez, kızlarda ve erkeklerde DEHB'ye yatkınlık oluşturan genlerin farklı olduğu yönündedir.^{34,35} Ancak, şu ana kadar yapılan çalışmalarda bu hipotezi destekleyecek herhangi bir kanıt ulaşılamamıştır.^{19,36} Erişkinlik dönemi DEHB belirtileri ile ilgili çalışmalar, özellikle dikkatsizlik belirtilerinin ön planda olduğu, komorbid hastalıkların sayısının fazla olduğu bireylerde DEHB'nin hayat boyu devam etme riskinin arttığını ortaya koymaktadır.³⁷ Çocukluk ve erişkinlik döneminde DEHB'ye yatkınlığı inceleyen çalışma sonuçlarına göre; *DDC*, *5HT2A*, *CNTFR* ve *SYT2* genlerinin hem çocukluk hem erişkinlik döneminde DEHB'ye yatkınlık oluşturduğu, *NTF3*, *NTRK2* ve *DRD1* genlerinin ise çocukluk dönemi DEHB'sine özgü olabileceği ortaya konmuştur.³⁸⁻⁴¹

GENOM BOYU İLİŞKİLENDİRME ÇALIŞMALARI

GWAS; genetik varyasyonları tanımlamak, bu varyasyonların hastalıkların etiyolojisi veya patofizyolojisindeki etkisini araştırmak amacıyla hasta ve kontrol gruplarının bütün genomlarının analiz edilmesini içeren çalışmalardır. DEHB alanındaki GWAS çalışmaları Tablo 3'te görülmektedir. GWAS çalışmaları milyonlarca tek nükleotid polimorfizm [single nucleotid polimorfizm (SNP)] incelenmesi ile gerçekleştirilir. Bir varyantın fenotiple ilişkilendirilebilmesi için $5 \cdot 10^{-8}$ p değerine ulaşması gerekmektedir.⁴²

GWAS çalışmaları pek çok farklı genle ilgili bilgi vermektedir. Ancak, aynı anda birkaç çalışmada DEHB ile ilişkisi kanıtlanmış gen sayısı azdır. Çalışmaların ortak sonuçları arasında daha önce bahsedilen *CDH13* geni ilk sırayı almaktadır. Hücre adezyonunda görevli olan ve nörogelişimsel süreçlerdeki önemi bilinen *CDH13* proteini geninin DEHB ile ilişkisi iki farklı GWAS çalışmasında anlamlı bulunmuş, ancak sonrasında yapılan bir meta-analiz çalışmasında bu ilişki gösterilememiştir.^{22,43,44}

GWAS çalışmalarının büyük çoğunluğu çocuk ve ergenlerde olmak üzere, ilk çalışmalardan biri Lesch ve ark. tarafından 2008 yılında yapılmıştır.²² Bu çalışmada ortaya konan en önemli sonuç, DEHB

li bireylerle madde kötüye kullanımı olanların genomları arasındaki anlamlı benzerliktir. Ayrıca bu çalışmanın sonuçları da aday gen çalışmalarına benzer şekilde hücre adezyon (*CDH13* ve *ASTN2* gibi) ve sinaptik plastisite regülasyonunda görevli moleküllerin (*CTNNA2* ve *KALRN*) DEHB ile ilişkisine dikkat çekmektedir. Aynı yıl, Lasky-Su ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada, 18 DEHB ilişkili semptom ve altı fenotip arasındaki ilişki araştırılmış, bu çalışmanın sonucunda da *CDH13*'e ait bir gende 2 SNP saptanmıştır (rs6565113, rs552655). Bu çalışmada, henüz DEHB semptomları ile ilişkisi net olarak anlaşılamamış olmasına rağmen, *GFO1* (glukoz-fruktoz oksidoredüktaz-bölgesi 1) geni ile ilgili SNP de bulunmuştur.²¹ 2010 yılında Mick ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise *SLC9A9* geni ile ilgili kanıtlara ulaşılmıştır.⁴³ Ek olarak, yakın dönemde yapılan iki çalışmada (biri beyaz ırk, diğeri Çinlilerde yapılmış) herhangi bir özel SNP saptanmasa da farklı biyolojik yollarla ilişkili olabilecek kopya sayısı varyantları [copy number variation (CNV)] belirlenmiştir.^{45,46} Ayrıca, Yang ve ark.nın çalışmasında, proteinkinaz genlerinden olan *PRKG1* ve *CAMK1D* ve integrin genlerinden olan *ITGAE* ve *ITGA11* genlerinin de DEHB ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmadaki önemli sonuçlardan biri de farklı bir etnik grupta (Çinlilerde) SNP heritabilitesinin 0,42, Avrupa DEHB örneklemeleri ile korelasyonunun ise 0,39 olarak tespit edilmiş olmasıdır.⁴⁶ Zayats ve ark.nın Norveç'te yaptıkları vaka-kontrol GWAS çalışmasında ise daha önce Lasky-Su ve ark.nın çalışmasında dikkat çekilen iki aday genle ilişkili (hücre-hücre iletişimi görevli olduğu düşünülen *SLC9A9* ve serotonin sentezinde görevli olan *TPH2*) SNP sinyali saptanmıştır.⁴⁷ Literatür tarandığında, erişkin DEHB'lilerde yapılan iki GWAS çalışmasına rastlanmıştır. Bu çalışmalardan ilki Ebejer ve ark.nın yaptığı ve yedinci kromozom üzerindeki rs2110267 bölgesi ile hiperaktivite-impulsivite belirtileri arasındaki ilişkiyi ortaya koydukları çalışmadır.⁴⁸ Diğeri ise Sánchez-Mora ve ark. tarafından yapılmış olup, *FBX033* geni ve DEHB yatkınlığı arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmadır (F Box protein ailesinden, protein-ubikuitin ligaz kompleksinde görevli

TABLO 3: Genom boyu ilişkilendirme çalışmaları.

	Çalışma dizaynı	Örneklem	İncelenen SNP sayısı	Rapor edilen genler, bölgeler ve olası ilişki
Lesch ve ark. (2008)	Vaka-kontrol	343 vaka, 304 kontrol	504.219	<i>GPC6, MOBP, C9orf98, ITGA11, ITGAE, ASTN2, MGC33657, CSMD2, AK094352, ATP2C2,</i>
Neale ve ark. (2008)	Aile tabanlı	958 üçlü grup	438.784	Anlamli bir sonuç rapor edilmemiş
Lasky-Su ve ark. (2008)	Aile tabanlı	958 üçlü grup	429.981	FLJ34870, HAS3, CLYBL
Mick ve ark. (2010)	Aile tabanlı	735 üçlü grup	835.136	<i>EMP2, C21orf34, CDC46, ATPBD4, BMPRTB, UGT1A9, LOC389365, SLC9A9, ELOVL6, LOC643308</i>
Neale ve ark. (2010)	Vaka-kontrol	1.150 vaka, 2.653 kontrol	1.033.244	Anlamli bir sonuç rapor edilmemiş
Neale ve ark. (2010)	Meta-analiz	2.064 üçlü grup, 896 vaka, 2.455 kontrol	1.206.462	<i>SHFM1, CHMP7, TNFRSF10D, TNFRSF10A, LOXL2, TCEB1</i>
Hirney ve ark. (2011)	Vaka-kontrol ve aile tabanlı	495 vaka, 1300 kontrol	487.484	<i>GRM5, BCL11A</i>
Stergiakouli ve ark. (2012)	Vaka-kontrol	799 vaka, 6.000 kontrol	502.702	Anlamli bir sonuç rapor edilmemiş
Yang ve ark. (2013)	Vaka-kontrol	1.040 vaka, 963 kontrol	656.051	Nöron projeksiyon morfogenezini ile ilgili genler (<i>ITGA1, GJA1</i>), nöron migrasyonu ile ilgili genler (<i>PRKG1, GJA1</i>), endositik vezikül membrani ile ilgili genler (<i>PICK1, CAMK2G</i>), sinaptik iletim ile ilgili genler (<i>PICK1, CAMK2G, SLC38A1, GRM7</i>)
Ebejer ve ark. (2013)	Erişkin ikiz çalışması	1.851 erişkin ikiz, 155 replikasyon grubu	592.392	7. kromozom üzerindeki rs2110267 bölgesi ile hiperaktivite-impulsivite belirtileri arasında ilişki saptanmış
Sanchez-Mora ve ark. (2015)	Erişkin DEHB, Vaka-kontrol	607 DEHB, 584 kontrol, anlamli bulunan sinyaller ikinci aşamada 2.104 DEHB ve 1901 kontrolde tekrar taranmış.	598.384	FBX033 (protein-ubikuitin ligaz kompleksinde görevli F-Box proteinlerinden birini kodlayan gen)
Zayats ve ark. (2015)	Vaka-kontrol	1.358 çocuk (478 DEHB'li, 880 kontrol)	598.384	<i>SLC9A9, TPH2</i>
Middeldorp ve ark. (2016)	Meta-analiz	17.666 çocuk	17.666 çocuk	<i>WASL, LMOD2, ASB15</i>

DEHB: Dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu; SNP: Tek nükleotid polimorfizmi.

bir proteini kodlayan gen).⁴⁹ Bu çalışmanın en ilginç tarafı ise bu genle ilişkili değişikliklerin yalnızca DEHB ile değil, otizmin farklı fenotipleriyle de ilişkili bulunmuş olmasıdır.⁵⁰ Ayrıca, bu genin lenfoblastik hücrelerdeki ekspresyonunun azalması, DEHB ve normal kişilerde frontal bölge gri cevher hacim azalmasıyla da ilişkili bulunmuştur.⁴⁹

Middeldorp ve ark. tarafından yapılan son meta-analiz çalışmasında ise 13 yaş altı 17.666 çocuğun verisi incelenmiş, SNP-tabanlı heritabilite oranları %5-34 olarak saptanmıştır. Bu meta-analizde, nöronal gelişimde etkili olduğu düşünülen *WASL*, *LMO2*, *ASB15* genlerinin DEHB ile ilişkisine de dikkat çekilmiştir.⁵¹ Yapılan GWAS çalışmalarının sonuçları umut vadetse de çalışmalarda DEHB'li birey sayısının yetersizliği ve DEHB ile ilişkili bulunan gen bölgelerinin ilişkisinin diğer çalışmalarda kanıtlanamaması en önemli kısıtlılıklar olarak karşımıza çıkmaktadır.⁵²

KOPYA SAYISI VARYANTI ÇALIŞMALARI

CNV insan genomunda sık karşılaşılan yapısal farklılıklardır. CNV'ler genellikle genler arası bölgelerde veya intronlarda görülmektedir. Genlerin kodlama alanlarında bulunan CNV'ler ise gen ekspresyonunda sorunlara neden olabilmektedir.⁵³ Az görülen varyantların DEHB'ye yakınlık oluşturma ihtimali, ilk olarak DEHB'li bireylerde DRD4 yedili tekrar allelinde (7R) çok fazla varyantın saptanmasıyla akla gelmiştir.⁵⁴ Bu varyantın, DEHB'li bireylerde şansla açıklanamayacak kadar sık olması ve başka örneklerde de sonuçları destekleyen kanıtlara ulaşılması hipotezi güçlendirmiştir.^{45,46,55-58}

2010 yılında Elia ve ark. tarafından yapılan çalışmada, DEHB'li bireylerde 222 farklı CNV saptanmıştır.⁵⁹ Bu CNV'lerle ilgili en ilginç sonuç ise otizm, şizofreni ve Tourette sendromuyla bağlantısı kanıtlanan genlerle büyük oranda ilişkili olmasıdır.⁵⁹ 2011 yılında Lesch ve ark. tarafından yapılan diğer bir CNV çalışmasında, ağır DEHB belirtileri olan çocuk ve ergenler çalışmaya dâhil edilmiş; dört delesyon, 13 duplikasyondan oluşan toplam 17 sendrom ilişkili CNV saptanmıştır.⁶⁰ Bu CNV'lerden ikisinin de novo mutasyon sonucunda oluştuğu, dokuzunun ebeveynlerden biri tarafından

aktarıldığı, ve bunlardan beşinde DEHB olmayan ebeveynlerden aktarıldığı gözlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada; nöropeptid Y (NPY) geni ile ilgili bir duplikasyon da saptanmış olup, bu duplikasyonun olduğu DEHB'li bireylerde NPY konsantrasyonlarının yüksek bulunması, NPY'nin DEHB gelişiminde etkili olabileceği yönünde yorumlanmıştır.⁶⁰ Lionel ve ark. tarafından 2011 yılında yapılan bir diğer CNV çalışmasında, dördü yeni olmak üzere 23 CNV saptanmıştır. Bu çalışmanın farklı yönü, aynı gen dizilimi kullanılarak yeni tanı otizm vakalarında yapılan CNV çalışması ile karşılaştırıldığında bu CNV'lerden büyük kısmının otizmlili bireylerde de görüldüğünün saptanmasıdır. Bu çalışma; DEHB, otizm ve diğer nöropsikiyatrik bozukluklarda ortak bir genetik yakınlık profili olduğu görüşünü desteklemektedir.⁶¹ 2012 yılında tüm genom analizi ile CNV çalışmaları yapılmış, metabotropik glutamat reseptör geni ile ilişkili duplikasyonların varlığı ve DEHB ile ilişkisi iki farklı kohortta birden anlamlı bulunmuştur.^{58,61} Aynı yıl yapılan bir diğer çalışmada ise Parkinson hastalığı ile ilişkili *PARK2* geni ve bu genle ilişkili CNV'lerin DEHB etiyolojisinde yer alabileceği belirlenmiştir.⁶² Ramos-Quiroga ve ark. tarafından, 2014 yılında erişkin DEHB'lilerde yapılan GWAS-CNV çalışması da çocuk ve ergen kohortundakine benzer genler üzerinde CNV sonuçları vermiştir.^{57,58}

Bu sonuçlara ek olarak, DEHB'deki bazı aday genler ve CNV sonuçlarının birbiriyle örtüştüğü çalışmalar da bulunmaktadır. Bu aday genler arasında katekolamin metabolizmasında etkili olan *COMT*, bir serotonin reseptörü olan *HTR1B* ve çeşitli nörogelişimsel süreçlerde yer alan *DISC1* geni sayılabilir.⁵⁷ Buna ek olarak monozigot ikiz çalışmalarından birinde de yüksek CNV oranı ve dikkat problemleri ilişkili bulunmuştur.⁶³ Ancak bu çalışmada saptanan iki de novo CNV'den biri dikkat problemleri olmayan bir pre-twinning ikiz çiftinde, diğeri ise dikkat problemleri olan bir post-twinning ikiz çiftinde saptanmıştır. Bu durum monozigot ikizlerin de genetik yapı olarak birbirinin aynı olmadığını, ayrıca bulunan de novo CNV'lerin dikkat problemleri için prediktör olamayacağını göstermiştir.⁶³ 2010 yılında yapılan bir meta-analizde poligenik risk skor analizleri kullanılarak az görülen CNV'lere sahip birey-

lerde DEHB yatkınlığının fazla olup olmadığı araştırılmış, bu kişilerdeki yatkınlığın kontrol grubundan farklı olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.⁴⁴ Bazı çalışmalarda da DEHB'li bireylerde CNV fazlalığı saptanmamış, ancak başka ilginç sonuçlara ulaşılmıştır. Bunlar arasında DEHB'li bireylerin %10'unda glutamat metabotropik genlerinden olan *GRM1, 5, 7, 8* genleri ve bunlarla ilişkili genler üzerindeki CNV'ler sayılabilmektedir.⁶⁴ Başka bir çalışmada, glutamat reseptör genleri ile ilişkili CNV'ler ve DEHB profilleri arasındaki ilişki tekrar ortaya konmuştur. Bu çalışmada DEHB'li çocuklarda *GRM1, 5* ve *8*'le ilgili CNV'ler ve düşük IQ puanları; *GRM5* ile de anksiyete belirtileri ilişkili bulunmuştur.⁶⁵ Ancak, *GRM7* ve klinik belirtiler arasında ilişki saptanmamıştır.

Birçok çalışmada da 15. kromozomla ilgili değişiklikler ve DEHB ile ilişkisi ele alınmıştır. Bunlardan bir kısmında DEHB'nin de içinde bulunduğu nörogelişimsel hastalıklarda 15q13.3 duplikasyonu belirlenmiştir.^{45,58,61} Yakın dönem bir çalışmada ise DEHB'li vakalarda 15q13 delesyonu saptanmıştır. Bu vakalarda bu bölgedeki delesyonun transkripsiyon faktörlerinden biri olan *KFL13* ve kolinerjik reseptörlerden biri olan *CHRNA7* genlerini etkilediği, bu genlerin de DEHB etiyolojisinde etkili olduğu düşünülen immün/inflamatuvar yanıt ve oksidatif stresle ilişkili olduğu bildirilmiştir.⁶⁶ 15q11-13 bölgesinde GABA reseptör A alt üniteleri ile ilişkili bir gen kümesi bulunmaktadır. Bu reseptörle ilişkili diğer gen kümelerinin ise 4p12, 5q34 ve 6q15 bölgelerinde olduğu saptanmıştır. Bir çalışmada aile bireylerinde otizm, DEHB, bipolar bozukluk, mental retardasyon ve öğrenme güçlüğü bulunan iki ailenin üyelerinde 4p13 ve 4p12 duplikasyonları saptanmıştır.⁶⁷ Bu bulgular DEHB'de GABAerjik sistemin etkili olduğu görüşünü destekler niteliktedir.

SONUÇ: POLİGENİK BİR BOZUKLUK OLARAK DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU

DEHB, yaygınlığı ve yaşam kalitesine olumsuz etkileri açısından oldukça önemli bir psikiyatrik bozukluktur. Yıllar süren araştırmalar, genlerin DEHB ve komorbid hastalıkların etiyolojisinde çok önemli bir rolü olduğunu ortaya koymuştur. Aile,

ikiz ve evlat edinme çalışmaları DEHB'nin %74'lük yüksek kalıtılabilirliğini kanıtlamış ve DEHB yatkınlık genlerinin araştırılması için yüksek bir motivasyon sağlamıştır. Ancak, maalesef ulaşılabilen sonuçlar DEHB genetiğini aydınlatmaktan çok uzaktadır. Özetle; GLS çalışmaları, riskli DNA varyantlarının DEHB genetiği üzerindeki etkisinin çok küçük olduğunu göstermektedir. GWAS analizleri küçük çapta etkiye sahip pek çok genetik varyantın poligenik kalıtım modeline uygun şekilde DEHB belirtilerini oluşturduğunu belirtmektedir. Buna göre SNP kalıtılabilirliği, 0.22 oranı ile ikiz çalışmalarında saptanan DEHB genetik geçişinin yalnızca üçte birini açıklayabilmektedir. CNS çalışmaları da benzer şekilde DEHB belirtilerinde etkili pek çok insersiyon ve delesyon tanımlamış, ancak bu etkenlerin DEHB genetiğinin ancak çok kısıtlı bir kısmını açıkladığını ortaya koymuştur.

Klinik olarak tanı konan, henüz biyolojik bir gösterge belirlenememiş hastalıklar grubunda yer alan DEHB için genetik çalışmaların önemi açıktır. Bu çalışmalar sayesinde, önümüzdeki yıllarda, hipertansiyon ve kolesterol seviyeleri gibi eşik değerlerin belirlenmesi, eşik altı bulguların gereksiz medikal tedaviden kurtarılması mümkün görünmektedir. Ancak, bunun gerçekleşebilmesi için genetik etkenlerin büyük örneklemelerde, epigenetik inceleme metotları ve uzunlamasına planlanmış çalışmalar eşliğinde, farklı ırk ve kültürlerde tekrarlanması gerekmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®). 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Pub; 2013. p.29-30.
2. Gallo EF, Posner J. Moving towards causality in attention-deficit hyperactivity disorder: overview of neural and genetic mechanisms. *Lancet* 2016;3(6):555-67.
3. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry* 2007;164(6):942-8.
4. Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics* 2012;9(3):490-9.
5. Simon V, Czobor P, Bálint S, Mészáros A, Bitter I. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2009;194(3):204-11.
6. Davies W. Sex differences in attention Deficit Hyperactivity Disorder: candidate genetic and endocrine mechanisms. *Front Neuroendocrinol* 2014;35(3):331-46.
7. Daley D, Jones K, Hutchings J, Thompson M. Attention deficit hyperactivity disorder in pre-school children: current findings, recommended interventions and future directions. *Child Care Health Dev* 2009;35(6):754-66.
8. Spencer TJ, Biederman J, Mick E. Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *J Pediatr Psychol* 2007;32(6):631-42.
9. Geissler J, Lesch KP. A lifetime of attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnostic challenges, treatment and neurobiological mechanisms. *Expert Rev Neurother* 2011;11(10):1467-84.
10. Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K. What have we learnt about the causes of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry* 2013;54(1):3-16.
11. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57(11):1313-23.
12. Wood AC, Neale MC. Twin studies and their implications for molecular genetic studies: endophenotypes integrate quantitative and molecular genetics in ADHD research. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49(9):874-83.
13. Hawi Z, Cummins TD, Tong J, Johnson B, Lau R, Samarrai W, et al. The molecular genetic architecture of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 2015;20(3):289-97.
14. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet* 2009;126(1):51-90.
15. Ogdie MN, Macphie IL, Minassian SL, Yang M, Fisher SE, Francks C, et al. A genome-wide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in an extended sample: suggestive linkage on 17p11. *Am J Hum Genet* 2003;72(5):1268-79.
16. Smalley SL, Kustanovich V, Minassian SL, Stone JL, Ogdie MN, McGough JJ, et al. Genetic linkage of attention-deficit/hyperactivity disorder on chromosome 16p13, in a region implicated in autism. *Am J Hum Genet* 2002;71(4):959-63.
17. Arcos-Burgos M, Muenke M. Toward a better understanding of ADHD: LPHN3 gene variants and the susceptibility to develop ADHD. *Atten Defic Hyperact Disord* 2010;2(3):139-47.
18. Gallo EF, Posner J. Moving towards causality in attention-deficit hyperactivity disorder: overview of neural and genetic mechanisms. *Lancet Psychiatry* 2016;3(6):555-67.
19. Li Z, Chang SH, Zhang LY, Gao L, Wang J. Molecular genetic studies of ADHD and its candidate genes: a review. *Psychiatry Res* 2014;219(1):10-24.
20. Mavroconstanti T, Johansson S, Winge I, Knappskog PM, Haavik J. Functional properties of rare missense variants of human CDH13 found in adult attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) patients. *PLoS One* 2013;8(8):e71445.
21. Lasky-Su J, Neale BM, Franke B, Anney RJ, Zhou K, Maller JB, et al. Genome-wide association scan of quantitative traits for attention deficit hyperactivity disorder identifies novel associations and confirms candidate gene associations. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008;147B(8):1345-54.
22. Lesch KP, Timmesfeld N, Renner TJ, Halperin R, Röser C, Nguyen TT, et al. Molecular genetics of adult ADHD: converging evidence from genome-wide association and extended pedigree linkage studies. *J Neural Transm (Vienna)* 2008;115(11):1573-85.
23. Neale BM, Medland S, Ripke S, Anney RJ, Asherson P, Buitelaar J, et al. Case-control genome-wide association study of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49(9):906-20.
24. Arias-Vásquez A, Altink ME, Rommelse NN, Slaats-Willemsse DI, Buschgens CJ, Fliers EA, et al. CDH13 is associated with working memory performance in attention deficit/hyperactivity disorder. *Genes Brain Behav* 2011;10(8):844-51.
25. Salatino-Oliveira A, Genro JP, Polanczyk G, Zeni C, Schmitz M, Kieling C, et al. Cadherin-13 gene is associated with hyperactive/impulsive symptoms in attention/deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2015;168B(3):162-9.
26. Kalsi G, Whiting P, Bourdelles BL, Callen D, Barnard EA, Gurling H. Localization of the human NMDAR2D receptor subunit gene (GRIN2D) to 19q13.1-qter, the NMDAR2A subunit gene to 16p13.2 (GRIN2A), and the NMDAR2C subunit gene (GRIN2C) to 17q24-q25 using somatic cell hybrid and radiation hybrid mapping panels. *Genomics* 1998;47(3):423-5.
27. Adams J, Crosbie J, Wigg K, Ickowicz A, Pathare T, Roberts W, et al. Glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 2A (GRIN2A) gene as a positional candidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in the 16p13 region. *Mol Psychiatry* 2004;9(5):494-9.
28. Nyman ES, Ogdie MN, Loukola A, Varilo T, Taanila A, Hurtig T, et al. ADHD candidate gene study in a population-based birth cohort: association with DBH and DRD2. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(12):1614-21.
29. Park S, Jung SW, Kim BN, Cho SC, Shin MS, Kim JW, et al. Association between the GRM7 rs3792452 polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder in a Korean sample. *Behav Brain Funct* 2013;9(1):1.
30. Turic D, Langley K, Mills S, Stephens M, Lawson D, Govan C, et al. Follow-up of genetic linkage findings on chromosome 16p13: evidence of association of N-methyl-D aspartate glutamate receptor 2A gene polymorphism with ADHD. *Mol Psychiatry* 2004;9(2):169-73.
31. Zhang L, Chang S, Li Z, Zhang K, Du Y, Ott J, et al. ADHDgene: a genetic database for attention deficit hyperactivity disorder. *Nucleic Acids Res* 2012;40(Database Issue):D1003-9.
32. Autry AE, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Rev* 2012;64(2):238-58.
33. Sánchez-Mora C, Ramos-Quiroga JA, Garcia-Martínez I, Fernández-Castillo N, Bosch R, Richarte V, et al. Evaluation of single nucleotide polymorphisms in the miR-183-96-182 cluster in adulthood attention-deficit and hyperactivity disorder (ADHD) and substance use disorders (SUDs). *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23(11):1463-73.
34. Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC, Bober M, Cadogen E. Gender effects on attention-deficit/hyperactivity disorder in adults, revisited. *Biol Psychiatry* 2004;55(7):692-700.
35. Cuffe SP, Moore CG, McKeown RE. Prevalence and correlates of ADHD symptoms in the national health interview survey. *J Atten Disord* 2005;9(2):392-401.

36. Stergiakouli E, Thapar A. Fitting the pieces together: current research on the genetic basis of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010;6: 551-60.
37. Haavik J, Halmøy A, Lundervold AJ, Fasmer OB. Clinical assessment and diagnosis of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Rev Neurother* 2010;10(10): 1569-80.
38. Ribasés M, Ramos-Quiroga JA, Hervás A, Bosch R, Bielsa A, Gastaminza X, et al. Exploration of 19 serotonergic candidate genes in adults and children with attention-deficit/hyperactivity disorder identifies association for 5HT2A, DDC and MAOB. *Mol Psychiatry* 2009;14(1):71-85.
39. Ribasés M, Hervás A, Ramos-Quiroga JA, Bosch R, Bielsa A, Gastaminza X, et al. Association study of 10 genes encoding neurotrophic factors and their receptors in adult and child attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2008;63(10):935-45.
40. Sánchez-Mora C, Cormand B, Ramos-Quiroga JA, Hervás A, Bosch R, Palomar G, et al. Evaluation of common variants in 16 genes involved in the regulation of neurotransmitter release in ADHD. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23(6):426-35.
41. Ribasés M, Ramos-Quiroga JA, Hervás A, Sánchez-Mora C, Bosch R, Bielsa A, et al. Candidate system analysis in ADHD: evaluation of nine genes involved in dopaminergic neurotransmission identifies association with DRD1. *World J Biol Psychiatry* 2012;13(4): 281-92.
42. Psychiatric GWAS Consortium Coordinating Committee. Genomewide association studies: history, rationale, and prospects for psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 2009;166(5):540-56.
43. Mick E, Todorov A, Smalley S, Hu X, Loo S, Todd RD, et al. Family-based genome-wide association scan of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49(9):898-905.e3.
44. Neale BM, Medland SE, Ripke S, Asherson P, Franke B, Lesch KP, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49(9):884-97.
45. Stergiakouli E, Hamshere M, Holmans P, Langley K, Zaharieva I, Hawi Z, et al. Investigating the contribution of common genetic variants to the risk and pathogenesis of ADHD. *Am J Psychiatry* 2012;169(2):186-94.
46. Yang L, Neale BM, Liu L, Lee SH, Wray NR, Ji N, et al. Polygenic transmission and complex neuro developmental network for attention deficit hyperactivity disorder: genome-wide association study of both common and rare variants. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2013;162B(5):419-30.
47. Zayats T, Athanasiu L, Sonderby I, Djurovic S, Westlye LT, Tamnes CK, et al. Genome-wide analysis of attention deficit hyperactivity disorder in Norway. *PLoS One* 2015;10(4): e0122501.
48. Ebejer JL, Duffy DL, van der Werf J, Wright MJ, Montgomery G, Gillespie NA, et al. Genome-wide association study of inattention and hyperactivity-impulsivity measured as quantitative traits. *Twin Res Hum Genet* 2013;16(02):560-74.
49. Sánchez-Mora C, Ramos-Quiroga JA, Bosch R, Corrales M, Garcia-Martínez I, Nogueira M, et al. Case-control genome-wide association study of persistent attention-deficit hyperactivity disorder identifies FBXO33 as a novel susceptibility gene for the disorder. *Neuropsychopharmacology* 2015;40(4):915-26.
50. de Bruijn DR, van Dijk AH, Pfundt R, Hoischen A, Merkx GF, Gradek GA, et al. Severe progressive autism associated with two de novo changes: A 2.6-Mb 2q31.1 deletion and a balanced t(14;21)(q21.1; p11.2) translocation with long-range epigenetic silencing of LRFN5 expression. *Mol Syndromol* 2010;1(1):46-57.
51. Middeldorp CM, Hammerschlag AR, Ouwens KG, Groen-Blokhuis MM, Pourcain BS, Greven CU, et al. A genome-wide association meta-analysis of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in population-based pediatric cohorts. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016;55(10):896-905.e6.
52. Fliers EA, Vasquez AA, Poelmans G, Rommelse N, Altink M, Buschgens C, et al. Genome-wide association study of motor coordination problems in ADHD identifies genes for brain and muscle function. *World J Biol Psychiatry* 2012;13(3):211-22.
53. Conrad DF, Pinto D, Redon R, Feuk L, Gokcumen O, Zhang Y, et al. Origins and functional impact of copy number variation in the human genome. *Nature* 2010;464(7289):704-12.
54. Grady DL, Chi HC, Ding YC, Smith M, Wang E, Schuck S, et al. High prevalence of rare dopamine receptor D4 alleles in children diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 2003;8(5):536-45.
55. Ding YC, Chi HC, Grady DL, Morishima A, Kidd JR, Kidd KK, et al. Evidence of positive selection acting at the human dopamine receptor D4 gene locus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99(1):309-14.
56. Williams NM, Franke B, Mick E, Anney RJ, Freitag CM, Gill M, et al. 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.
57. Ramos-Quiroga JA, Sánchez-Mora C, Casas M, Garcia-Martínez I, Bosch R, Nogueira M, et al. Genome-wide copy number variation analysis in adult attention-deficit and hyperactivity disorder. *J Psychiatr Res* 2014;49:60-7.
58. Williams NM, Franke B, Mick E, Anney RJ, Freitag CM, Gill M, et al. 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.
59. Elia J, Gai X, Xie HM, Perin JC, Geiger E, Glessner JT, et al. Rare structural variants found in attention-deficit hyperactivity disorder are preferentially associated with neurodevelopmental genes. *Mol Psychiatry* 2010;15(6): 637-46.
60. Lesch KP, Selch S, Renner TJ, Jacob C, Nguyen TT, Hahn T, et al. Genome-wide copy number variation analysis in attention-deficit/hyperactivity disorder: association with neuropeptide Y gene dosage in an extended pedigree. *Mol Psychiatry* 2011;16(5):491-503.
61. Lionel AC, Crosbie J, Barbosa N, Goodale T, Thiruvahindrapuram B, Rickaby J, et al. Rare copy number variation discovery and cross-disorder comparisons identify risk genes for ADHD. *Sci Transl Med* 2011;3(95): 95ra75.
62. Jarick I, Volckmar AL, Pütter C, Pechlivanis S, Nguyen TT, Dauvermann MR, et al. Genome-wide analysis of rare copy number variations reveals PARK2 as a candidate gene for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 2014;19(1):115-21.
63. Ehli EA, Abdellaoui A, Hu Y, Hottenga JJ, Kattenberg M, van Beijsterveldt T, et al. De novo and inherited CNVs in MZ twin pairs selected for discordance and concordance on Attention Problems. *Eur J Hum Genet* 2012;20(10): 1037-43.
64. Elia J, Glessner JT, Wang K, Takahashi N, Shtir CJ, Hadley D, et al. Genome-wide copy number variation study associates metabotropic glutamate receptor gene networks with attention deficit hyperactivity disorder. *Nat Genet* 2012;44(1):78-84.
65. Akutagava-Martins GC, Salatino-Oliveira A, Genro JP, Contini V, Polanczyk G, Zeni C, et al. Glutamatergic copy number variants and their role in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2014;165(6):502-9.
66. Valbonesi S, Magri C, Traversa M, Faraone SV, Cattaneo A, Milanese E, et al. Copy number variants in attention-deficit hyperactive disorder: identification of the 15q13 deletion and its functional role. *Psychiatr Genet* 2015;25(2): 59-70.

67. Polan MB, Pastore MT, Steingass K, Hashimoto S, Thrush DL, Pyatt R, et al. Neurodevelopmental disorders among individuals with duplication of 4p13 to 4p12 containing a GABAA receptor subunit gene cluster. *Eur J Hum Genet* 2014;22(1):105-9.
68. Hebebrand J, Dempfle A, Saar K, Thiele H, Herpertz-Dahlmann B, Linder M, et al. A genome-wide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in 155 German sib-pairs. *Mol Psychiatry* 2006;11(2):196-205.
69. Boonstra AM, Kooij JJ, Buitelaar JK, Oosterlaan J, Sergeant JA, Heister JG, et al. An exploratory study of the relationship between four candidate genes and neurocognitive performance in adult ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008;147(3):397-402.
70. Kieling C, Roman T, Doyle AE, Hutz MH, Rohde LA. Association between DRD4 gene and performance of children with ADHD in a test of sustained attention. *Biol Psychiatry* 2006;60(10):1163-5.
71. Bidwell LC, Willcutt EG, McQueen MB, DeFries JC, Olson RK, Smith SD, et al. A family based association study of DRD4, DAT1, and 5HTT and continuous traits of attention-deficit hyperactivity disorder. *Behav Genet* 2011;41(1):165-74.
72. Lowe N, Kirley A, Hawi Z, Sham P, Wickham H, Kratochvil CJ, et al. Joint analysis of the DRD5 marker concludes association with attention-deficit/hyperactivity disorder confined to the predominantly inattentive and combined subtypes. *Am J Hum Genet* 2004;74(2):348-56.
73. Manor I, Corbex M, Eisenberg J, Gritsenko I, Bachner-Melman R, Tyano S, et al. Association of the dopamine D5 receptor with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and scores on a continuous performance test (TOVA). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004;127B(1):73-7.
74. Colzato LS, van den Wildenberg WP, Van der Does AJ, Hommel B. Genetic markers of striatal dopamine predict individual differences in dysfunctional, but not functional impulsivity. *Neuroscience* 2010;170(3):782-8.
75. Sonuga-Barke EJ, Kumsta R, Schlotz W, Lasky-Su J, Marco R, Miranda A, et al. A functional variant of the serotonin transporter gene (SLC6A4) moderates impulsive choice in attention-deficit/hyperactivity disorder boys and siblings. *Biol Psychiatry* 2011;70(3):230-6.
76. Markunas CA, Quinn KS, Collins AL, Garrett ME, Lachiewicz AM, Sommer JL, et al. Genetic variants in SLC9A9 are associated with measures of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in families. *Psychiatr Genet* 2010;20(2):73-81.
77. Smoller JW, Biederman J, Arbeitman L, Doyle AE, Fagerness J, Perlis RH, et al. Association between the 5HT1B receptor gene (HTR1B) and the inattentive subtype of ADHD. *Biol Psychiatry* 2006;59(5):460-7.
78. van Rooij D, Hoekstra PJ, Mennes M, von Rhein D, Thissen AJ, Heslenfeld D, et al. Distinguishing adolescents with ADHD from their unaffected siblings and healthy comparison subjects by neural activation patterns during response inhibition. *Am J Psychiatry* 2015;172(7):674-83.
79. Young JW, Crawford N, Kelly JS, Kerr LE, Marston HM, Spratt C, et al. Impaired attention is central to the cognitive deficits observed in alpha 7 deficient mice. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007;17(2):145-55.
80. Aureli A, Del Beato T, Sebastiani P, Marimpietri A, Melillo CV, Sechi E, et al. Attention-deficit hyperactivity disorder and intellectual disability: a study of association with brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010;23(3):873-80.
81. Bruno KJ, Freet CS, Twining RC, Egami K, Grigson PS, Hess EJ. Abnormal latent inhibition and impulsivity in coloboma mice, a model of ADHD. *Neurobiol Dis* 2007;25(1):206-16.
82. Kennedy MJ, Ehlers MD. Mechanisms and function of dendritic exocytosis. *Neuron* 2011;69(5):856-75.
83. Fallgatter AJ, Ehlis AC, Dresler T, Reif A, Jacob CP, Arcos-Burgos M, et al. Influence of a latrophilin 3 (LPHN3) risk haplotype on event-related potential measures of cognitive response control in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23(6):458-68.
84. Won H, Mah W, Kim E, Kim JW, Hahn EK, Kim MH, et al. GIT1 is associated with ADHD in humans and ADHD-like behaviors in mice. *Nat Med* 2011;17(5):566-72.
85. Ehlers CL, Slutske WS, Lind PA, Wilhelmsen KC. Association between single nucleotide polymorphisms in the cannabinoid receptor gene (CNR1) and impulsivity in southwest California Indians. *Twin Res Hum Genet* 2007;10(06):805-11.
86. López-Moreno JA, Echeverry-Alzate V, Bühler KM. The genetic basis of the endocannabinoid system and drug addiction in humans. *J Psychopharmacol* 2012;26(1):133-43.