O Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) e a Genética

Philip Asherson, PhD

Kings College London, Reino Unido

Novembro 2010

Introdução

O transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH) é um transtorno comum que se manifesta na infância e, muitas vezes, persiste na idade adulta. Ele está associado ao desenvolvimento de déficits funcionais e cognitivos e outros transtornos. Trata-se de um transtorno que se manifesta em diversos membros de uma mesma família. Muitos estudos realizados com gêmeos mostram sua alta hereditariedade, indicando a predominância de influências genéticas na etiologia do transtorno. Embora esses estudos não excluam a importância dos fatores ambientais, eles sugerem que, na maioria dos casos, eles interagem com fatores genéticos. Entretanto, em certos casos, fatores ambientais excepcionais, como privações severas no início da vida,[1] ou fatores de risco genéticos excepcionais, tais como raras variações do número de cópias de certos genes,[2] podem exercer efeitos importantes sobre os riscos de TDAH. Pouco se conhece a respeito da natureza das influências genéticas sobre esse transtorno, embora se acredite que ele seja principalmente o resultado de efeitos aditivos e interativos de variações genéticas comuns.

Do que se trata

Os estudos genéticos sobre o TDAH são relevantes em dois aspectos. Em primeiro lugar, os estudos de genética quantitativa possibilitam avaliar a extensão das influências genéticas sobre o TDAH e em que medida essas influências genéticas são compartilhadas com deficiências cognitivas e déficits das funções cerebrais associados ao TDAH e outros transtornos e características. Em segundo lugar, os estudos genéticos moleculares permitem identificar os fatores de risco específicos envolvidos, possibilitando uma compreensão detalhada dos mecanismos neurobiológicos e moleculares envolvidos.

Questões-chave de pesquisa

Quais são as influências genéticas sobre o TDAH e os mecanismos mediadores dos efeitos genéticos sobre o comportamento? Como é que os fatores genéticos e ambientais interagem na etiologia do TDAH e nas características comportamentais e cognitivas associadas?

Resultados de estudos recentes

Os estudos sobre gêmeos e famílias descrevem um transtorno que tende a se repetir dentro da família, com um risco de transmissão para parentes de primeiro grau da ordem de cinco a dez vezes aquele da população em geral.[3,4] A proporção da variância fenotípica explicada por fatores genéticos (hereditariedade) está, na média, em torno de 76%.[5] A análise de amostras de gêmeos e de probandos com TDAH sugere que a genética influencia os níveis de TDAH na população e que esse transtorno é mais bem observado como uma expressão extrema de um ou mais traços distribuídos de forma contínua.[3] Os dois tipos de sintomas do TDAH – desatenção e hiperatividade-impulsividade – compartilham a maioria de suas influências genéticas, mas não todas, sugerindo que processos genéticos e neurobiológicos, únicos e compartilhados estão envolvidos.[6] Outros estudos examinaram em que medida as influências genéticas são compartilhadas entre o TDAH e os transtornos e características associadas. Eles descobriram que o TDAH, e em particular os sintomas da desatenção, compartilham influências genéticas com a dislexia;[7] os sintomas de hiperatividade-impulsividade, com problemas de oposição;[8] e o TDAH com sintomas de transtornos do espectro autista.[9] Acredita-se que são efeitos pleiotrópicos de certos genes que se manifestam em diversos transtornos clínicos.

Mais recentemente, a sobreposição de efeitos familiares sobre o TDAH e déficits de desempenho cognitivo permitiu identificar dois fatores familiares de ordem cognitivo.[10] O fator principal,

representando 85% da variância familiar do TDAH, engloba todas as influências familiares sobre o tempo de reação médio e sua variabilidade numa tarefa de medição do tempo de reação; o segundo fator, representando 12,5% da variância familiar do transtorno, engloba todas as influências familiares sobre erros de omissão e sobre 60% dos erros de comissão numa tarefa go/no-go. Além disso, os fatores cognitivos se mostraram independentes dos efeitos genéticos comuns ao TDAH e ao QI.[11] Portanto, esses dois fatores ligados ao desempenho cognitivo parecem reunir a maioria das influências familiares sobre o TDAH e resultar principalmente de fatores genéticos. Assim, são necessárias outras pesquisas com o objetivo de identificar os fatores genéticos que estão por trás desses dois fatores familiares cognitivos, bem como os processos neurobiológicos envolvidos. Da mesma forma, é preciso esclarecer se esses fatores cognitivos intermediam os efeitos genéticos sobre o comportamento ou se constituem efeitos pleiotrópicos.

Os estudos de genética molecular do TDAH começaram em meados dos anos 1990 com as pesquisas sobre associação de genes candidatos, as duas primeiras associações encontradas sendo entre variações genéticas no gene receptor de dopamina D4 (DRD4) e no gene transportador de dopamina DAT1. Mais tarde, foi relatada uma associação entre o transtorno e um marcador microssatélite situado perto do gene receptor de dopamina D5 (DRD5). Desde então, muitos estudos de replicação foram realizados, com poucas replicações independentes. Contudo, uma meta-análise dos dados disponíveis sustenta fortemente a hipótese de uma associação entre o transtorno e os genes DRD4 e DRD5, associação que, no estudo de Li e colegas,[12] atinge níveis de significância (estatística) na escala do genoma inteiro.

Os resultados relativos à associação com o gene DAT1 se mostraram muito menos consistentes, com pouca evidência de uma associação entre esse gene e o transtorno,[12] apesar de existirem várias fontes potenciais de heterogeneidade que poderiam explicar o fato, entre as quais uma associação específica com o TDAH sem comorbidade com transtorno de comportamento,[13] uma associação com haplotipos específicos (sequências de ADN correlatas com uma variação genética correspondente),[14,15] e a interação com medições ambientais como o tabagismo da mãe durante a gravidez.[16-18] Essas descobertas de genes candidatos são importantes porque elas constituem a primeira prova direta que os genes regulando a neurotransmissão, especialmente a regulação da dopamina, estão diretamente envolvidos no risco de TDAH. Elas confirmam também as hipóteses feitas a priori com base nos efeitos imediatos e marcados dos estimulantes sobre os sintomas do TDAH, atribuídos ao efeito dos estimulantes sobre a disponibilidade de dopamina nas sinapses

neuronais.

Muitos estudos foram realizados sobre outros genes candidatos, concentrados principalmente nos sistemas dopamina, serotonina e noradrenalina. Gizer e colegas[19] publicaram recentemente uma revisão meta-analítica relatando uma associação significativa entre o TDAH e diversos genes (DRD4, DAT1, DRD5, DBH, ADRA2A, 5HTT, TPH2, MAOA, e SNAP25). Pesquisas anteriores tinham avaliado o impacto global das descobertas genéticas mais replicadas e descoberto que cerca de 3,3% da variância do transtorno eram explicados pelos efeitos aditivos desses genes, representando somente 4,3% da hereditariedade do TDAH, estimada em 76%.[20] Fica, portanto, bem claro que são necessárias mais pesquisas para explicar as outras influências genéticas sobre o TDAH.

Outros estudos tiraram proveito da técnica SNP-array (polimorfismos de nucleotídeo simples – PNS) que permite a genotipagem de marcadores genéticos informativos no genoma humano inteiro. Os PNS podem explicar 80% das variações genéticas comuns ou mais, conforme a densidade dos SNP-arrays. Para o TDAH, estudos de associação que englobam todo o genoma, chamados GWAS (Genome-Wide Association Studies) ainda devem estabelecer associações inéditas e confirmá-las, uma vez que nenhum PNS ainda alcançou níveis de significância em todo o genoma. O problema é que os níveis de significância tradicionais de 0,05 a 0,001 poderiam ser encontrados por acaso analisando PNS em todo genoma, devido ao grande número de haplotipos independentes (sequências de ADN correlatas com uma variação genética correspondente) dentro do genoma. Por isso, recomenda-se níveis de significância mais altos, da ordem de 5×10^{-8}, para compensar a baixa probabilidade de associação com o transtorno.[21] Isso significa que, para os transtornos complexos mais frequentes, são necessárias 12.000 amostras ou mais para identificar de forma confiável alguns PNS associados ao transtorno, visto que, em quase todos os casos, foram identificados somente riscos genéticos baixos para alelos associados a um risco específico, com razões da ordem de 1,1 a 1,4 ou menos. O primeiro estudo de associação em escala genômica (GWAS) com o TDAH examinou 438.784 PNS em 958 trios de parentes probandos com TDAH (todos os tipos confundidos). Não foi identificado nenhum gene com efeito moderado a importante,[22] e nenhum resultado alcançou níveis de significância em escala genômica. Contudo, no estudo de um conjunto de 51 genes candidatos, apareceu uma associação significativa entre o transtorno e o grupo de PNS selecionados, envolvendo principalmente genes neurotransmissores de dopamina, noradrenalina e serotonina. Mais tarde, resultados similares foram relatados num estudo que combinou dados de GWAS provenientes de vários estudos.

O gene caderina (CDH13) apresenta um interesse especial, uma vez que foi associado ao TDAH em vários estudos GWAS e se encontra na única região que atingiu uma significância estatística em escala genômica numa meta-análise de estudos de associação relativos ao TDAH.[23-25] Essa descoberta e outras indicações de estudos de associação com todo o genoma indicam que genes envolvidos na divisão celular, na adesão celular, na migração neuronal e na plasticidade neuronal poderiam também aumentar o risco de TDAH.[26]

Globalmente, há ainda um longo caminho a percorrer para delimitar os fatores genéticos específicos que expliquem a forte hereditariedade do TDAH. Contudo, trata-se de um fenômeno comum em pesquisas sobre transtornos comuns, e várias explicações potenciais foram propostas para o que é chamado de “matéria escura” da hereditariedade. Entre elas, a participação de muitos genes com pequeno efeito, uma heterogeneidade genética com um risco provocado por muitos genes diferentes e variações dentro de cada gene, interações de ordem superior entre genes e ambiente, e uma heterogeneidade etiológica. Além disso, ainda não estamos compreendendo a contribuição para o TDAH de variações raras do número de cópias de certos genes ou outros tipos de variação genética rara, embora dados recentes sugerirem que, em alguns casos, essas variações poderiam ser a causa principal do transtorno.[2]

Finalmente, a maioria das pesquisas genéticas se concentrou na identificação de fenótipos intermediários e nas medições das funções neurobiológicas que mediam os efeitos genéticos sobre o TDAH e podem estar mais próximas da função dos genes. Por exemplo, existem evidências de alguns estudos de IRM funcional mostrando que variações genéticas específicas teriam efeitos mais importantes.[27,28] Como é também o caso para variáveis cognitivas que compartilham influências genéticas com o TDAH, seria possível identificar variações genéticas associadas ao TDAH fazendo pesquisas genéticas sobre os fenótipos intermediários. Como mencionado acima, dois fatores cognitivos familiares parecem reunir as influências genéticas sobre o TDAH (baixo desempenho com tempo de reação lento e variável e um aumento dos erros de omissão e de comissão em tarefas cognitivas),[10] de modo que seria muito útil focar os fenótipos intermediários sobre os processos que estão por trás dessas deficiências de desempenho cognitivo no TDAH.

Vale a pena notar que a associação genética mais replicada com medições de desempenho cognitivo é uma associação inversa entre a função cognitiva e o alelo do gene DRD4 associado ao risco de TDAH. Nas crianças com TDAH, a presença do alelo de 7-repetições de DRD4, com alto risco de TDAH, está associada a uma deficiência cognitiva menor que aquelas com alelos não

associados ao risco.[29] Essa descoberta inesperada foi também feita com o gene ZNF804A em esquizofrênicos,[30] o que deixa pensar que se trataria de um resultado comum em transtornos neuropsiquiátricos. Esses resultados sugerem que o desempenho cognitivo poderia indicar a existência de fontes importantes de heterogeneidade, o grupo com menor deficiência no plano cognitivo indicando uma discreta patogênese molecular.

Lacunas da pesquisa

São necessárias mais pesquisas para identificar as variações genéticas raras e comuns que explicam a hereditariedade do TDAH; elas terão que utilizar um grande número de amostras e as futuras tecnologias de sequenciamento do genoma inteiro. A pesquisa neurobiológica deve se concentrar em medições geneticamente correlatas com o TDAH e utilizar dados relativos à associação genética para determinar a natureza dos processos cognitivos, neuronais e celulares que causam os riscos genéticos para o comportamento. Os estudos genéticos sobre o TDAH em adultos estão apenas começando, mas presume-se que alguns fatores genéticos exercem uma influência sobre o risco de persistência e de remissão do transtorno durante o período de transição da infância para a idade adulta. Finalmente, outros estudos devem ser feitos para identificar os riscos ambientais que colaboram de forma aditiva ou interativa com os riscos genéticos para o TDAH.

Conclusões

O TDAH é um transtorno altamente hereditário que se manifesta na infância e, muitas vezes, persiste na idade adulta. Os estudos genéticos quantitativos ajudam a entender as ligações etiológicas entre o TDAH e outros transtornos e características concomitantes, bem como os processos cognitivos que mediam os efeitos genéticos sobre o comportamento. Pesquisas complementares devem ser realizadas com o objetivo de entender os processos que estão por trás dos déficits cognitivos associados ao TDAH, déficits relativos ao tempo de reação e aos erros de omissão e de comissão. Os genes do sistema dopamina, em particular os genes DRD4 e DRD5, foram implicados na etiologia do TDAH, e estudos de associação em escala genômica mostraram que outros genes regulando a neurotransmissão e o neurodesenvolvimento estão envolvidos, tais como SNAP-25 e CDH13. Estudos recentes identificaram raras variações do número de cópias de certos genes como principal risco para o TDAH, mas elas parecem afetar somente alguns casos. Mais estudos são necessários para explicar os mecanismos ligados à hereditariedade do TDAH, a qual ainda precisa ser explicada pelas variações genéticas até agora associadas ao transtorno.

Implicações

Os estudos realizados sobre famílias, gêmeos e adoções influenciaram muito a nossa maneira de enxergar o TDAH e, em consequência, a tomada de decisões clínicas. Sabemos que esse transtorno é, em grande parte, hereditário e que as influências genéticas explicam sua estabilidade ao longo do tempo. Além disso, os estudos genéticos nos ajudaram a compreender o desenvolvimento de outros transtornos associados ao TDAH. As futuras pesquisas irão utilizar informações genéticas para identificar os subgrupos etiologicamente distintos, no intuito de melhorar a previsão dos resultados clínicos e elaborar novas estratégias de intervenção específicas para tratar o TDAH e prevenir sua evolução na idade adulta. Essas estratégias são cruciais em vista dos altíssimos custos pessoais e sociais do TDAH, incluindo os problemas ligados à educação e ao emprego, as altas taxas de acidentes, e os riscos de desenvolver ansiedade, depressão, toxicomania, alcoolismo e comportamento antissocial.

Referências

1. Stevens SE, Sonuga-Barke EJ, Kreppner JM, Beckett C, Castle J, Colvert E, Groothues C, Hawkins A, Rutter M. Inattention/overactivity following early severe institutional deprivation: presentation and associations in early adolescence. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2008;36(3):385-98.
2. Elia J, Gai X, Xie HM, Perin JC, Geiger E, Glessner JT, D'arcy M, deBerardinis R, Frackelton E, Kim C, Lantieri F, Muganga BM, Wang L, Takeda T, Rappaport EF, Grant SF, Berrettini W, Devoto M, Shaikh TH, Hakonarson H, White PS. Rare structural variants found in attention-deficit hyperactivity disorder are preferentially associated with neurodevelopmental genes. *Molecular Psychiatry* 2010;15(6):637-46.
3. Chen W, Zhou K, Sham P, Franke B, Kuntsi J, Campbell D, Fleischman K, Knight J, Andreou P, Arnold R, Altink M, Boer F, Boholst MJ, Buschgens C, Butler L, Christiansen H, Fliers E, Howe-Forbes R, Gabriëls I, Heise A, Korn-Lubetzki I, Marco R, Medad S, Minderaa R, Müller UC, Mulligan A, Psychogiou L, Rommelse N, Sethna V, Uebel H, McGuffin P, Plomin R, Banaschewski T, Buitelaar J, Ebstein R, Eisenberg J, Gill M, Manor I, Miranda A, Mulas F, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, Taylor E, Thompson M, Faraone SV, Asherson P. DSM-IV combined type ADHD shows familial association with sibling trait scores: a sampling strategy for QTL linkage.*American Journal of Medical Genetic Part B-Neuropsychiatric Genetic* 2008;147B(8): 1450-60.
4. Faraone SV, Biederman J, Monuteaux MC. Toward guidelines for pedigree selection in genetic studies of attention deficit hyperactivity disorder. *Genetic Epidemiology* 2000;18(1):1-16.
5. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 2005;57(11):1313-23.
6. McLoughlin G, Ronald A, Kuntsi J, Asherson P, Plomin R. Genetic support for the dual nature of attention deficit hyperactivity disorder: substantial genetic overlap between the inattentive and hyperactive-impulsive components. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2007;35(6):999-1008.
7. Paloyelis Y, Rijsdijk F, Wood AC, Asherson P, Kuntsi J. The genetic association between ADHD symptoms and reading difficulties: The role of inattentiveness and IQ. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2010;38(8):1083-95.
8. Wood AC, Rijsdijk F, Asherson P, Kuntsi J. Hyperactive-impulsive symptom scores and oppositional behaviours reflect alternate manifestations of a single liability. *Behavior Genetics* 2009;39(5):447-60.

9. Ronald A, Simonoff E, Kuntsi J, Asherson P, Plomin R. Evidence for overlapping genetic influences on autistic and ADHD behaviours in a community twin sample. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2008;49(5):535-42.

10. Kuntsi J, Wood AC, Rijsdijk F, Johnson KA, Andreou P, Albrecht B, Arias-Vasquez A, Buitelaar JK, McLoughlin G, Rommelse NN, Sergeant JA, Sonuga-Barke EJ, Uebel H, van der Meere JJ, Banaschewski T, Gill M, Manor I, Miranda A, Mulas F, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Steinhausen HC, Faraone SV, Asherson P. Separation of cognitive impairments in attention deficit hyperactivity disorder into two familial factors. *Archives of General Psychiatry* 2010;67(11):1159-67.

11. Wood AC, Rijsdijk F, Johnson KA, Andreou P, Albrecht B, Arias-Vasquez A, Buitelaar JK, McLoughlin G, Rommelse NN, Sergeant JA, Sonuga-Barke EJ, Uebel H, van der Meere JJ, Banaschewski T, Gill M, Manor I, Miranda A, Mulas F, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Steinhausen HC, Faraone SV, Asherson P, Kuntsi J. The relationship between ADHD and key cognitive phenotypes is not mediated by shared familial effects with IQ. *Psychological Medicine* 2010:1-11.

12. Li D, Sham PC, Owen MJ, He L. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Human Molecular Genetics* 2006;15(14):2276-84.

13. Zhou K, Chen W, Buitelaar J, Banaschewski T, Oades RD, Franke B, Sonuga-Barke E, Ebstein R, Eisenberg J, Gill M, Manor I, Miranda A, Mulas F, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Lasky-Su J, Taylor E, Brookes KJ, Xu X, Neale BM, Rijsdijk F, Thompson M, Asherson P, Faraone SV. Genetic heterogeneity in ADHD: DAT1 gene only affects probands without CD. *AmericanJournal of Medical Genetic Part B-Neuropsychiatry Genetic* 2008;147B(8):1481-7.

14. Asherson P, Brookes K, Franke B, Chen W, Gill M, Ebstein RP, Buitelaar J, Banaschewski T, Sonuga-Barke E, Eisenberg J, Manor I, Miranda A, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Faraone SV. Confirmation that a specific haplotype of the dopamine transporter gene is associated with combined-type ADHD. *American Journal of Psychiatry* 2007;164(4):674-7.

15. Brookes KJ, Xu X, Anney R, Franke B, Zhou K, Chen W, Banaschewski T, Buitelaar J, Ebstein R, Eisenberg J, Gill M, Miranda A, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, Taylor E, Faraone SV, Asherson P. Association of ADHD with genetic variants in the 5'-region of the dopamine transporter gene: evidence for allelic heterogeneity. *American Journal of Medical Genetic Part B-Neuropsychiatry Genetic* 2008;147B(8):1519-23.

16. Brookes KJ, Mill J, Guindalini C, Curran S, Xu X, Knight J, Chen CK, Huang YS, Sethna V, Taylor E, Chen W, Breen G, Asherson P. A common haplotype of the dopamine transporter gene associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and interacting with maternal use of alcohol during pregnancy. *Archives of General Psychiatry* 2006;63(1):74-81.

17. Becker K, El-Faddagh M, Schmidt MH, Esser G, Laucht M. Interaction of dopamine transporter genotype with prenatal smoke exposure on ADHD symptoms. *Journal of Pediatrics* 2008;152(2):263-9.

18. Kahn RS, Khoury J, Nichols WC, Lanphear BP. Role of dopamine transporter genotype and maternal prenatal smoking in childhood hyperactive-impulsive, inattentive, and oppositional behaviors. *Journal of Pediatrics* 2003;143(1):104-10.

19. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Human Genetics* 2009;126(1):51-90.

20. Kuntsi J, Neale BM, Chen W, Faraone SV, Asherson P. The IMAGE project: methodological issues for the molecular genetic analysis of ADHD. *Behavioral and Brain Function* 2006;2:27.

21. Dudbridge F, Gusnanto A. Estimation of significance thresholds for genomewide association scans. *Genetic Epidemiology* 2008;32(3):227-34.

22. Neale BM, Lasky-Su J, Anney R, Franke B, Zhou K, Maller JB, Vasquez AA, Asherson P, Chen W, Banaschewski T, Buitelaar J, Ebstein R, Gill M, Miranda A, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Sonuga-Barke E, Mulas F, Taylor E, Laird N, Lange C, Daly M, Faraone SV. Genome-wide association scan of attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B-Neuropsychiatric Genetics* 2008;147B(8):1337-1344.

23. Zhou K, Dempfle A, Arcos-Burgos M, Bakker SC, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar J, Castellanos FX, Doyle A, Ebstein RP, Ekholm J, Forabosco P, Franke B, Freitag C, Friedel S, Gill M, Hebebrand J, Hinney A, Jacob C, Lesch KP, Loo SK, Lopera F, McCracken JT, McGough JJ, Meyer J, Mick E, Miranda A, Muenke M, Mulas F, Nelson SF, Nguyen TT, Oades RD, Ogdie MN, Palacio JD, Pineda D, Reif A, Renner TJ, Roeyers H, Romanos M, Rothenberger A, Schäfer H, Sergeant J, Sinke RJ, Smalley SL, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, van der Meulen E, Walitza S, Warnke A, Lewis CM, Faraone SV, Asherson P. Meta-analysis of genome-wide linkage scans of attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B-Neuropsychiatric Genetics* 2008;147B(8):1392-8.

24. Lasky-Su J, Neale BM, Franke B, Anney RJ, Zhou K, Maller JB, Vasquez AA, Chen W, Asherson P, Buitelaar J, Banaschewski T, Ebstein R, Gill M, Miranda A, Mulas F, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, Taylor E, Daly M, Laird N, Lange C, Faraone SV.. Genome-wide association scan of quantitative traits for attention deficit hyperactivity disorder identifies novel associations and confirms candidate gene associations. *American Journal of Medical Genetics Part B-Neuropsychiatric Genetics* 2008;147B(8):1345-54.

25. Lesch KP, Timmesfeld N, Renner TJ, Halperin R, Röser C, Nguyen TT, Craig DW, Romanos J, Heine M, Meyer J, Freitag C, Warnke A, Romanos M, Schäfer H, Walitza S, Reif A, Stephan DA, Jacob C. Molecular genetics of adult ADHD: converging evidence from genome-wide association and extended pedigree linkage studies. *Journal of Neural Transmission* 2008;115(11):1573-85.

26. Franke B, Neale BM, Faraone SV. Genome-wide association studies in ADHD. *Human Genetics* 2009;126(1):13-50.

27. Munafo MR, Brown SM, Hariri AR. Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and amygdala activation: a meta-analysis. *Biological Psychiatry* 2008;63(9):852-7.

28. Green AE, Munafò MR, DeYoung CG, Fossella JA, Fan J, Gray JR. Using genetic data in cognitive neuroscience: from growing pains to genuine insights. *Nature Reviews Neuroscience* 2008;9:710-720.

29. Kebir O, Tabbane K, Sengupta S, Joober R. Candidate genes and neuropsychological phenotypes in children with ADHD: review of association studies. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 2009;34(2):88-101.

30. Walters JT, Corvin A, Owen MJ, Williams H, Dragovic M, Quinn EM, Judge R, Smith DJ, Norton N, Giegling I, Hartmann AM, Möller HJ, Muglia P, Moskvina V, Dwyer S, O'Donoghue T, Morar B, Cooper M, Chandler D, Jablensky A, Gill M, Kaladjieva L, Morris DW, O'Donovan MC, Rujescu D, Donohoe G. Psychosis susceptibility gene ZNF804A and cognitive performance in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 2010;67(7):692-700.