

Piotr Grzybowski, Edward Jacek Gorzelańczyk,
Irena Roterman-Konieczna

GENETYCZNE PODŁOŻE ADHD

Wprowadzenie

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*) jest zaburzeniem neurofizjologicznym, wynikającym prawdopodobnie z braku równowagi pomiędzy wydzielaniem neuroprzekazników w mózgu, co powoduje zakłócenia w procesach analizy i syntezy mózgowej¹.

W układzie nerwowym, w wyniku ewolucji wykształcił się mechanizm komunikacji nerwowej zapewniający wysoką jakość, oraz sprawność przesyłania impulsów nerwowych. Do opóźnienia przesyłania informacji w układzie nerwowym dochodzi w synapsach, w których sygnał elektryczny zostaje zamieniony na chemiczny. Wydzielone do szczeliny synaptycznej cząsteczki neuroprzekaznika łączą się z białkowymi receptorami w zakończeniu postsynaptycznym. Efektem tego połączenia jest zmiana konformacji białka receptorowego i powstanie potencjału depolaryzacyjnego (neuroprzekaznik pobudzający), lub hiperpolaryzacja błony komórkowej (neuroprzekaznik hamujący)². Najczęściej, dzięki ujemnemu sprzężenia zwrotnemu, dochodzi do zahamowania uwalniania samego neuroprzekaznika. Może też wystąpić efekt hamowania w wyniku wydzielenia wstecznych

¹J. Biederman, T. Spencer, *Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) as a noradrenergic disorder*, „Biol. Psychiatry” 1999,46, s. 1234-1242.

²R. J. Wurtrman, *Presynaptic control of release of amine neurotransmitters by precursor levels*, „NIPS” (Am. Physiol. Soc.) 1988,3, s. 158-163.

przebiegów³. Uwolnione przez zakończenie postsynaptyczne wsteczne przekazy-
niki po dotarciu do zakończenia presynaptycznego mogą modyfikować czynność
synapsy⁴. Rolę wstecznych przekazyń pełni eikozanoidy (hormony tkan-
kowe)⁵, tlenek azotu oraz prawdopodobnie tlenek węgla.

Wyróżniamy trzy klasy neuroprzekazyń. Klasy I i II, zwane neuroprzekazy-
nikami klasycznymi o małej masie cząsteczkowej, do klasy III należą neuropeptydy.
Większość z nich, uznawana jest za neuromodulatory, tzn. substancje zmieniające
działanie klasycznych neuroprzekazyń⁷.

Enzymy syntetyzujące przekazyń klasy I i II produkowane są wewnątrz
komórki, następnie przenoszone do pęcherzyków neurosekrecyjnych i transpor-
towane wzdłuż aksonu do zakończenia nerwowego⁸. Cząsteczki neuroprzekazy-
ń syntetyzowane są w reakcjach katalizowanych przez enzymy w pęcherzykach
synaptycznych. Po uwolnieniu neuroprzekazyń do szczeliny synaptycznej może
dochodzić do jego enzymatycznego unieczynniania bądź wychwyty zwrotnego i
transportu do zakończenia presynaptycznego przy udziale wyspecjalizowanych
białek transportowych zlokalizowanych w błonie presynaptycznej⁹.

Synteza neuropeptydów zachodzi wewnątrz komórki skąd są transportowane,
wzdłuż aksonu, do zakończenia nerwowego, a następnie uwalniane do szczeliny
synaptycznej¹⁰. Neuropeptydy nie są transportowane zwrotnie de zakończenia
presynaptycznego, lecz ulegają hydrolizie¹¹.

³ C. Galli, A. Petroni, *Eicosanoids and the central nervous system*, „Ups. J. Med. Sci. Suppl” 1990; 18: s. 133-144.

⁴ Ibidem

⁵ Ibidem

⁶ D. Boehning, S. H. Snyder, *Novel neural modulators*, „Annual Review of Neuroscience” 2003, vol. 26, s. 105-131,

⁷ R. J. Wurtman, op.cit., s. 1234-1242. Ibidem

⁸ Ibidem.

⁹ W. Gottschalk, L. D. Pozzo-Miller, A. Figurov and B. Lu, *Presynaptic Modulation of Synaptic Transmission and Plasticity by Brain-Derived Neurotrophic Factor in the Developing Hippocampus* „The Journal of Neuroscience” 1998, 18 (17), s. 6830-6839; D. Sieburth, Q. L. Ch'ng, M. Dybbs, M. Tavazoie, S. Kennedy, D. Wangl, D. Dupuy, J. F. Rual, D. E. Hill, M. Villa, G. Ruvkun and J. M. Kaplan, *Systematic analysis of genes required for synapse structure and function*, „Nature” 2005, 436, s. 510-517.

¹¹ S. M. Stahl, *Peptides and psychiatry, Part 1 How synthesis of neuropeptides differs from classical neurotransmitter synthesis*, J. Glin. *Psychiatry* 1999, 60 (1), s. 5-6.

¹² Ibidem.

Receptory

W zależności od lokalizacji wyróżniamy receptory presynaptyczne i postsynaptyczne. Pierwsze zlokalizowane są w błonie komórkowej neuronu uwalniającego neuroprzebieżnik i mogą wpływać na regulację jego uwalniania. Receptory postsynaptyczne umożliwiają przekazywanie informacji do następnego neuronu¹². Przypuszcza się, że u osób z ADHD jest zaburzona równowaga wydzielania pomiędzy neuroprzebieżnikami: dopaminą i noradrenaliną¹³. Dopamina pobudza, hamuje bądź moduluje czynność neuronów związanych z funkcjami emocjonalnymi i motorycznymi¹⁴. U osób nadpobudliwych zaburzenia wydzielania dopaminy mogą powodować trudności w utrzymaniu normalnego poziomu uwagi. Ciało neuronów noradrenergicznych zlokalizowane są w miejscu sinawym (*locus coeruleus*) a ich aksony dochodzą do różnych obszarów mózgu¹⁵. Zmniejszone przebieżnictwo noradrenergiczne może zaburzać orientację w przestrzeni a nadmiar stałe, podwyższone pobudzenie¹⁶.

W zależności od kryteriów diagnostycznych rozpowszechnienie ADHD jest oceniane na 8-12% dzieci w wieku szkolnym¹⁷. ADHD częściej stwierdzane jest u chłopców niż u dziewcząt¹⁸. U chłopców na pierwszy plan wysuwają się objawy

¹² A. Bilikiewicz, S. Pużyński, J. Rybakowski, J. Wciórka, (J. Vetulani), *Psychiatria*, Wrocław 2002; s. 120-121; J. Z. Nowak, J. B. Zawilska, *Receptory i mechanizmy przekazywania sygnału*, Warszawa 1997, 2004.

¹³ R. D. Oades, *Dopamine may be 'hyper' with respect to noradrenaline metabolism, but 'hypo' with respect to serotonin metabolism in children with attention-deficit hyperactivity disorder*, „Behavioral Brain Research” 2002, vol 130, issues 1-2, s. 97-102.

¹⁴ J. Biederman, *Attention-deficit/hyperactivity disorder a selective overview*, „Biol. Psychiatry” 2005, 57 (11), s. 1215-1220.

¹⁵ G. Aston-Jones, J. Rajkowski, J. Cohen, *Role of locus coeruleus in attention and behavioral flexibility*, „Biol. Psychiatry” 1999, 46(9), s. 1309-1320.

¹⁶ J. Biederman, op.cit., 2005.

¹⁷ S.V. Faraone, J. Sergeant, C. Gillberg, J. Biederman, *The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition?*, „World Psychiatry” 2003, 2 (2), s. 104-113.

M. L. Wolraich, J. N. Hannah, T. Y. Pinnock, A. Baumgaertel, J. Brown, *Comparison of diagnostic criteria for attention-deficit hyperactivity disorder in a county-wide sample*, „J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiat.” 1996; 35, s. 319-324.

¹⁸ A. J. Zametkin, T. E. Nordahl, M. Gross, A. C. King, W. E. Semple, J. Rumsey, S. Hamburger, R. Cohen, *Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset*, „New Eng. J. Med”, 1990, 323, s. 1361-1366.

związane z nadmierną impulsywnością i nadruchliwością¹⁹. U dziewcząt często występuje ADD (*Attention Deficit Disorder*), zaburzenia koncentracji uwagi bez komponenty nadruchliwości²⁰.

Badania genetyczne

Badania genetyczne odgrywają wiodącą rolę w zrozumieniu biologicznych podstaw choroby. Za genetycznym podłożem ADHD przemawiają wyniki badań rodzin, w których stwierdza się wyraźnie częstsze niż przeciętnie występowanie dzieci nadpobudliwych ruchowo z jednoczesnym upośledzeniem uwagi. Wyniki badań bliźniąt mono- i dizygotycznych (jedno i dwujajowych) wskazują na silny wpływ czynników dziedzicznych w ADHD²¹.

Dotychczasowe badania epidemiologiczne oraz genetyczne wskazują na poligenowy charakter dziedziczenia ADHD²². Poszukiwanie genów warunkujących wystąpienie objawów ADHD prowadzi się poprzez skanowanie powiązań w całym genomie człowieka (*genome-wide scan*) oraz badanie genów, które podejrzewa się o związek z tym zaburzeniem (*candidate genes*)²³.

Skanowanie genomu

Skanowanie genomu (*genome-wide scan*) to system badania polimorfizmu/mutacji w genomowym DNA osób chorych na ADHD. W badaniach wykorzystuje się markery genetyczne (SNP- polimorfizmy pojedynczych nukleotydów; miejsca restrykcyjne, sekwencje powtarzalne, np. mikrosatelitarne) oraz technologie takie, jak: mikromacierze DNA²⁴. Celem metody jest zdefiniowanie genów związanych

¹⁹ Ibidem.

²⁰ Ibidem.

²¹ F. L. Coolidge, L. L. Thede, S. E. Young, *Herability and the comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with behavioral disorders and executive functions deficits; a preliminary investigation*, „Dev Neuropsychology” 2000, 17, s. 237-287.

²² S. V. Faraone, R. H. Perlis, A. E. Doyle, J. W. Smoller, J. J. Goralnick, M. A. Holmgren, P. Sklar, *Molecular genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*, „Biol Psychiatry” 2005, 57, s. 1313-1323.

²³ Ibidem.

²⁴ D. D. Dalma-Weisshausz, G. M. Murphy Jr., *Single nucleotide polymorphisms and their characterization with oligonucleotide microarrays*, „Psychiatric Genetics” 2002, 12 (2), s. 97-107.

z molekularnym podłożem rozwoju chorób i próba ich zastosowania w diagnostyce molekularnej²⁵.

W genomie człowieka poszukiwano związku między określonymi sekwencjami nukleotydów w DNA a występowaniem ADHD²⁶. Znalaziono szereg miejsc w genomie takich jak 5p12, 10q26, 12q23, 16p13²⁷, 7p13, 9q33²⁸, 8p12, 11q23, 4q13, 17p11, 12q23 i 8p23²⁹. Wyniki poszukiwań pozwoliły na bardzo ogólne ustalenie powiązań między genami a występowaniem ADHD a ponadto dane uzyskane z różnych ośrodków badawczych pokrywają się tylko w przypadku genów zlokalizowanych na chromosomie 17³⁰.

Geny powiązane z ADHD

W związku ze stwierdzanymi w ADHD zaburzeniami w neuroprzebieżności poszukiwania skierowano na geny związane z metabolizmem neurotransmiterów.³¹ Wielogenowe podłoże ADHD związane może być z zaburzeniami metabolizmu dopaminy, norepinefryny, serotoniny i innych neurotransmiterów³². Mutacje genów, których ekspresję stwierdza się w korze przedczołowej i jądrach podstawy mogą mieć znaczenie w etiopatogenezie ADHD³³. Podejrzewa się występowanie

²⁴ P. Sklar, *Principles of haplotype mapping and potential applications to attention-deficit/hyperactivity disorder*, „Biol Psychiatry” 2005, 57 (11), s. 1357-1366.

²⁶ S. V. Faraone, op.cit., s. 1313-1323.

²⁷ S. E. Fisher, C. Francks, J. T. McCracken et al., *A genomewide scan for loci involved in attention-deficit/hyperactivity disorder*, „Am. J. Hum. Genet.” 2002, 70(5), s. 1183-1196.

²⁸ S. C. Bakker, E. M. van der Meulen, J. K. Buitelaar et al., *A whole-genome scan in 164 Dutch sib pairs with attention-deficit/hyperactivity disorder: suggestive evidence for linkage on chromosomes 7p and 15q*, „Am. J. Hum. Genet.” 2003, 72 (5), s. 1251-1260.

²⁹ M. Arcos-Burgos, E. X. Castellanos, D. Pineda et al., *Attention-deficit/hyperactivity disorder in a population isolate: linkage to loci at 4q13.2, 5q33.3, 11q22. and 17p 11*, „Am. J. Hum. Genet.” 2004, 75 (6), s. 998-1014.

³⁰ S. V. Faraone, op.cit., s. 1313-1323.

³¹ A. Thapar, M. O'Donovan, M. J. Owen, *The genetics of attention deficit hyperactivity disorder*, „Hum Mol Genet. Spec.” 2005, no. 2, s. 275-82.

³² Ibidem,

³³ A. R. Aron, R. A. Poldrack, *The cognitive neuroscience of response inhibition: relevance for genetic research in attention-deficit/hyperactivity disorder*, „Biol. Psychiatry” 2005, 1, 57 (11), s. 1285-1291

mutacji związanych z genami kodującymi enzymy odpowiedzialne za produkcję dopaminy, nor epinefryny, epinefryny i serotoniny³⁴.

Wyboru genów mogących mieć związek z objawami ADHD dokonano na podstawie obserwacji klinicznych związanych np. z wynikami farmakoterapii oraz z zaburzeniami funkcji kontrolowanych przez korę przedczołową i zwoje podstawy³⁵.

Geny powiązane ze szlakiem dopaminergicznym:

- DRD4 Receptor dopaminy D4; locus 11p15.5³⁶
- DRDR Receptor dopaminy D5; 4p16.1-p15.³⁷
- DRD2 Receptor dopaminy D2 Hq23³⁸
- DRD3 Receptor dopaminy D3 3q13.3³⁹
- SLC6A3 (DAT1) Gen transportera dopaminy; locus 5p15.3⁴⁰
- DBH Hydroksylaza beta dopaminy; locus 9c134⁴¹
- TH Hydroksylaza tyrozyny; locus 11p15.5⁴²

³⁴ D. E. Comings, R. Gade-Andavolu, N. Gonzalez, et.al. *Comparison of the role of dopamine, serotonin, and noradrenaline genes in ADHD, ODD and conduct disorder multivariate regression analysis of 20 genes*, „Clin. Genet.” 2000, 57 (3), s. 178-196,

³⁵ R. A. Barkley, *Attention-deficit/hyperactivity disorder, self-regulation, and time: toward a more comprehensive theory*, J. Dev. Behav. Pediatr.” 1997, 18, s. 271-279; H. Yarnasaki, K. S. LaBar, G. McCarthy. *Dissociable prefrontal brain systems for attention and emotion*, „Proc Natl. Acad. Sci USA” 2002, 20, 99 (17), s. 11447-11451.

³⁶ H. H. M. Van Tol, J. R. Bunzow, H. C. Guan, R. K. Sunahara, P. Seeman, H. B. Niznik, O. Civelli, *Cloning of the gene for a human dopamine D4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine*, „Nature” 1991, 350, s. 610-614.

³⁷ J. H. Eubanks, M. Alkilem C. Wagner-McPherson, J. D. McPherson, J. J. Wasmuth, G. A. Evans, *Localization of the D5 dopamine receptor gene to human chromosome 4p15.1 - p15.3, centromeric to the Huntington's disease locus*, „Genomics” 1992, 12, s. 510-516.

³⁸ D. K. Grandy, M. Litt, L. Allen, J. R. Bunzow, M. Marchionni, H. Makam, L. Reed, R. E. Magenis, O. Civelli, *The human dopamine D(2) receptor gene is located on chromosome 11 at q22-q23 and identifies a TaqI RFLP*, „Am. J. Hum. Genet.” 1989, 45, s. 778-785.

³⁹ M. Le Coniat, P. Sokoloff, J. Mion, M. P. Martres, B. Giros, C. Pilon, J. C. Schwartz, R. Berger, *Chromosomal localization of the human D-3 dopamine receptor gene*, „Hum. Genet.” 1991, 87, s. 618-620.

⁴⁰ J. D. J. Vandenbergh, A. M. Persico, A. L. Hawkins, C. A. Griffin, X. Li, E. W. Jabs, G. R. Uhl, *Human dopamine transporter gene (DAT1) maps to chromosome 5p15.3 and displays a VNTR*, „Genomics” 1992, 14, s. 1104-1106.

⁴¹ S. P. Craig, V. J. Buckle, A. Lamouroux, J. Manet, I. W. Craig, *Localization of the human dopamine beta hydroxylase (DBH) gene to chromosome 9q34*, „Cytogenet. Cell Genet” 1988, 48, s. 48-50.

⁴² S. PCraig, V. J. Buckle, L. W. Craig, A. Latnouroux, J. Mallet, *Localization of the human tyrosine hydroxylase gene to chromosome 11p1*, (Abstract) „Cytogenet. Cell Genet.” 1985, 40, s. 610.

- COMT transferaza katechol-O -metylowa; locus 22q11.2⁴³
- MAO-A monoaminooksydaza A; locus Xp11,23⁴⁴

Geny powiązane ze szlakiem noradrenergicznym:

- ADRA2A receptor adrenergiczny alfa 2A; locus 10q24-q26⁴⁵
- SLC6A2 Transporter norepinefryny locus 16q12.2⁴⁶

Porównując przebieg szlaków dopaminergicznych i noradrenergicznych z funkcjonowaniem układu serotonergicznego, wykazano, że poziom metabolizmu serotoniny jest w nieznacznym stopniu powiązany ze skutecznością kliniczną leków stosowanych w leczeniu ADHD. Poszukiwania objęły jednak także geny związane z układem serotonergicznym (HTR1B receptor serotoninowy 1B; locus 6q13, HTR2A receptor serotoninowy 2A; locus 13q14-q21, 5-HTT (SLC6A4) transporter serotoniny 1; locus 7q11.1-q12 ze względu na rolę jaką pełni serotonina w zachowaniach impulsywnych, charakterystycznych również dla ADHD.

Jedną z przesłanek w poszukiwaniach genetycznego podłoża ADHD jest obserwacja zachowań myszy szczepu coloboma, u których występuje delekcja fragmentu q chromosomu 2 zawierającego gen kodujący białko SNAP-25 niezbędne do wydzielania acetylocholinoz z zakończeń presynaptycznych⁴⁷. Myszy te uważane za zwierzęcy model ADHD⁴⁸. Heterozygoty z mutacją coloboma charakteryzują się szczególnie wysoką aktywnością ruchową, opóźnieniem w rozwoju ruchowym oraz trudnościami w uczeniu się w okresie neonatalnym. Po transgenicznym wprowadzeniu aktywnego genu SNAP-25 wyżej wymienione objawy nie pojawiają się⁴⁹.

⁴³ M. H. Grossman, B. S. Emanuel, M. L. Budarf, *Chromosomal mapping of the human catechol-O-methyltransferase gene to 22q11.1-q11*, „Genomics” 1992, 12, s. 822-825.

⁴⁴ X. Q. Breakefield, L. Ozelius, Y. P. Hsu, J. Powell, M. Utterback, J.F. Gusella, G. A. Bruns, *Gene for A form of human; monoamine oxidase (MAOA) maps to Xp21-Xp11*, „Am. J. Hum. Genet.” 1987, s. 41.

⁴⁵ M. Hoehe, W Berrettini, M. Leppert, J. M. Lalouel, W. Byerley, E. Gershon, R. White, *Genetic mapping of adrenergic receptor gene*, (Abstract) Am. J. Hum. Genet., 1989; 45 (suppl.): A143.

⁴⁶ M. Bruss, Kunz, B. Lingen, H. Bonisch, *Chromosomal mapping of the human gene for the ticyclic antidepressant-sensitive noradrenaline transporter*, „Hum. Genet.” 1993, 91, s. 278-280.

⁴⁷ D. Grabs, M. Bergmann, M. Urban, A. Post, M. Gratzl, *Rab3 proteins and SNAP-25, essential components of the exocytosis machinery in convergional synapses, are absent from ribbon synapses of the mouse retina*, „Europ. J. Neurosci” 1996, 8, s. 162-168.

⁴⁸ M. C. Wilson, *Coloboma mouse mutant as an animal model of hyperkinesia and attention deficit hyperactivity disorder*, „Neurosci Biobehav. Rev.”, Jan 2000, 24 (1), s. 51-57.

⁴⁹ E. J. Hess, H. A. Jinnah, C. A. Kozak, M. C. Wilson, *Spontaneous locomotor hyperactivity in a mouse mutant with a deletion including the Snap gene on chromosome 2*, „Neurosci.” Jul 1992; 12(7): 28, s. 65-74.

Podanie methylfenidatu (Ritalin, Concerta) nie zmniejsza zaburzeń ruchowych u myszy coloboma jednak zmniejszenie aktywności ruchowej można u nich uzyskać po podaniu soli amfetaminy (Adderall)⁵⁰, Metylfenidaty zmniejszają objawy ADHD poprzez blokowanie transportera dopaminy⁵¹. Podobne działanie wykazuje mieszanina soli amfetaminy, która także hamuje transporter dopaminy, Ponadto metylofenidaty zwiększają stężenie dopaminy na zewnątrz komórki, przeciwdziałając skutkom mutacji występującym u myszy coloboma⁵².

Metody statystyczne

W celu sprawdzenia hipotez dotyczących związku genów z występowaniem objawów ADHD zastosowano metody statystyczne: *case-control* i *family-based*. Metoda *case-control* umożliwia porównanie czy znacząco częściej któryś z alleli występuje w grupie osób z ADHD w porównaniu do osób zdrowych. Metoda *family based* umożliwia stwierdzenie, które z genów pochodzących od rodziców częściej przekazywane jest dzieciom z objawami ADHD. Obie metody umożliwiają obliczenie ilorazu szans (OR), który pozwala ocenić stopień zależności między allelami a występowaniem objawów ADHD⁵³. Allel, dla którego wartość CH jest równa jeden nie wpływa na ryzyko pojawienia się objawów ADHD, wartość OR powyżej jeden oznacza, że and zwiększa ryzyko pojawienia się objawów choroby, a gdy wartość OR jest mniejsza niż jeden allel zmniejsza ryzyko wystąpienia ADHD⁵⁴.

Wyniki

Badania genów podejrzewanych o związek z występowaniem ADHD wyżej wymienionymi metodami umożliwiły zawężenie liczby genów do siedmiu, dla których związek z ADHD jest istotny statystycznie⁵⁵. Są to geny dla: receptora

⁵⁰ S. V. Faraone, P. Asherson, *The Molecular Genetics of ADHD: A View from the IMAGE Project*, „Psychiatric Times” 2005, vol. XXII, issue 9.

⁵¹ E. J. Hess, K. A. Collins, M. C. Wilson, *Mouse model of hyperkinesia implicates SNAP25 in behavioral regulation*, „J Neurosci” 1996, 16 (9), s. 3104-3111.

⁵² Y. Feng et al. *The SNAP 25 gene as a susceptibility gene contributing to attention-deficit hyperactivity disorder*, „Mol. Psychiatry” 2005, 10(11), s. 973,998-1005.

⁵³ S. V. Faraone, op.cit., s. 1313-1323.

⁵⁴ S. V. Faraone, R. Perlis, A. E. Doyle et al, *Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder*, „Biol. Psychiatry” 2005, 57, s. 1313-1323.

⁵⁵ Ibidem

dopaminy D4 (DRD4), receptora dopaminy D5 (DRD5), transportera dopaminy (DAT), beta-hydroksylazy dopaminy (DBH), białka 25kD (SNAP-25), transportera serotoniny (5HTT) i receptora serotoniny 1B (HTR1B).

Podsumowanie

W powyższej pracy przedstawiono krótki przegląd aktualnego stanu wiedzy dotyczącej czynników genetycznych i poza genetycznych w etiopatogenezie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD). Wyniki badań epidemiologicznych i statystycznych umożliwiły zaproponowanie siedmiu genów (DRD4, DRD5, DAT, DBH, HTR1B, 5-HTT i SNAP-25), dla których związek z wystąpieniem objawów ADHD jest wysoce prawdopodobny.

Summary

This paper presents some results of behavioral genetic and molecular genetic studies that suggest that both genetic and nongenetic factors contribute to the development of Attention-Deficit/hyperactivity Disorder. Family, twin, and adoption studies provide evidence that genes play a strong role in susceptibility to ADHD. Genome-wide scans conducted thus far are not conclusive. Candidate gene studies shown that seven candidate genes had statistically significant evidence of association with ADHD on the basis of the pooled OR across studies: DRD4, DRD5, DAT, DBH, HTR1B, 5-HTT, and SNAP-25 genes.