Neurobiología del TDAH

José A. Muñoz Yunta, Montserrat Palau, Berta Salvadó, Antonio Valls

RESUMEN

El trastorno de déficit de atención con hiperactividad es una alteración neurobiológica caracterizada por la presencia de tres síntomas: déficit de atención, hiperactividad e impulsividad, en el cual influyen factores biológicos y ambientales que determinan su manifestación clínica. Afecta al 8-10 por ciento de la población escolar y es más frecuente en varones (3:1). En el trastorno de déficit de atención con hiperactividad existe gran variabilidad fenotípica y comorbilidad. La corteza prefrontal, el núcleo caudado, los circuitos fronto-estriatales y el cerebelo tienen un papel destacado en su fisiopatogenia. El patrón electroencefalográfico con un incremento de la actividad theta sugiere la presencia de baja maduración cerebral en algunos pacientes. El sueño también puede presentar anomalías. Los potenciales evocados cognitivos demuestran una alteración del procesamiento cognitivo y una disfunción de los mecanismos atencionales. La teoría bioquímica se basa en la función de las catecolaminas, las nuevas propuestas destacan el papel fundamental de la dopamina y la norepinefrina.

El trastorno de déficit de atención con hiperactividad es poligénico, algunos de los genes candidatos son el gen del transportador de la norepinefrina (NET1), el gen del receptor D1 de la dopamina (DRD1), el gen transportador de la dopamina DAT1 y el gen del receptor D 4 de la dopamina (DRD4).

Palabras clave: trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), magnetoencefalografía, dopamina *(Acta Neurol Colomb 2006;22:184-189)*.

SUMMARY

Attention deficit disorder with hyperactivity is a neurobiological disorder characterized by three symptoms: attention deficit, hyperactivity and impulsiveness. Biological and environmental factors determine clinical manifestations. It concerns between 8-10 per cent of school population, being more frequent in male children (3:1). In attention deficit disorder with hyperactivity, great phenotypic variability exists, as well as great comorbility. Prefrontal cortex, caudate nucleus, fronto-estriatals circuits and cerebellum plays an important role in patophysiology. Electroencephalographic pattern show an increase of theta activity. Sleep can also present anomalies. Evoked cognitive potentials reveal an alteration of the cognitive processing and a dysfunction of atencional mechanisms. Biochemical theory is based on the hypothesis of the catecholamines. New offers of this theory emphasize the fundamental role of the dopamine and the norepinephrine. Attention deficit disorder with hyperactivity is polygenic; some of the candidates are the gene carrier gene of norepinephrine (NET1), the gene D1 of dopamine (DRD1), the gene carrier of the DAT1 dopamine and the D 4 receptor (DRD4).

Key words: attention deficit disorder with hyperactivity, dopamine *(Acta Neurol Colomb 2006;22:184-189)*.

INTRODUCCIÓN

El trastorno de déficit de atención con hiperactividad es un trastorno neurobiológico caracterizado por la presencia de tres síntomas principales, déficit de atención, hiperactividad e impulsividad, consecuencia de una organización incorrecta de los procesos que regulan la atención, la reflexibilidad y la actividad (1).

Los primeros datos sobre niños hiperactivos aparecieron en la segunda mitad del siglo XIX. A principios del siglo XX, en 1902, un médico inglés llamado Still describió en la revista Lancet las características conductuales de niños que hoy consideraríamos hiperactivos. Para Still la hipercinesia estaría asociada a "fallos en el control moral" que no obedecían a deficiencias intelectuales. También destacó los problemas

Recibido: 13/01/06. Revisado: 18/01/06. Aceptado: 20/04/06.

José Antonio Muñoz Yunta, Unidad de Neuropediatría. Servicio de Pediatría. Hospital del Mar. Barcelona. Montserrat Palau Baduell, Berta Salvadó Salvadó, Centro Neuropsicobiología. Barcelona. Antonio Valls Santasusana, Servicio de Neurofisiología. Hospital del Mar. Barcelona.

Correspondencia: Dr. José Antonio Muñoz Yunta. Unidad de Neuropediatría. Servicio de Pediatría. Hospital del Mar. Passeig Marítim, 25-29. 08003 Barcelona. E-Mail: 10030amy@telefonica.net

atencionales, la mentira, acusada inmadurez y labilidad emocional (2).

Años después, diferentes autores detectaron en niños que habían sufrido un daño cerebral, síntomas similares a los que había descrito Still, todo ello llevó a admitirse la hiperactividad como una alteración neurológica.

En la década de los 60 se sustituyó por el concepto de disfunción cerebral mínima, introducido por Clements y definida como un trastorno de conducta y del aprendizaje que experimentan niños con una inteligencia normal y que aparece asociado con disfunciones del sistema nervioso central. Las características de este trastorno eran: hiperactividad, deficiencias de atención y de coordinación general, impulsividad, desajustes perceptivomotores, inestabilidad emocional, trastornos de la audición, del habla, deficiencias de memoria y de pensamiento, signos neurológicos menores y /o irregularidades electroencefalográficas y dificultades específicas en el aprendizaje de la lectura, escritura y matemáticas (1).

Esta entidad no encontró el apoyo empírico suficiente para considerarlo un síndrome médico, lo que condujo a caracterizar la hiperactividad como un trastorno del comportamiento (3).

En la década de los 70, para Douglas la deficiencia principal de los niños hiperactivos era la incapacidad para mantener la atención y su impulsividad, lo que explicaría su incapacidad para adaptarse a las demandas sociales (4).

En el DSM-II, en 1968, se introdujo por primera vez el término hiperactividad y el de alteración por déficit de la atención surgió en el DSM-III, en 1980.

Después de años utilizando distintas definiciones, se ha llegado a un acercamiento con los dos sistemas internacionales de clasificación, el DSM y la ICD.

El DSM-IV incluye los criterios diagnósticos para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad y la ICD-10 incluye los criterios diagnósticos para el trastorno hipercinético. Ambos recogen un listado de síntomas que se refieren a conductas de inatención, hiperactividad e impulsividad, los cuales deben persistir a lo largo del tiempo y las situaciones, y manifestarse en al menos dos contextos diferentes. Sin embargo, existen algunas diferencias entre estos dos sistemas diagnósticos, tales como los subtipos que proponen, la edad de aparición de los síntomas o su asociación con otros trastornos (5).

Actualmente se maneja el concepto de déficit en el control inhibitorio de la respuesta, la gran incapacidad para inhibir los impulsos y los pensamientos que interfieren en las funciones ejecutivas cuya actuación permite superar las distracciones, plantearse unos objetivos y planificar la secuencia de pasos necesaria para lograrlos. Investigaciones en este sentido, relacionan el déficit en la inhibición conductual, el cual consideran como la alteración central del síndrome, con una disfunción del sistema ejecutivo.

El TDAH ha despertado el interés de muchos investigadores de distintas disciplinas, aunque aun existan muchas preguntas sin respuesta, actualmente no existe ninguna duda que el TDAH es un trastorno neurobiológico, en el cual influyen factores biológicos y ambientales que determinan la manifestación clínica del trastorno en cada individuo (6).

NEUROBIOLOGÍA DEL TDAH

Epidemiología

La frecuencia del TDAH se encuentra entre un 8 - 10 por ciento de la población escolar activa (7). Afecta a tres niños varones por cada niña.

En el TDAH, como en el trastorno del espectro autista, existe gran variabilidad fenotípica, esto dificulta el diseño de investigaciones de TDAH, otro problema que dificulta su estudio es su gran comorbilidad. Existen múltiples trastornos asociados al TDAH, entre los cuales figuran los trastornos del lenguaje y la comunicación, dificultades para el aprendizaje, tics crónicos o síndrome de Gilles de la Tourette, actitud oposicionista desafiante, ansiedad, cambios de humor y comportamiento antisocial (8).

Neuroanatomía

Una de las estructuras cerebrales íntimamente relacionada con el TDAH es la corteza prefrontal. En la población general, la parte anterior del hemisferio derecho es ligeramente más grande

que su homóloga en el hemisferio izquierdo. En los pacientes con TDAH se ha demostrado una disminución significativa de esta asimetría mediante estudios con resonancia magnética (9-12), así como disminución del tamaño de las regiones prefrontales del hemisferio derecho (11,12).

Otros estudios han revelado una disminución de la sustancia gris en el giro frontal derecho y en el giro del cíngulo posterior derecho, así como en la sustancia blanca central izquierda (13). Trabajos anteriores ya habían encontrado una disminución de la sustancia blanca anterior derecha en los niños con TDAH (14).

Se han considerado que junto con la corteza prefrontal, el núcleo caudado y sus circuitos asociados tienen un papel importante en la fisiopatogenia del TDAH.

Filipek et al mediante estudios con resonancia magnética encontraron anomalías estructurales en el TDAH. Dichos autores detectaron volúmenes reducidos en el núcleo caudado izquierdo y el córtex frontal anterosuperior derecho, lo cual indicaba una inversión del patrón normal de asimetría. Asimismo observaron volúmenes hemisféricos y ventriculares similares a los controles, lo cual significaba que no era debido a degeneración o atrofia. Y además encontraron diferencias en distintas regiones según hubiera o no respuesta al tratamiento farmacológico (12).

Pueyo et al han observado una asimetría invertida en el caudado y en el lóbulo frontal, así como una correlación negativa entre lóbulo frontal y caudado derechos. Por tanto el TDAH sería una alteración del desarrollo y no un proceso de atrofia cerebral (14).

Otros estudios que apoyan que el TDAH sería un trastorno del desarrollo son los llevados a cabo por Nopoulos et al, que detectaron alteraciones de la migración neuronal y anomalías en la fosa posterior (exceso de líquido cefalorraquídeo). Este trastorno del desarrollo tendría su origen en las primeras etapas de la gestación, debido a que las alteraciones de la migración neuronal parecen estar causadas por una susceptibilidad genética acompañada de alteraciones ambientales que ocurrían en el segundo trimestre del desarrollo prenatal. El exceso de líquido cefalorraquídeo se observó en la línea media, lo que indicaría una disminución en el volumen del vermis, estructura que se forma durante este segundo trimestre (11,15).

Distintos estudios han detectado alteraciones en el volumen o asimetrías del núcleo caudado, sin embargo, existen controversias respecto a sus interpretaciones, cuestionando si existe una asimetría normal del caudado, o si esta asimetría favorece al hemisferio derecho o al izquierdo.

Estudios recientes han encontrado reducción bilateral del tamaño del putamen así como una disminución del volumen del globo pálido derecho (13).

Mediante estudios con resonancia magnética se han cuantificado reducciones del 10 por ciento en el lóbulo frontal (corteza prefrontal dorsolateral y cíngulo anterior), ganglios basales (caudado y globo pálido) y algunas regiones del cuerpo calloso que unen regiones frontales y parietales, particularmente en el lado derecho de todas estas regiones (16).

El cerebelo también está implicado en la fisiopatología del TDAH, siendo el volumen de los hemisferios cerebelosos significativamente menor en los niños varones con TDAH (11). El vermis cerebeloso globalmente, y en especial, los lóbulos posteroinferiores (lóbulos VIII-X) fueron significativamente más pequeños en individuos con TDAH (17).

Neuroimágen funcional

Los estudios de neuroimagen funcional revelan diferencias funcionales en la corteza prefrontal y en el estriado en pacientes con TDAH respecto a los controles, sugiriendo la implicación de los circuitos fronto-estriales en la patogénesis del TDAH, así como un patrón inmaduro en el córtex prefrontal dorsolateral y en los núcleos caudado y pálido del hemisferio derecho (5).

Un estudio reciente que aplicó la técnica de morfometría basada en vóxeles reportó una disminución de la sustancia blanca en los niños con TDAH, de manera que el cerebro en estos pacientes es un 5,4 por ciento más reducido respecto a los controles (18).

En otro trabajo con magnetoencefalografía se detectó un patrón de respuesta del lóbulo temporal medial - cortex cingulado anterior disminuido en los niños con TDAH respecto a los controles, por lo contrario, los niños con TDAH mostraron una actividad temprana en el lóbulo parietal inferior izquierdo y el giro temporal superior posterior (19).

Neurofisiología

Varios trabajos corroboran los hallazgos mediante técnicas de neuroimagen que han detectado una anatomía anormal del lóbulo prefrontal derecho, así como alteraciones funcionales en las mismas áreas en el TDAH (20-22).

Los estudios clásicos con electroencefalografía intentaron determinar si existía relación entre la sintomatología clínica y las características electroencefalográficas, poniendo de manifiesto la presencia de un patrón de baja maduración cerebral en una parte de estos niños (23). Estudios más recientes han reportado la presencia de un incremento de la actividad theta en el electroencefalograma (EEG) (24), siguiendo un patrón diferente en niños y niñas (25).

El sueño también puede presentar alteraciones en los pacientes con TDAH, las cuales podrían estar relacionadas con la disfunción bioquímica subyacente (26). Se han descrito patrones de actividad motora nocturna y trastorno de movimiento rítmico en el sueño en pacientes con TDAH, persistiendo incluso en la edad adulta (27, 28).

En un estudio reciente con niños con TDAH sin antecedentes de epilepsia, el registro polisomnográfico reveló alteraciones específicas, tales como punta-onda continua durante el sueño lento, actividad paroxística en forma de puntas-ondas agudas y lentas en la zona parietotemporal con generalización secundaria y frecuentes descargas paroxísticas generalizadas de ondas lentas y agudas en todas las fases del sueño (29).

Mediante la práctica de potenciales evocados cognitivos (P300) se ha determinado la presencia de una alteración del procesamiento cognitivo en los niños con TDAH de tipo inatento, así como una disfunción de los mecanismos atencionales. Además permiten comprobar la eficacia del tratamiento farmacológico con metilfenidato (30-32).

Neuroquímica

Desde los años 70 se ha propuesto una teoría bioquímica del TDAH basada en la hipótesis de las catecolaminas. Nuevas propuestas de esta teoría destacan el papel fundamental de la dopamina y la norepinefrina.

Castellanos propuso la teoría unitaria de la dopamina del TDAH, basada en la existencia de anormalidades en dos regiones dopaminérgicas: una hipoactivación de las regiones corticales (cíngulo anterior), que produce déficit cognitivo, y una sobreactividad en regiones subcorticales (núcleo caudado), que causa un exceso motor (33).

Arnsten et al modificaron la teoría noradrenérgica del TDAH, y propusieron que pueden existir diferentes anormalidades en dos regiones noradrenérgicas: una hipoactividad cortical (dorsolateral prefrontal), que deriva a un déficit primario de atención (memoria de trabajo) y sobreactividad en los sistemas subcorticales (*locus ceruleus*), que resulta en una sobrealerta (34).

GENÉTICA DEL TDAH

Los estudios de gemelos y familias han demostrado el factor hereditario del TDAH. Los hijos de padres con TDAH tienen el 50 por ciento de probabilidades de sufrir el mismo trastorno y los estudios con gemelos revelan que los factores genéticos explican entre un 50 y un 70 por ciento los síntomas del TDAH (35,36). La concordancia es mayor en gemelos monocigóticos que en dicigóticos. Gillis et al obtuvieron una correlación de 0,86 en monocigóticos y de 0,29 en dicigóticos (37).

Los mecanismos genéticos del TDAH son poligénicos y su estudio se ha centrado en los genes relacionados con la dopamina. Un gen implicado en el TDAH podría ser el gen del receptor D2 situado en el cromosoma 11 (11q22-23) (38).

Cook et al determinaron que los niños hiperactivos tenían más probabilidad de sufrir

una variación alélica en el gen transportador de la dopamina DAT1 en el cromosoma 5 (5p15.3) (39). LaHoste et al observaron que una variante alélica del gen del receptor D4 de la dopamina DRD4 en el cromosoma 11 (11p15.5) se encontraba con más frecuencia en niños con TDAH (40). Otros genes candidatos son el gen del transportador de la norepinefrina (NET1) y el gen del receptor D1 de la dopamina (DRD1) (41).

Por el momento no existe ningún marcador biológico del TDAH, su diagnóstico se debe realizar a través del método observacional neuro-conductual y para ello deben intervenir un equipo multidisciplinario bien organizado. Las nuevas investigaciones recientes desde el punto de vista neurobiológico se están acercando a la realidad fisiopatogénica. Las nuevas técnicas de neuroimagen como son la RM funcional, la tomografía por emisión de positrones y la magnetoencefalografía han abierto una ventana de esperanza y futuro para este trastorno. Por el momento, la detección, el diagnóstico y el tratamiento médico y de intervención pedagógica son los instrumentos que están colaborando en mejorar la calidad de vida de los pacientes con TDAH.

REFERENCIAS

1. Miranda A, Jarque S, Soriano M. Trastorno de hiperactividad con déficit de atención: polémicas actuales acerca de su definición, epidemiología, bases etiológicas y aproximaciones a la intervención. *Rev Neurol* 1999; 28 (Supl 2): S182-S188.

2. Still GF. The Coulstonian lectures: some abnormal physical conditions in children; Lecture II. Delivered before the Royal College of Physicians. London; 1902.

3. Clements SD. Minimal brain dysfunction in children. Terminology and Identification (USPH Publication Nº 1415). Washington: Government Printing Office; 1966.

4. Douglas V. Stop, look and listen: the problem of sustained attention impulse control in hyperactive and normal children. *Can J Behav Sci* 1972; 4: 159-82.

5. Mediavilla-García C. Neurobiología del trastorno de hiperactividad. *Rev Neurol* 2003; 36: 555-65.

6. Castellanos FX, Acosta MT. El síndrome de déficit de atención con hiperactividad como expresión de un trastorno funcional orgánico. *Rev Neurol* 2002; 35: 1-11.

7. Sell-Salazar F. Síndrome de hiperactividad y déficit de atención. *Rev Neurol* 2003; 37: 353-8.

8. Pascual-Castroviejo I. Enfermedad comórbida del síndrome de déficit de atención con hiperactividad. *Rev Neurol* 2002; 35:11-17.

9. Reiss AL, Abrams MT, Singer HS, Ross JL, Denckla MB. Brain development, gender and IQ in children. A volumetric imaging study. *Brain* 1996; 119: 1763-74.

10. Hynd GW, Semrud-Clikeman M, Lorys AR, Novey AR, Eliopulos D. Brain morphology in developmental dyslexia and attention deficit disorder/hyperactivity. *Arch Neurol* 1990; 47: 919-26.

11. Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Vaituzis AC, Dickstein DP, et al. Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 607-16.

12. Filipek PA, Semrud-Clikeman M, Steingard RJ, Renshaw PF, Kennedy DN, Biederman J. Volumetric MRI analysis comparing attention-deficit hyperactivity disorder and normal controls. *Neurology* 1997; 48:589-601.

13. Overmeyer S, Bullmore ET, Suckling J, Simmons A, Williams SCR, Santosh PJ, et al. Distributed grey and white matter deficits in hyperkinetic disorder: MRI evidence for anatomical abnormality in an attentional network. *Psychol Med* 2001; 31: 1425-35.

14. Pueyo R, Mañeru C, Vendrell P, Mataró M, Estévez-González A, García-Sánchez C, et al. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Asimetrías cerebrales observadas en resonancia magnética. *Rev Neurol* 2000; 30: 290-5.

15. Nopoulos P, Berg S, Castellanos FX, Delgado A, Andreasen NC, Rapoport JL. Developmental brain anormalies in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 2000; 15: 102-8.

16. Solanto MV. Clinical Psychopharmacology of AD/HD: implications for animal models. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24:27-30.

17. Berquin PC, Giedd JN, Jacobsen LK, Hamburger SD, Krain AL, Rapoport JL, et al. The cerebellum in attention-deficit/hyperactivity disorder: a morphometric study. *Neurology* 1998; 50: 1087-93.

18. Carmona S, Vilarroya O, Bielsa A, Tremols V, Soliva JC, Rovira M, et al. Global and regional gray matter reductions in ADHD: a voxel-based morphometric study. *Neurosci Lett* 2005; 389: 88-93.

19. Mulas F, Capilla A, Fernández S, Etchepareborda MC, Campo P, Maestu F, et al. Shifting-related brain magnetic activity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 8.

20. Silberstein RB, Farrow M, Levy F, Pipingas A, Hay DA, Jarman FC. Functional brain electrical activity mapping in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 1105-12.

21. Baving L, Laucht M, Schmidt MH. Atypical frontal brain activation in ADHD: preschool and elementary school boys and girls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 1363-71.

22. Pliszka SR, Liotti M, Woldorff MG. Inhibitory control in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: event-related potentials identify the processing component and timing of an impaired right-frontal response-inhibition mechanism. *Biol Psychiatry* 2000; 48:238-46.

23. Satterfield JH, Schell AM, Backs RW, Hidaka KC. A cross-sectional and longitudinal study of age effects of electrophysiological measures in hyperactive and normal children. *Biol Psychiatry* 1984; 19:973-90.

24. Boutros N, Fraenkel L, Feingold A. A four-step approach for developing diagnostic tests in psychiatry: EEG in ADHD as a test case. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005; 17: 455-64.

25. Hermens DF, Kohn MR, Clarke SD, Gordon

E, Williams LM. Sex differences in adolescent ADHD: findings from concurrent EEG and EDA. *Clin Neurophysiol* 2005; 116: 1455-63.

26. O'Brien LM, Gozal D. Sleep in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Minerva Pediatr* 2004; 56: 585-601.

27. Philipsen A, Feige B, Hesslinger B, Ebert D, Carl C, Hornyak M et al. Sleep in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled polysomnographic study including spectral analysis of the sleep EEG. *Sleep* 2005; 28:877-84.

28. Stepanova I, Nevsimalova S, Hanusova J. Rhythmic movement disorder in sleep persisting into childhood and adulthood. *Sleep* 2005; 28:851-7.

29. Castañeda-Cabrero C, Lorenzo-Sanz G, Caro-Martinez E, Galán-Sánchez JM, Sáez-Álvarez J, Quintana-Aparicio P, et al. Alteraciones electroencefalográficas en niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Rev Neurol* 2003; 37: 904-8.

30. Idiazábal-Alecha MA, Palencia-Taboada AB, Sangorrín J, Espadaler-Gamissans JM. Potenciales evocados cognitivos en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Rev Neurol* 2002; 34: 301-5.

31. Idiazábal-Alecha MA, Rodríguez-Vázquez S, Guerrero-Gallo D, Vicent-Sardinero X. Utilidad de los potenciales evocados cognitivos en la valoración de la efectividad del tratamiento con metilfenidato en niños con trastorno de déficit de atención con hiperactiviadad. *Rev Neurol* 2005; 40 (Supl 1): S37-S42.

32. Smeyers P. Estudios de potenciales evocados en niños con síndrome por déficit de atención e hiperactividad. *Rev Neurol* 1999; 28 (Supl 2):S173-6.

33. Castellanos FX. Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Pediatr* 1997; 36: 381-93.

34. Arnsten AF, Steere JC, Hunt RD. The contribution of alpha 2-noradrenergic mechanisms of prefrontal cortical cognitive function. Potential significance for attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 448-55.

35. Faraone SV, Biederman J, Jetton JG, Tsuang MT. Attention deficit disorder and conduct disorder: longitudinal evidence for a familial subtype. *Psychol Med* 1997; 27: 291-300.

36. Kuntsi J, Stevenson J. A behaviour genetic analysis of psychological processes underlying hyperactivity. Paper presented 9th Eunethydis Meeting. 14th-15th November. London; 1998.

37. Gillis JJ, Gilger JW, Pennington BF, DeFries JC. Attention deficit disorder in reading-disabled twins: evidence for a genetic etiology. *J Abnorm Child Psychol* 1992; 20: 303-15.

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

39. Cook EH, Stein MA. Krasowski MD, et al. Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am J Hum Genet* 1995; 56:993-8.

40. LaHoste GJ, Swanson JM, Wigal S, et al. Dopamine D4receptorgene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1996; 1: 121-4.

41. Bobb AJ, Addington AM, Sidransky E, Gornick MC, Lerch JP, Greenstein DK, et al. Support for association between ADHD and two candidate genes: NET1 and DRD1. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 134:67-72.