

**P.A. González-Pérez, S. Hernández
Expósito, R. Martín González
A. García Quintás**

Departamento de Psicobiología y Metodología
de las Ciencias del Comportamiento
Facultad de Psicología, Universidad de La
Laguna, Tenerife

Correspondencia:

Dr. Sergio Hernández Expósito. Dpto. de Psicobiología y Metodología de las Ciencias del Comportamiento, Facultad de Psicología, Universidad de La Laguna. Campus de Guajara, 38205, La Laguna, Tenerife.
Tfno. +34922317561, Fax: +34922317461, email: sexposit@ull.es

**Alteraciones genéticas
en el trastorno por
déficit de atención con
hiperactividad: relación con
variables neuropsicológicas**

*Genetic variations in
attention deficit hyperactivity
disorder: relationship with
neuropsychological variables*

RESUMEN

El Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) es una patología frecuente de la infancia con una fuerte contribución genética. Tras unos años dedicados al estudio de los genes específicos que explicaban la sintomatología nuclear del trastorno (inatención, hiperactividad e impulsividad), en la actualidad el interés de los investigadores se ha ampliado, considerando la repercusión neuropsicológica que estas alteraciones genéticas tienen en los sujetos afectados de esta patología. En este trabajo revisamos la literatura existente sobre los correlatos genéticos de los déficits cognitivos del TDAH. Estas nuevas estrategias de investigación, necesariamente multidisciplinarias, pretenden conseguir, además del incremento en la caracterización neurobiológica de esta patología, líneas de tratamiento alternativas a las existentes que respondan a la relación comentada entre genes y cognición en el TDAH.

Palabras clave: Atención, Funciones Ejecutivas, Genes, Neuropsicología Infantil, Neurotransmisores, TDAH.

ABSTRACT

Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) is a frequent disorder in childhood with a strong genetic contribution. After a few years studying the specific genes that could explain the nuclear symptomatology of the disorder (inattention, hyperactivity, and impulsivity), actual research has been extended considering the neuropsychological repercussion that these genetic alterations have in subjects with ADHD. In this work we review the existing literature on the genetic basis of the cognitive deficits in ADHD. These new research strategies, necessarily multidisciplinary, try to explain a better neurobiological characterization of this pathology, plus alternative new lines of treatment based on the relationship between genes and cognition in ADHD.

Keywords: Attention, ADHD, Child Neuropsychology, Executive Functions, Genes, Neurotransmitters.

INTRODUCCIÓN

El Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) es un trastorno neuroevolutivo caracterizado por la presencia inatención, hiperactividad e impulsividad con una frecuencia y gravedad mayores a las observadas en población de la misma edad e igual nivel de desarrollo¹. Su prevalencia se sitúa en torno al 3-7% de los niños en edad escolar, con ratios según el sexo (varón-mujer) que van de 2:1 a 9:1 en función del tipo y las circunstancias clínicas². Se trata de un trastorno que con elevada frecuencia persiste a lo largo de todo el ciclo vital, con un porcentaje que oscila entre el 30 y 50% de persistencia en la vida adulta^{3,4}. Desde los acercamientos neurobiológicos se considera que el TDAH está causado por la confluencia de muchos factores de riesgo, genéticos y ambientales, cuyas contribuciones parciales incrementan la vulnerabilidad a padecer el trastorno⁵.

GENÉTICA DEL TDAH

Existen al menos dos razones para plantear un componente genético en el TDAH. De una parte, la elevada prevalencia familiar del trastorno, con un rango de heredabilidad que oscila entre el 60% y el 90%⁶⁻⁸. De otra, la identificación de anomalías en genes implicados en los sistemas de neurotransmisión dopaminérgicos, noradrenérgicos y serotoninérgicos en esta población. Estos genes participan en la codificación de la síntesis de receptores de membrana, transportadores y enzimas que median rutas metabólicas para estos neurotransmisores. La disfunción de estos sistemas se ha asociado a la sintomato-

logía nuclear del TDAH, así como a déficits en el rendimiento cognitivo. En este sentido, podríamos considerar que el perfil neuropsicológico evidenciado en estos niños puede estar reflejando alteraciones genéticas⁹, entendiendo por tanto el disfuncionamiento ejecutivo como un endofenotipo del TDAH¹⁰. Diversas investigaciones han evidenciado la contribución de un conjunto de genes a esta patología, ya sea en relación a sus síntomas nucleares o a su endofenotipo.

El gen encargado de la síntesis del transportador de la dopamina (DAT) es el SLC6A3 o DAT1, y se localiza en el cromosoma 5p15.3^{11,12}. Sus alelos más frecuentes son el 10 (constituido por 480 pares de bases, 71,9%) y el 9 (440 pb, 23,4%)¹³. El primero (10-repeat) se ha asociado a un incremento anómalo de la recaptación de la dopamina (DA), lo que conlleva una menor biodisponibilidad dopaminérgica en el espacio sináptico¹⁴. El metilfenidato actúa sobre este transportador inhibiendo la recaptación de la DA del espacio sináptico, lo cual mejora la sintomatología nuclear del trastorno¹⁵. Por otra parte, distintos estudios relacionan la actividad de los DAT con medidas neuropsicológicas, aunque mostrando resultados inconsistentes¹⁶. En este sentido, se ha observado en un estudio que homocigóticos para el alelo 10 muestran más errores de comisión, respuestas impulsivas y mayor variabilidad en los tiempos de reacción, comparados con los que presentaban el alelo 9¹⁷; en cambio, los resultados de Bellgrove y colaboradores⁹ sólo coinciden en la mayor variabilidad de los tiempos de reacción. Otros trabajos encuentran menos errores de omisión en los homocigóticos para el alelo 10 frente a los heterocigóticos, con ausencia de diferencias en comisiones, tiempos de reacción o su variabili-

dad¹⁸. Con respecto a las funciones ejecutivas (FE), algunos índices se han asociado al DAT1, modulando el rendimiento o no en función de la presencia del genotipo 10-10 ó 9-10¹⁹. En última instancia, Mill y colaboradores²⁰ identifican un bajo cociente intelectual (CI) en niños con TDAH asociado al genotipo 10-10, lo que podría sugerir una base genética para las diferencias de CI que se observan en esta patología con respecto a la población normal. No obstante, estos resultados también son controvertidos, no encontrando tal relación otros autores²¹⁻²³.

El receptor dopaminérgico DRD1, en el cortex prefrontal se ha visto relacionado con los déficits en la memoria de trabajo que se observan en los niños con TDAH. El gen que codifica la síntesis del receptor 2 para la dopamina (DRD2) se ha localizado en el cromosoma 11q23.1²⁴. Está presente en áreas cerebrales relevantes en esta patología, como el cortex prefrontal y los ganglios de la base, y parece que tiene relevancia en la modulación de la recompensa regulada por el sistema mesolímbico²⁵. También parece estar relacionado con el TDAH asociado al síndrome de Tourette, concretamente el alelo A1 del gen que codifica el receptor DRD2²⁶. No obstante, algunos autores encuentran un mayor número de síntomas cuanto menor es la frecuencia del alelo A1, así como una correlación positiva del alelo A2 con los síntomas impulsivos del TDAH, y menos con los subtipos de inatención. Estos resultados, no obstante son controvertidos y no están suficientemente claros. En humanos, el gen responsable del receptor 3 para la dopamina (DRD3) se ha localizado en el cromosoma 3q13.3²⁷. Algunos estudios de marcaje genético, así como estudios de cohorte, han intentado relacionar este gen con el TDAH sin que parezcan haber establecido una relación

clara²⁸⁻³⁰. Otro gen implicado es el responsable del receptor 4 para la dopamina (DRD4), presente en el cortex prefrontal. Este gen, que genera una proteína de 387 aminoácidos, se ha localizado en el cromosoma 11 y presenta un polimorfismo en la región 11p15.5, donde uno de sus alelos (7-repeat) ha sido relacionado como factor de riesgo para el TDAH^{31,32}. También se ha puesto de manifiesto la participación del gen responsable de la síntesis del receptor 5 para la dopamina (DRD5), localizado en el cromosoma 4p.15.3³³. En concreto, se han observado algunas sustituciones en aminoácidos que implican un déficit en la afinidad, situación que podría incrementar el riesgo de TDAH³⁴.

La catecol-o-metiltransferasa (COMT) es una enzima degradadora de la dopamina, la noradrenalina y la adrenalina. El gen que media su síntesis, localizado en la región cromosómica 22q11.1-q11.2, sufre en ocasiones una sustitución en el aminoácido 158 de valina (Val) por metionina (Met). La forma Met reduce la actividad de la COMT, lo que se traduce en una mayor biodisponibilidad de dopamina, y la forma Val aumenta la actividad de la COMT, reduciendo por tanto la biodisponibilidad de dopamina y noradrenalina³⁵. Algunos trabajos han estudiado la asociación entre el polimorfismo Val/Met y varias funciones neurocognitivas, especialmente el funcionamiento ejecutivo, sin que hayan encontrado una correlación significativa^{36,37}. Por otra parte, en estudios donde se medía el rendimiento en errores de comisión en el Continuous Performance Test (CPT) y la presencia de los genotipos Val/Val, Val/Met y Met/Met, se observaron diferencias significativas para el grupo Met/Met³⁸. Otra enzima que interviene en la ruta metabólica de las catecolaminas es la dopamina beta-hidroxilasa

(DBH), que se encarga de mediar la conversión de dopamina en noradrenalina. Se han identificado algunos alelos para el gen que codifica la DBH, localizado en el cromosoma 9q34³⁹, relacionados con el TDAH⁴⁰. En concreto, uno de los polimorfismos más frecuentemente estudiado y que ha sido significativamente asociado al TDAH es el 5'TaqI del alelo A27. En este sentido, Bellgrove y colaboradores⁴¹ hallaron déficits en la resolución temporal de la atención visual en pacientes con TDAH asociados a este polimorfismo. Este mismo autor⁴² también encontró un número significativamente mayor de errores de omisión y comisión, así como mayores tiempos de reacción en tareas de atención sostenida, en los niños que presentaban dos copias del alelo A2 frente a aquéllos que no presentaban este alelo. En otro estudio donde se comparaba el rendimiento en variables neuropsicológicas entre un grupo de adolescentes con TDAH y un grupo control, se observó un mayor número de errores en el Wisconsin Card Sorting Test y el Matched Figure Test en el grupo de sujetos TDAH homocigóticos para el alelo A2⁴³. La monoaminoxidasa (MAO) es otra enzima que participa en el metabolismo de las catecolaminas. Los genes que codifican la síntesis de las dos formas de esta enzima (MAOA, MAOB) se encuentran en el cromosoma Xp 11.23⁴⁴. Diversos estudios se han centrado en el papel que desempeña la MAOA en el TDAH. Específicamente esta enzima presenta polimorfismos con alelos de 2, 3, 3.5, 4 y 5-copias, considerándose de baja actividad (baja eficiencia en el proceso de transcripción del gen) los alelos de 2 y 3 copias, y de alta actividad los 3.5, 4 y 5⁴⁵. La baja actividad de estos alelos se ha asociado con impulsividad y conductas agresivas⁴⁶, mientras que participantes en tareas de atención, que pre-

sentaban los alelos con 4 y 5 copias, cometían más errores de comisión que aquéllos que no presentaban estos alelos⁴⁷.

El gen que codifica la síntesis del transportador de la noradrenalina (NET1 o SLC6A2) está localizado en la región 16q12.2⁴⁸, y se encarga de la recaptación de la noradrenalina una vez liberada en el espacio sináptico⁴⁹. La atomoxetina inhibe la acción de este transportador, siendo por ello un fármaco eficaz en el tratamiento del TDAH^{50,51}. El gen para el receptor noradrenérgico $\alpha 2$ (ADRA2A) también ha sido objeto de estudio en cuanto a su posible vinculación al funcionamiento ejecutivo. En esta línea, Waldman y colaboradores⁵² encuentran correlaciones entre los polimorfismos del gen y varias de las medidas del funcionamiento ejecutivo utilizadas. En concreto, con la memoria de trabajo, las alternancias (flexibilidad cognitiva) y la velocidad de respuesta (tiempos de reacción).

También se ha estudiado el transportador de la serotonina (5-HTT, SLC6A4), localizado en el cromosoma 17q11.1-q12⁵³. Este presenta un polimorfismo (5HTTLPR) con un alelo corto y otro largo. La versión corta del alelo se asocia a una reducción de la actividad del transportador, que se traduce en una mayor biodisponibilidad serotoninérgica, mientras que la versión larga se asocia a una mayor recaptación de la serotonina, que desemboca en una menor actividad de este neurotransmisor en el espacio sináptico⁵⁴. Manor y colaboradores⁵⁵ encontraron una asociación entre la expresión larga del alelo y los niños diagnosticados de subtipo combinado. Este y otros resultados en la misma línea llevaron a designar como “alelo de riesgo” a esta variante. No obstante, estos resultados no han sido replicados en todos los estudios. En este sentido, Grevet y colaboradores⁵⁶ no encontra-

ron relación entre el polimorfismo 5-HTTLPR y la predisposición a padecer el trastorno en adultos.

SISTEMAS DE NEUROTRANSMISIÓN, TDAH Y FUNCIONES EJECUTIVAS

Desde hace más de treinta años se han vinculado las alteraciones en los sistemas de neurotransmisión catecolaminérgicos, centrándose principalmente en la dopamina (DA) y la noradrenalina (NE), con el TDAH⁵⁷. Del mismo modo que cada vez tienen mayor aceptación en la comunidad científica los datos neuroanatómicos, que postulan déficits volumétricos en diferentes regiones cerebrales en los sujetos TDAH, también parece consolidarse la postura que identifica a este trastorno con un deficiente funcionamiento de los sistemas neurales mencionados. Una definición que refleja esta línea de trabajo es la publicada por Himelstein y colaboradores⁵⁸, para quienes “el TDAH estaría causado por una disfunción de los circuitos noradrenérgicos y dopaminérgicos fronto-estriales que dan lugar a déficits ejecutivos en el funcionamiento cognitivo”. La implicación de estos sistemas neurales en el TDAH viene apoyada por el hecho de que la medicación efectiva en el tratamiento de este trastorno (p.ej. metilfenidato y dextroanfetamina) afecta a la transmisión catecolaminérgica, y la medicación que no interactúa con estos neurotransmisores raramente es efectiva en esta patología^{59,60}. En este sentido, el metilfenidato, uno de los fármacos de primera elección en el tratamiento del TDAH, actúa bloqueando selectivamente el transportador de la dopamina (DAT), incrementándose así su acción sináptica, lo que a su vez potencia la actividad fronto-estriatal. A este in-

cremento le sigue, generalmente, una mejora de la ejecución en tareas de inhibición y atención en los sujetos con TDAH⁶¹, así como en aspectos neuropsicológicos tales como la memoria de trabajo⁶². El modafinilo también actúa sobre el sistema dopaminérgico bloqueando el transporte de DA. No obstante, el incremento de DA no es drástico, por lo que el efecto terapéutico del fármaco no está ideado en función de la acción dopaminérgica. En principio el objetivo es la activación de neuronas hipotalámicas, y en concreto la actuación sobre los péptidos hipocretina 1 y 2. De esta forma se logra una actividad cortical, responsable en última instancia de procesos de vigilia, ya que estos péptidos regulan los componentes colinérgicos y monoaminérgicos del Sistema de Activación Reticular Ascendente (SARA). Este sistema implica dos tipos de arousal: por un lado la vigilancia dirigida o intencionada, y por otro, el nivel de activación necesario para un funcionamiento normal. De ahí la aplicación del modafinilo para tratar el déficit atencional y el control ejecutivo. Sin embargo, aunque hay datos positivos a favor de los efectos en la reducción del déficit atencional y en el control de la impulsividad en el tratamiento con modafinilo en el TDAH, éstos no parecen ser del todo claros, debido, en principio, a que se trata en su mayoría de estudios piloto⁶³.

Las neuronas dopaminérgicas están implicadas en el aprendizaje y en el mantenimiento de respuestas condicionadas y motivadas, así como en la conducta dirigida hacia una meta⁶⁴⁻⁶⁷. La dopamina parece participar en la extracción de la información ambiental relevante y, a partir de aquí, utilizar esta información para programar las conductas necesarias para lograr un objetivo dado^{68,69}. Asimismo participa en los circuitos

prefrontales que subyacen a la memoria de trabajo. Estas capacidades son parte importante del funcionamiento ejecutivo. El cortex prefrontal es altamente dependiente de la proporción de dopamina existente para un adecuado funcionamiento cognitivo, y en este sentido se ha observado que bajos niveles de dopamina dificultan la capacidad de memoria de trabajo⁷⁰, y niveles altos alteran el funcionamiento ejecutivo⁷¹.

La biodisponibilidad dopaminérgica depende, entre otras consideraciones, del nivel existente de la proteína transportadora de la dopamina (DAT). En síntesis, la dopamina no acoplada a los receptores postsinápticos, o no degradada en el espacio sináptico, es recaptada por la neurona presináptica gracias, en gran medida, a la acción de los DAT. Dado este hecho, cualquier situación que incremente de forma significativa la población de DATs tendrá como consecuencia un incremento en la recaptación dopaminérgica y, por tanto, un descenso en la biodisponibilidad de este neurotransmisor. No obstante, se debe señalar que la biodisponibilidad de un neurotransmisor puede verse modificada tras la alteración de uno o más de los factores intervinientes en el sistema de neurotransmisión para ese neurotransmisor dado (síntesis, liberación, recaptación, degradación).

La circunstancia que acabamos de describir parece ser uno de los mecanismos fisiopatológicos del TDAH. Para Pliszka y colaboradores⁷², la disfunción dopaminérgica podría causar deterioro en las funciones ejecutivas mediadas por los lóbulos frontales. En concreto, las aferencias dopaminérgicas desde el área tegmental ventral estimulan los receptores postsinápticos D1 de las neuronas piramidales del cortex prefrontal y del cíngulo anterior, lo cual facilita la excitación de los receptores NMDA que reciben

los inputs desde el sistema atencional posterior. En este sentido, la acción dopaminérgica sobre el cortex prefrontal y el cíngulo es reducir la actividad neural irrelevante durante el desarrollo de las tareas ejecutivas.

La noradrenalina está involucrada en los estados de alerta y atención. El principal circuito noradrenérgico se origina en el locus coeruleus, innervando las regiones cinguladas dorsomediales y anteriores (regiones corticales involucradas en la atención)⁷³⁻⁷⁵. El cortex prefrontal está a su vez recíprocamente conectado con el locus coeruleus, lo que permite a la corteza prefrontal ejercer un control de “arriba-abajo” sobre la atención. Pliszka y colaboradores⁷² proponen que la desregulación de la noradrenalina podría ser responsable de la disrupción del sistema de atención posterior. Por otra parte, Arnsten y colaboradores⁷⁶ proponen que la alteración de la función de los receptores noradrenérgicos en el cortex prefrontal produce los déficits en el control inhibitorio característicos del TDAH. El cortex prefrontal recibe aferencias sensoriales y mnésicas desde el cortex parietal y temporal de asociación, y ejerce un control inhibitorio sobre las funciones motoras a través de conexiones con el núcleo caudado. El cortex prefrontal, por tanto, inhibe el procesamiento de estímulos irrelevantes a través de estas conexiones con el cortex de asociación. Las aferencias noradrenérgicas desde el locus coeruleus son críticas para la función inhibitoria ejercida por el cortex prefrontal. Estas aferencias estimulan los adrenorreceptores postsinápticos α_2 de las células piramidales del cortex prefrontal, cuya función es preparar a esta región cortical para procesar la tarea relevante al estímulo, suprimir los estímulos irrelevantes y contribuir a la inhibición conductual. El modelo explicaría el déficit en

el control inhibitorio característico del TDAH como consecuencia de una denervación parcial de los adrenorreceptores postsinápticos $\alpha 2$ de las células piramidales del cortex prefrontal, producida por una disminución en la actividad noradrenérgica. La atomoxetina es un fármaco no estimulante que actúa inhibiendo el transportador presináptico de la noradrenalina (NA), actuando sobre corteza cerebral, hipotálamo y núcleo estriado. En concreto, se observan mayores concentraciones extracelulares de noradrenalina y dopamina en la corteza prefrontal tras la administración del fármaco, lo que mejora la sintomatología del TDAH⁷⁷.

Se pone de manifiesto que, además de las alteraciones funcionales de las áreas corticales y subcorticales mencionadas anteriormente, hemos de considerar también que tanto parte de la sintomatología nuclear del TDAH (inatención, impulsividad e hiperactividad) como de los déficits cognitivos asociados, son compatibles con alteraciones de los circuitos prefrontales córtico-subcorticales, al menos aquellos mediatizados por la dopamina y por la noradrenalina.

CONCLUSIONES

Tras la revisión teórica realizada podemos definir el TDAH como un trastorno del neurodesarrollo que puede ser entendido a partir de los factores etiopatogénicos. En ellos, las variaciones genéticas llevarían a la desregulación de distintos sistemas de neurotransmisión, afectando al sustrato neural que constituye el correlato anatomopatológico del trastorno. Como consecuencia del mismo, se generan déficits en el funcionamiento cognitivo, entendido este último como endofenotipo, y a su vez la expresión conductual del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad.

Investigaciones futuras deben aclarar el papel que juegan cada uno de los factores expuestos y la relación entre ellos, para procurar una visión global de la patología en el contexto de la relación entre cerebro y conducta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chamberlain SR, Robbins TW, Winder-Rhodes S, Müller U, Sahakian BJ, Blackwell AD et al. Barnett Translational Approaches to Frontostriatal Dysfunction in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Using a Computerized Neuropsychological Battery. *Biol Psychiatry* 2010; in press.
2. Asociación de Psiquiatría Americana Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV-TR). Barcelona: Masson. 2002.
3. Silver LB. Trastorno por déficit de Atención con Hiperactividad, guía clínica de diagnóstico y tratamiento para profesionales de la salud. Barcelona: Psiquiatría Editores. 2004.
4. Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ. Attention deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Ann Rev Med* 2002; 53:112-131.
5. Curatolo P, Paloscia C, D'Agati E, Moavero R, Pasini A. The neurobiology of attention deficit/hyperactivity disorder. *Eur J Paediatr Neurol* 2009; 299-304.
6. Waldman ID, Rhee SH. Behavioral and molecular genetic studies of ADHD. En: Sandberg S. *Hyperactivity and attention disorder in childhood*. 2nd ed. New York: Cambridge University Press. 2002. 290-335.
7. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyper-

- ractivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1313-1323.
8. Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005; 366: 237-48.
 9. Bellgrove MA, Hawi Z, Kirley A. Dissecting the attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) phenotype: sustained attention, response variability and spatial attentional asymmetries in relation to dopamine transporter (DAT1) genotype. *Neuropsychologia* 2005; 43: 1847-57.
 10. Nigg JT. Is ADHD an inhibitory disorder? *Psychol Bull* 2001; 127: 571-589.
 11. Giros B, Mestikawy S, Godinot N, Zheng K, Han H, Yang-feng T et al. Cloning, pharmacological characterization, and chromosome assignment of the human dopamine transporter. *Mol Pharmacol* 1992. 42: 383-90.
 12. Vandenberg DJ, Persico AM, Hawkins AL, Griffin CA, Li X, Jabs EW et al. Human dopamine transporter gene maps to chromosome 5p15.3 and displays a VNTR. *Genomics* 1992; 14: 1104-6.
 13. Doucette-Stamm LA, Blakely DJ, Tian J, Mockus S, Mao JJ. Population genetic study of the human dopamine transporter gene (DAT1). *Genet Epidemiol* 1995; 12: 303-308.
 14. Mill J, Asherson P, Browes C, D'Souza U, Craig I. Expression of the dopamine transporter genes is regulated by 3'-UTR VNTR: evidence from brain and lymphocytes using quantitative RT-PCR. *Am J Med Gen* 2002; 114: 975-979.
 15. Volkow N, Ding Y, Fowler J, Wang G, Logan J, Gatley J et al. Is methylphenidate like cocaine? *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 456-463.
 16. Rommelse N, Altink M, Arias-Vazquez A, Buschgens C, Fliers E, Faraone S et al. A review and analysis of the relationship between neuropsychological measures and DAT1 in ADHD. *Am J Med Gen* 2008; 147B: 1536-1546.
 17. Loo SK, Specter E, Smolen A, Hopfer C, Teale PD, Reite ML. Functional effects of the DAT1 polymorphism on EEG measures in ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42: 986-93.
 18. Oh KS, Shin DW, Oh GT, Noh KS. Dopamine transporter genotype influences the attention deficit in Korean boys with ADHD. *Yonsei Med J* 2003; 44: 787-92.
 19. Karama S, Grizenko N, Sonuga-Barke E, Doyle A, Biederman J, Mbekou V et al. Dopamine transporter 3'UTR VNTR genotype is a marker of performance on executive function tasks in children with ADHD. *BMC Psychiatry* 2008; 8:b45.
 20. Mill J, Caspi A, Williams BS, Craig I, Taylor A, Polo-Tomas M et al. Prediction of heterogeneity in intelligence and adult prognosis by genetic polymorphisms in the dopamine system among children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 462-469.
 21. Sonuga-Barke EJS, Brookes KJ, Buitelaar J, Anney R, Bitsakou P, Baeyens D et al. Intelligence in DSM-IV combined type attention-deficit/hyperactivity disorder is not predicted by either dopamine receptor/transporter genes or other previously identified risk alleles for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147: 316-9.
 22. Genro JP, Roman T, Zeni CP, Grevet EH,

- Schmitz M, de Abreu PB et al. No association between dopaminergic polymorphisms and intelligence variability in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 1066–1067.
23. Rueda MR, Rothbart MK, McCandliss BD, Saccomanno L, Posner MI. Training, maturation, and genetic influences on the development of executive attention. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 14931–14936.
24. Eubanks JH, Djabali M, Selleri L, Grandy DK, Civelli O, McElligot DL et al. Structure and linkage of the D2 dopamine receptor and neural cell adhesion molecule genes on human chromosome 11q23. *Genomics* 1992; 14: 1010–1018.
25. Usiello A, Baik JH, Rouge-Pont F, Picetti R, Dierich A, Lemeur M et al. Distinct functions of the two isoforms of dopamine D2 receptors. *Nature* 2000; 408: 199–203.
26. Comings DE, Comings DG, Muhleman D, Dietz G, Shahbahrami B, Tost D et al. The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorder. *JAMA* 1991; 266: 1793–1800.
27. Le Coniat M, Sokoloff P, Hillion J, Martres MP, Giros B, Pilon C et al. Chromosomal localization of the human D3 dopamine receptor gene. *Human Genetic* 1991; 87: 618–620.
28. Barr CL, Wig KG, Wu J, Zai C, Bloom S, Tannock R et al. Linkage study of two polymorphisms at the dopamine D3 receptor gene and attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 2000; 96: 114–117.
29. Kopeckova M, Paclt I, Petrsek J, Pacltova D, Malikova M, Zagatova V. Some ADHD polymorphisms (in genes DAT1, DRD2, DRD3, DBH, 5-HTT) in case-control study of 100 subjects 6–10 age. *Neuroendocrinol Lett* 2008; 29: 246–251.
30. Guan L, Wang B, Chen Y, Yang L, Li J, Qian Q et al. A high-density single-nucleotide polymorphism screen of 23 candidate genes in attention deficit hyperactivity disorder: suggesting multiple susceptibility genes among Chinese Han population. *Mol Psychiatry* 2008; 14: 546–554.
31. LaHoste GJ, Swanson JM, Wigal SB, Glabe C, King N, Kennedy JL. Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry* 1996; 1: 121–124.
32. Faraone SV. Report from the second international meeting of the attention deficit hyperactivity disorder molecular genetic network. *American Journal of Medical Genetics* 2001; 105: 255–258.
33. Sherrington R, Mankoo B, Attwood J, Kalsi G, Curtis D, Buetow K et al. Cloning of the human dopamine D5 receptor gene and identification of a highly polymorphic microsatellite for the DRD5 locus that shows tight linkage to the chromosome 4p reference marker RAF1P1. *Genomics* 1993; 18: 423–425.
34. Lowe N, Kirley A, Hawi Z, Sham P, Wickham H, Kratochvil CJ et al. Joint analysis of DRD5 marker concludes association with ADHD confined to the predominantly inattentive and combined subtypes. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 348–356.
35. Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application

- to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 243-250.
36. Mills S, Langley K, Van den Bree M, Street E, Turic D, Owen MJ et al. No evidence of association between catechol-O-methyltransferase (COMT) Val158Met genotype and performance on neuropsychological tasks in children with ADHD: a case-control study. *BMC Psychiatry* 2004; 4: 15.
 37. Taerk E, Grizenko N, Ben Amor L, Lageix P, Mbekou V, Deguzman R et al. Catechol-O-methyltransferase (COMT) Val108/158Met polymorphism does not modulate executive function in children with ADHD. *BMC Med Genet* 2004; 5: 30.
 38. Eisenberg J, Mei-Tal G, Steinberg A, Tartakovsky E, Zohar A, Gritsenko I et al. Halotype relative risk study of catechol-O-methyltransferase (COMT) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): association of the high enzyme activity Val allele with ADHD impulsive-hyperactive phenotype. *Am Journal Med Genet* 1999; 88: 497-502.
 39. Craig Sp, Buckle VJ, Lamouroux A, Mallet J, Craig IW. Localization of human dopamine beta hydroxylase (DBH) gene to chromosome 9q34. *Cytogenet Cell Genet* 1988; 48: 48-50.
 40. DiMaio S, Grizenko N, Joober R. Dopamine genes and attention-deficit hyperactivity disorder: A review. *J. Psychiatry Neurosci* 2003; 28: 27-38.
 41. Bellgrove MA, Mattingley JB, Hawi Z, Mullins C, Kirley A, Gill M et al. Impaired temporal resolution of visual attention and dopamine beta hydroxylase genotype in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 2006; 60: 1039-1045.
 42. Bellgrove MA, Hawi Z, Gill M, Robertson IH. The cognitive genetics of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): sustained attention as a candidate phenotype. *Cortex* 2006; 42: 838-845.
 43. Barkley RA, Smith KM, Fisher M, Navia B. An examination of the behavioral and neuropsychological correlates of three ADHD candidate gene polymorphisms (DRD47+, DBH Taq1 A2, and DAT1 40 bp VNRT) in hyperactive and normal children followed to adulthood. *Am Journal Medical Genetic B Neuropsychiatric Genet* 2006; 141B: 487-498.
 44. Lan NC, Heinzmann C, Gal A, Klisak I, Orth U, Lai E et al. Human monoamine oxidase A and B genes map to Xp 11.23 and are deleted in a patient with Norrie disease. *Genomics* 1989; 4: 552-559.
 45. Deckert J, Catalano M, Syagallo YV, Bosi M, Oklandnova O, Di Bella D et al. Excess of high activity monoamine oxidase. A gene promoter alleles in female patients with panic disorder. *Human Molecular Genetic* 1999; 8: 621-624.
 46. Manuck SB, Flory JD, Ferrell RE, Mann JJ, Muldoon MF. A regulatory polymorphism of the monoamine oxidase-A gene may be associated with variability in aggression, impulsivity, and central nervous system serotonergic responsivity. *Psychiatry Research* 2000; 95: 9-23.
 47. Manor I, Tyano S, Mel E, Eisenberg J, Bachner-Melman R, Kotler M et al. Family-based and association studies of monoamine oxidase A and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): preferential transmission of the long promoter-region repeat and its association with impaired performance on a

- continuos performance test (TOVA). *Molecular Psychiatry* 2002; 7: 626-632.
48. Gelernter J, Kruger S, Pakstis AJ, Pacholczyk T, Sparkes RS, Kidd KK et al. Assignment of the norepinephrine transporter protein (NET1) locus to chromosome 16. *Genomics* 1993; 18: 690-692.
49. Pacholczyk T, Blakely RD, Amara S. Expression cloning of a cocaine- and antidepressant-sensitive noradrenaline transporter. *Nature* 1991; 350: 350-354.
50. Kelsey DK, Sumner CR, Casat CD, Coury DL, Quintana H, Saylor KE et al. Once-daily atomoxetine treatment for children with attention-deficit=hyperactivity disorder, including an assessment of evening and morning behavior: A double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2004; 114: e1-8.
51. Allen AJ, Kurlan RM, Gilbert DL, Coffey BJ, Linder SL, Lewis DW et al. Atomoxetine treatment in children and adolescents with ADHD and comorbid tic disorders. *Neurology* 2005; 65: 1941-1949.
52. Waldman ID, Nigg JT, Gizer IR, Park L, Rappley MD, Friderici K. The adrenergic receptor alpha-2A gene (ADRA2A) and neuropsychological executive functions as putative endophenotypes for childhood ADHD. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2006; 6: 18-30.
53. Ramamoorthy S, Bauman AL, Moore KR, Han H, Yang-Feng T, Chang AS et al. Antidepressant- and cocaine-sensitive human serotonin transporter: molecular cloning, expression, and chromosomal localization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 2542-2546.
54. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996; 274: 1527-1531.
55. Manor I, Eisenberg J, Tyano S, Sever Y, Cohen H, Ebstein RP et al. Family-based association study of the serotonin transporter promoter region polymorphism (5-HTTLPR) in attention deficit hyperactivity disorder. *Am Journal Med Genet* 2001; 105: 91-95.
56. Grevet EH, Marques FZ, Salgado CA, Fischer AG, Kalil KL, Victor MM et al. Serotonin transporter gene polymorphism and the phenotypic heterogeneity of adult ADHD. *Journal of Neural Transmission* 2007; 114: 1631-1636.
57. Pliszka SR. The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1385-1390.
58. Himelstein J, Schulz K, Newcorn J, Halperin J. The Neurobiology of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Frontiers in Bioscience* 2000; 5: 461-478.
59. Zametkin AJ, Rapoport JL. Neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder: where have we come in 50 years? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1987; 26: 676-686.
60. Díaz-Heijtz R, Mulas F, Forssberg H. Alteraciones de los patrones de los marcadores de la dopamina en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Rev Neurol* 2006; 42: 19-23.
61. Turner DC, Robbins TW, Clark L, Aron AR, Dowson J, Sahakian BJ. Cognitive enhancing effects of modafinil in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 2003; 165: 260-269.
62. Rubio-Morell B, Martín-González R, He-

- rreros-Rodríguez O, González-Pérez P, Hernández-Expósito S, Quintero-Fuentes I et al. Evaluación neuropsicológica de la eficacia del metilfenidato-OROS en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2008; 46: 602-608.
63. James M, Swanson PhD. Role of executive function in ADHD. *Clin Psychiatry* 2003; 64: 35-39.
64. Moore RY, Bloom FE. Central catecholamine neuron systems: Anatomy and physiology of the dopamine systems. *Ann Rev Neurosci* 1978; 1: 129-169.
65. Schultz W. Responses of midbrain dopamine neurons to behavioral trigger stimuli in the monkey. *J Neurophysiol* 1986; 63: 1401-1412.
66. Schultz W, Apicella P, Ljungberg T. Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning and delayed response task. *J Neurosci* 1993; 13: 900-913.
67. Aosaki T, Graybiel AM, Kimura M. Effects of the nigrostriatal dopamine system on acquired neural responses in the striatum behaving monkeys. *Science* 1994; 265: 412-415.
68. Sawaguchi T, Matsumura M, Kubota K. Catecholaminergic effects on neuronal activity related to a delayed response task in monkey prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 1990; 63: 1385-1400.
69. Hollerman JR, Tremblay L, Schultz W. Involvement of basal ganglia and orbitofrontal cortex in goal-directed behavior. *Prog Brain Res* 2000; 126: 193-215.
70. Brozoski TJ, Brown RM, Rosvold HE, Goldman PS. Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science* 1979; 205: 929-932.
71. Seamans JK, Yang CR. The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Prog Neurobiol* 2004; 74: 1-58.
72. Pliszka SR, McCracken JT, Maas JW. Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder: current perspectives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 264-272.
73. Posner MI, Petersen SE, Fox PT, Raichle ME. Localization of cognitive operations in the human brain. *Science* 1988; 240: 1627-31.
74. Lewis DA, Morrison JH. Noradrenergic innervation of monkey prefrontal cortex: a dopamine-beta-hydroxylase immunohistochemical study. *J Comp Neurol* 1989; 282: 317-330.
75. Corbetta M, Miezin FM, Dobmeyer S, Shulman GL, Petersen SE. Attentional modulation of neural processing of shape, color and velocity in humans. *Science* 1990; 248: 1556-1559.
76. Arnsten AFT, Steere JC, Hunt RD. The contribution of $\alpha 2$ noradrenergic mechanisms to prefrontal cortical cognitive functions: potential significance to attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 448-455.
77. Velazquez-Tirado JD, Peña JA. Evidencia actual sobre la atomoxetina. Alternativa terapéutica para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Neurología* 2005; 41: 493-500.