# [Archived] Génétique du trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

**Philip Asherson, Ph.D.**

Kings College London, Royaume-Uni

Janvier 2011

## Introduction

Le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) est un trouble courant qui se révèle pendant l'enfance et qui persiste fréquemment à l'âge adulte; il est associé à des déficits fonctionnels et cognitifs et à des troubles comorbides. Il s'agit d'un trouble qui se retrouve souvent chez plusieurs membres d'une même famille. De nombreuses études menées chez des jumeaux révèlent sa forte héritabilité, témoignant de la prédominance d'influences génétiques sur son étiologie. Ces études n'excluent pas l'importance des facteurs environnementaux, mais elles suggèrent que, dans la plupart des cas, ces facteurs interagissent avec des facteurs génétiques. Toutefois, dans certains cas, des facteurs environnementaux exceptionnels, tels qu'une privation sévère de la satisfaction des besoins fondamentaux au début de la vie,[1] ou des facteurs de risque génétiques exceptionnels, tels que de rares *variantes du nombre de copies*, de certains gènes,[2] pourraient exercer des effets importants sur le risque de

TDAH. On ne connaît presque rien de la nature des influences génétiques sur ce trouble, mais on pense qu'il est surtout provoqué par les effets additifs et interactifs de variations génétiques courantes.

**Sujet**

Les études génétiques qui portent sur le TDAH sont utiles de deux façons. Premièrement, les études de génétique quantitative permettent d'estimer l'étendue des influences génétiques sur le TDAH et d'évaluer dans quelle mesure ces influences génétiques sont communes aux déficits cognitifs et fonctionnels cérébraux qui sont associés au TDAH ainsi qu'aux troubles et traits qui y sont comorbides. Deuxièmement, les études génétiques moléculaires permettent l'identification des facteurs de risque spécifiques qui sont impliqués, ce qui favorise une compréhension détaillée des mécanismes neurobiologiques et moléculaires en jeu.

**Questions clés pour la recherche**

Quelles sont les influences génétiques sur le TDAH et par quels mécanismes médiateurs ces influences génétiques se reflètent-elles dans le comportement? Comment les facteurs génétiques et environnementaux interagissent-ils dans l'étiologie du TDAH et des particularités comportementales et cognitives qui lui sont associées?

**Résultats d'études récentes**

Les études qui portent sur des jumeaux et des familles attestent que le TDAH est un trouble à tendance familiale, le risque qu'il se transmette aux enfants étant de l'ordre de cinq à dix fois celui de la population générale.[3,4] La proportion de la variance phénotypique expliquée par les facteurs génétiques (par ex. l'héritabilité) se situe en moyenne autour de 76 %.[5] L'analyse d'échantillons de jumeaux et d'enfants souffrant de TDAH et de leur famille suggère que la génétique influence le degré du TDAH dans toute la population et que la meilleure façon de concevoir ce trouble est en fait de le considérer comme étant l'expression extrême d'un ou de plusieurs trait(s) distribué(s) sur un continuum continu.[3] Les deux domaines de symptômes du TDAH– inattention et hyperactivité-impulsivité– partagent la majorité de leurs influences génétiques, mais pas toutes, ce qui suggère que des processus génétiques et neurobiologiques uniques et partagés sont impliqués.[6] D'autres études ont examiné dans quelle mesure les influences génétiques sont communes au TDAH et aux troubles et traits qui lui sont associés. Elles ont découvert que le TDAH, et en particulier les symptômes d'inattention du TDAH,

partagent des influences génétiques avec la dyslexie;[7] les symptômes d'hyperactivité-impulsivité avec problèmes d'opposition;[8] et le TDAH avec symptômes des troubles du spectre autistique.[9] On pense qu'il s'agit d'effets *pléiotropes* de certains gènes qui s'expriment dans plus d'un trouble clinique.

Plus récemment, le chevauchement d'effets familiaux sur le TDAH et des déficits cognitifs a permis d'identifier deux facteurs familiaux d'ordre cognitif.[10] Le plus important, qui reflète 85 % de la variance familiale du TDAH, englobait toutes les influences familiales sur le temps de réaction et sa variabilité dans une tâche de temps de réaction; le second facteur, moins important, reflétait 12,5 % de la variance familiale du trouble et englobait toutes les influences familiales sur les erreurs d'omission et 60 % des influences familiales sur les erreurs de commission dans une *tâche go/no-go*. Par ailleurs, les facteurs cognitifs se sont révélés indépendants des effets génétiques partagés entre le TDAH et le QI.[11] Ces deux facteurs liés à la performance cognitive semblent donc réunir la plupart des influences familiales sur le TDAH et découleraient principalement de facteurs génétiques. En conséquence, il est à présent nécessaire de mener d'autres recherches afin d'identifier les facteurs génétiques qui sous-tendent ces deux facteurs familiaux cognitifs ainsi que les processus neurobiologiques impliqués. Il faudra aussi clarifier si ces facteurs cognitifs participent à la médiation des effets génétiques sur le comportement ou s'ils résultent plutôt d'effets pléiotropes.

Les études sur la génétique moléculaire du TDAH ont commencé au milieu des années 1990 et visaient à 'identifier quelles variantes de gènes candidats étaient associés au trouble. Les deux premières associations qui ont été découvertes entre ce trouble et des variantes génétiques impliquaient le gène codant pour le *récepteur dopaminergique D4* (DRD4) et le gène codant pour le transporteur de la dopamine DAT1. Par la suite, on a rapporté une association entre le trouble et un marqueur microsatellite situé près du gène codant pour le récepteur dopaminergique D5 (DRD5). Depuis lors, de nombreuses études de réplication ont été menées, avec toutefois peu de réplications indépendantes. Une méta-analyse des données disponibles appuie fortement l'hypothèse d'une association entre le trouble et les gènes DRD4 et DRD5, association qui atteignait des niveaux de signification (statistique) à l'échelle du génome entier dans l'étude de Li et collègues.[12] Les résultats concernant l'association avec le gène DAT1 se sont révélés beaucoup moins robustes, n'appuyant que faiblement l'hypothèse d'une association entre ce gène et le trouble.[12] Il existe toutefois quelques sources potentielles d'hétérogénéité qui pourraient expliquer ceci, parmi lesquelles : une association spécifique avec le TDAH sans la

comorbidité d'un trouble des conduites,[13] une association avec des haplotypes spécifiques (séquences d'ADN corrélées entre elles et corrélées avec une variation génétique correspondante),[14,15] et l'interaction avec des mesures environnementales telles que le tabagisme de la mère pendant la grossesse.[16-18] Ces découvertes sur les gènes candidats sont importantes parce qu'elles constituent la première preuve directe que les gènes qui régulent la neurotransmission, en particulier la régulation du système dopaminergique, sont directement impliqués dans le risque de voir apparaître un TDAH. Elles confirment aussi les hypothèses a priori basées sur les effets immédiats et marqués des stimulants sur les symptômes du TDAH, qu'on attribue à l'effet des stimulants sur la disponibilité de la dopamine au niveau des synapses neuronales.

De nombreuses études sur d'autres gènes candidats ont été publiées, qui portaient principalement sur les systèmes *dopaminergique*, *sérotoninergique* et *noradrénergique*. Gizer et ses collègues[19] ont publié récemment une revue méta-analytique dans laquelle ils ont rapporté une association significative entre le TDAH et  plusieurs gènes (DRD4, DAT1, DRD5, DBH, ADRA2A, 5HTT, TPH2, MAOA, et SNAP25). Des recherches antérieures avaient estimé l'impact global des découvertes génétiques les plus répliquées et trouvé que près de 3,3 % de la variance totale du trouble s'expliquaient par les effets additifs des gènes concernés; ce qui représente seulement 4,3 % de l'héritabilité du TDAH, estimée à 76 %.[20] Il est donc clair que d'autres travaux sont nécessaires pour expliquer les autres influences génétiques sur le TDAH.

D'autres études ont exploité les puces qui détectent les *polymorphismes de nucléotides simples (PNS)* sur l'ADN et permettent ainsi le génotypage de marqueurs génétiques informatifs à travers tout le génome humain. Les PNS peuvent expliquer 80 % ou plus des variations génétiques courantes, ce nombre variant selon la densité des puces utilisées. Concernant le TDAH, les études d'association à l'échelle génomique doivent encore établir des associations inédites et les confirmer, puisqu'aucun PNS n'a encore atteint les seuils de signification à l'échelle génomique. Le problème est que les seuils de signification traditionnels allant de 0,05 à 0,001 seraient forcément satisfaits en analysant les PNS à travers tout le génome, à cause du très grand nombre d'haplotypes indépendants que contient le génome. Par conséquent, on recommande des seuils de signification plus élevés, de l'ordre de $5 \times 10^{-8}$, pour compenser la probabilité d'association avec le trouble, qui est à priori faible.[21] Cela signifie que pour les troubles complexes les plus fréquents, il faudrait 12 000 échantillons ou plus pour identifier de façon fiable quelques PNS associés au trouble, puisque dans presque tous les cas, des *allèles*

associés à un risque particulier n'ont permis d'identifier que de faibles risques génétiques, avec des rapports de cotes allant de 1,1 à 1,4 ou moins. La première étude d'association avec le TDAH à l'échelle génomique a examiné 438 784 PNS chez 958 trios formés d'enfants atteints de TDAH (tous types confondus) et de leurs parents. Les auteurs n'ont identifié aucun gène ayant un effet de modéré à important[22] et aucun de leurs résultats n'a atteint les seuils de signification à l'échelle génomique. Toutefois, en étudiant un ensemble de 51 gènes candidats, une association significative a émergé entre le trouble et le groupe de PNS sélectionnés, qui impliquait principalement des gènes codant pour les neurotransmetteurs dopamine, noradrénaline et sérotonine. Par la suite, des résultats similaires ont été rapportés dans une étude qui combinait des données d'associations à l'échelle génomique provenant de plusieurs études.

Le gène codant pour la cadhérine (CDH13) présente un intérêt particulier, puisqu'il s'est révélé associé au TDAH dans quelques études d'association à l'échelle génomique et qu'il se trouve dans la seule région qui a atteint un seuil de signification statistique à cette échelle dans une méta-analyse d'études d'association portant sur le TDAH.[23-25] Cette découverte ainsi que d'autres résultats d'études d'association à l'échelle génomique indiquent que les gènes impliqués dans la division cellulaire, l'adhésion cellulaire, la migration neuronale et la plasticité neuronale pourraient également accroître le risque de TDAH.[26]

Globalement, il y a encore un long chemin à faire pour délimiter les facteurs génétiques particuliers qui expliquent la forte héritabilité du TDAH. Ces lacunes dans la connaissance sont toutefois courantes dans la recherche portant sur les troubles communs et plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer notre incapacité à bien saisir les mécanismes de l'héritabilité. Parmi elles, on trouve : la participation de nombreux gènes qui exerceraient chacun un très petit effet, une hétérogénéité génétique impliquant que le risque serait conféré par plusieurs gènes différents et plusieurs variants à l'intérieur de chaque gène, des interactions d'ordre supérieur entre gènes et environnement et une hétérogénéité étiologique. De plus, bien que des données récentes suggèrent que, dans quelques cas, des variations rares du nombre de copies de certains gènes pourraient constituer la cause principale du TDAH, nous ne comprenons pas encore en quoi ces variations ou d'autres types de variations génétiques rares contribuent à ce trouble.[2]

Finalement, la plupart des recherches génétiques se sont tournées vers l'identification des phénotypes intermédiaires et l'analyse des fonctions neurobiologiques qui assurent la médiation entre les gènes et le comportement; ces phénotypes intermédiaires se trouvent plus près du fonctionnement des gènes que les phénotypes comportementaux. Par exemple, des données

probantes provenant de quelques études d'*IRM fonctionnelle* montrent que des variants génétiques spécifiques auraient des effets importants.[27,28] Si ces effets étaient également montrés en lien avec les variables cognitives qui partagent des influences génétiques avec le TDAH, il serait possible d'identifier les variantes génétiques associées au TDAH en poursuivant des recherches génétiques sur les phénotypes intermédiaires. Puisque deux facteurs cognitifs familiaux (des temps de réaction variables et lents et une augmentation des erreurs d'omission et de commission dans des tâches cognitives)[10] semblent réunir les principales influences des gènes sur le TDAH,[10] il serait fort utile de focaliser les phénotypes intermédiaires sur les processus qui sous-tendent ces détériorations de la performance cognitive dans le TDAH.

Il est intéressant de noter que l'association la plus répliquée entre une mesure génétique et les mesures de la performance cognitive dans le TDAH est une association inverse entre la fonction cognitive et l'allèle du gène DRD4 associé au risque de TDAH. Chez les enfants atteints du trouble, la présence de l'allèle 7-répétition du gène DRD4, associé à un risque élevé de TDAH, est associée à moins de détérioration cognitive que la présence d'allèles non associés à un risque.[29] Cette découverte inattendue a aussi été faite avec le gène ZNF804A chez des schizophrènes,[30] ce qui laisse à penser qu'il s'agirait d'un résultat courant dans les troubles neuropsychiatriques. Ces données suggèrent que la performance cognitive pourrait indiquer l'existence de sources importantes d'hétérogénéité, le groupe moins atteint sur le plan cognitif signalant une pathogenèse moléculaire discrète.

**Lacunes de la recherche**

D'autres travaux sont nécessaires pour identifier les variants génétiques à la fois rares et fréquents qui expliquent l'héritabilité du TDAH; ils devront impliquer de très grands échantillons et des technologies futures de séquençage du génome entier. La recherche en neurobiologie doit se concentrer sur des mesures qui sont corrélées avec le TDAH du point de vue génétique et utiliser des données sur l'association génétique afin de déterminer la nature des processus cognitifs, neuronaux et cellulaires qui amènent les risques génétiques à se refléter sur le comportement. Les études génétiques qui portent sur le TDAH chez l'adulte n'en sont qu'à leurs débuts, mais on s'attend à ce que des facteurs génétiques influencent le risque de persistance et de rémission du trouble au cours du passage de l'enfance à l'âge adulte. Finalement, d'autres travaux devront porter sur l'identification des risques environnementaux qui agissent d'une façon additive ou interactive avec les risques génétiques associés au TDAH.

## Conclusions

Le TDAH est un trouble fortement héritable qui se manifeste pendant l'enfance et qui persiste souvent à l'âge adulte. Les études génétiques quantitatives aident à comprendre les liens étiologiques qui existent entre ce trouble et des troubles et traits concomitants, ainsi que les processus cognitifs qui assurent la médiation des effets génétiques sur le comportement. Des recherches supplémentaires doivent être menées pour comprendre les processus qui sous-tendent les déficits cognitifs associés au TDAH, déficits qui se retrouvent sur le plan du temps de réaction et des erreurs d'omission et de commission. Les gènes impliqués dans le système dopaminergique, en particulier DRD4 et DRD5, ont été incriminés dans l'étiologie du TDAH, et les études d'association à l'échelle génomique ont montré que d'autres gènes régulant la neurotransmission et la neurologie du développement interviennent, tels que SNAP-25 et CDH13. Des études récentes ont identifié certaines variations rares du nombre de copies de certains gènes comme étant un risque majeur associé au TDAH, mais elles ne semblent présentes que dans quelques cas. D'autres travaux sont nécessaires pour expliquer les mécanismes qui sous-tendent l'héritabilité du TDAH, qui doit être éclaircie par les variants génétiques associés jusqu'à présent au TDAH.

## Implications

Les études familiales, de jumeaux et d'adoption ont beaucoup influencé la façon dont nous percevons le TDAH, et, par ricochet, la prise de décisions sur le plan clinique. Nous savons que ce trouble est en grande partie héréditaire et que des influences génétiques expliquent sa stabilité au cours du temps. Par ailleurs, les études génétiques nous ont aidés à comprendre le développement des troubles comorbides au TDAH. Les travaux à venir utiliseront les données génétiques pour identifier des sous-groupes distincts du point de vue étiologique, dans le but d'améliorer la prévision des résultats cliniques et d'élaborer de nouvelles stratégies d'intervention ciblées pour traiter le TDAH et prévenir son évolution vers l'âge adulte. Il s'agit de stratégies cruciales en raison des coûts personnel et sociétaux très élevés de ce trouble, notamment les problèmes d'éducation et d'emploi, les taux élevés d'accidents et le risque accru d'anxiété, de dépression, de toxicomanie, d'alcoolisme et de comportement antisocial.

**Références**

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.