

Genética y Conducta en el Síndrome de Déficit Atencional e Hiperactividad:

Francisco Aboitiz / Carolina Schröter G. | Pontificia Universidad Católica de Chile · Chile / Universidad de Chile · Chile

Resumen

El síndrome de déficit atencional e hiperactividad es una condición de alta prevalencia entre niños y adultos, que puede afectar seriamente el desempeño escolar y laboral. En este artículo revisamos los aspectos genéticos de este síndrome y los interpretamos en función de una falla en el sistema de señalización dopaminérgica, que se caracteriza por un bajo coeficiente señal/ruido y una excesiva recaptación presináptica del neurotransmisor liberado.

Abstract

Attentional deficit/hyperactivity disorder is a highly prevalent condition among children and adults, which may seriously affect school and labor performance. In this article we review the genetic aspects of this syndrome and interpret them in terms of a disfunction in the dopaminergic signaling system, characterized by a low signal-to-noise ratio and an excessive presynaptic retrieval of the released neurotransmitter.

Introducción

El Síndrome de Déficit Atencional e Hiperactividad (SDAH; Amer. Psychiatr. Assoc., 1994) afecta a entre 2% y 12% de los niños en edad escolar (Amer. Acad. Pediatrics, 2000), y sus primeras manifestaciones ocurren antes de los 7 años de edad (Applegate et al., 1997). De acuerdo al DSM-IV, existen tres grandes tipos de SDAH, el tipo inatento, el tipo hiperactivo/impulsivo y el tipo combinado; aunque autores más recientes discuten si verdaderamente corresponde considerar a los tipos inatento e hiperactivo como una misma entidad clínica (Sagvolden et al., 2004). Aunque el desorden es más común en niños que en niñas (Amer. Acad. Pediatrics, 2000), hay una mayor proporción de niñas en la forma inatenta del síndrome que en la forma hiperactiva/impulsiva y en el tipo combinado (Taylor, 1998). Las formas más comunes de comorbilidad son desórdenes disruptivos de conducta (35%), trastornos de ansiedad (25%), desórdenes del ánimo (18%) y problemas de aprendizaje (i.e. dislexia, discalculia, etc.; 25%) (Amer. Psychiatr. Assoc., 1994; Amer. Acad. Pediatrics, 2000). Se ha descrito también el SDAH en adultos (Muglia et al., 2000), y se estima que la incidencia de esta condición en la población adulta es cercana al 4% (Manuzza et al., 1998; Barkley, 2002).

Aspectos Genéticos

Diversos estudios muestran un coeficiente de heredabilidad relativamente alto para el SDAH (alrededor de un 80%; Biederman et al., 2002; Taylor, 1998). Considerando el éxito del tratamiento de los pacientes SDAH con estimulantes (Castellanos, 1998; Biederman et al., 2002; Conners, 2002; Johansen et al., 2002), se han buscado marcadores genéticos en el sistema de neurotransmisión dopaminérgica. Sin embargo, los estudios genéticos más detallados no han revelado la presencia de genes con alta penetrancia en el fenotipo de SDAH. Los genes candidatos al SDAH más frecuentemente buscados son alelos de genes asociados a la transmisión dopaminérgica.

Existe una serie de tipos de receptores dopaminérgicos (DR), los que se agrupan en dos grandes categorías (Missale et al., 1998). La categoría de receptores tipo D1 incluye a los DRD1 y DRD5, que son primariamente postsinápticos y se asocian a proteínas Gs, activando la adenilil ciclasa y estimulando la formación de AMPc, así como aumentando los niveles de calcio intracelular. Estos se encuentran principalmente en el cuerpo estriado, el núcleo accumbens y el tubérculo olfatorio (D1) y en el hipocampo e hipotálamo (D5). Los receptores tipo D2 pueden ser pre o post sinápticos e incluyen a los receptores DRD2, DRD3 y DRD4, que se asocian a Gi, inhibiendo la adenilil ciclasa y la formación de AMPc, y reduciendo la entrada de calcio a la célula. Los receptores tipo D2 se encuentran en la corteza frontal, el cuerpo estriado, núcleo accumbens y tubérculo olfatorio (D2), en el núcleo accumbens, tubérculo olfatorio e hipotálamo (D3), y en la corteza frontal y tronco cerebral (D4, aunque predominantemente en la corteza prefrontal).

Un polimorfismo que ha sido frecuentemente asociado al SDAH es el alelo de 7 repeticiones VNTR en el exón 3 del DRD4 (DRD4-7R). Este alelo se asocia a una forma subsensitiva del receptor postsináptico DRD4 (Cook et al., 1995; Missale et al., 1998). Si bien algunos grupos (incluido el nuestro) han encontrado una asociación del DRD4-7R con el SDAH (Barr et al., 2000; Holmes et al., 2002; Manor et al., 2002; Carrasco et al., 2004), otros no han encontrado relación (Mill et al., 2002; Smith et al., 2003; Fisher et al., 2002; Castellanos et al., 1998). Un meta-análisis reciente indica una pequeña pero significativa asociación entre el DRD4-7R y el SDAH (Faraone et al., 2001). Nuestros estudios y los de otros grupos revelan que aproximadamente una mitad de los niños con SDAH no poseen el alelo DRD4-7R, y entre un 20% y un 30% de los controles sanos poseen el alelo DRD4-7R (Swanson et al., 2000; Carrasco et al., 2004). Por último, este alelo parece tener un origen evolutivo relativamente reciente (unos 40,000 años) y ha sido también asociado con el temperamento buscador de novedades (“novelty seeking”) y con conductas adictivas, condiciones que presentan una alta comorbilidad con el SDAH (Ding et al., 2002). Se ha propuesto que este alelo fue objeto de una intensa presión selectiva en periodos en que hubo intensas migraciones de humanos en Europa y América (Ding et al., 2002), ya que favorecía la conducta de movilización y la búsqueda de novedades.

Se han encontrado también asociaciones entre polimorfismos del DRD2 (que se expresa fundamentalmente en el cuerpo estriado y el tubérculo olfatorio) con el SDAH y el abuso de sustancias (Comings et al., 1996; Blum et al., 1995); aunque otros estudios señalan lo contrario (Kuntsi and Stevenson, 2000; Todd y Lobos, 2002). En algunas familias, también se ha observado una asociación entre un polimorfismo cercano al gen DRD5 y el SDAH (Tahir et al., 2000; Fisher et al., 2002; Hawi et al., 2003).

Otro probable gen asociado al SDAH es el que codifica el transportador de dopamina DAT1 (Comings et al., 1996; Chen et al., 2003; Hawi et al., 2003; Kuntsi and Stevenson, 2000), que además es un blanco importante de drogas psicoestimulantes (Missale et al., 1998). Nuevamente sin embargo, otros estudios no pudieron encontrar dicha relación (Palmer et al., 1999; Muglia et al., 2002; Fisher et al., 2002). Por último, la catecol-O-metil-transferasa (COMT), una enzima que metaboliza las catecolaminas, podría asociarse al SDAH en poblaciones orientales (Qian et al., 2003).

No sólo el sistema dopaminérgico puede estar asociado al SDAH. Los sistemas neuromoduladores noradrenérgicos y serotoninérgicos pueden también participar en la etiología. Se ha observado que el SDAH, especialmente cuando se asocia a problemas de aprendizaje y pobre desempeño académico, se asocia a genes relacionados con la transmisión noradrenérgica (Comings et al., 1996; Halperin et al., 1997; Hawi et al., 2003; Smith et al., 2003). También se han detectado asociaciones entre el SDAH y polimorfismos en transportadores de serotonina (Cadoret et al., 2003; Kent et al., 2002; Fisher et al., 2002), en receptores serotoninérgicos (Quist et al., 2000, 2003), pero también existe evidencia negativa al respecto (Zoroglu et al., 2003; Levitan et al., 2002).

Si existe una base genética para este desorden, es posible que se observen diferencias étnicas en la prevalencia del SDAH. En poblaciones europeas, el alelo DRD4-7R posee una frecuencia de un 15%, en tanto que entre los indígenas sudamericanos, la frecuencia del alelo DRD4-7R es de un 61%. En Chile, la distribución del alelo, obtenida de muestras de bancos de sangre, es intermedia entre ambos (27%) (Vieyra et al., 2003). Sin embargo, las frecuencias de los polimorfismos del transportador de dopamina DAT1 se asemejan mucho entre las poblaciones europeas y las chilenas (Vieyra et al., 2003). En este contexto, estamos iniciando un estudio acerca de la incidencia del SDAH en distintos grupos étnicos chilenos, los que hasta el momento indican que hay etnias que presentan mayor prevalencia de SDAH que otras (Rothhammer et al., 2003).

Resumiendo, hasta el momento no parece haber un gen críticamente asociado al SDAH. Mas bien, el SDAH puede ser el resultado de una o muchas combinaciones de genes que suman una magnitud importante en un defecto de transmisión neuromoduladora, especialmente dopaminérgica. Esto significa que los factores ambientales no puedan influir, tanto positivamente como negativamente en el desarrollo de esta condición.

Neurobiología del Sistema Dopaminérgico

El sistema de inervación dopaminérgica del telencéfalo reside fundamentalmente en tres grupos neuronales mesencefálicos, *substantia nigra* (SN, también llamada grupo catecolaminérgico A8), campos retrorubrales (CR, o A9) y área del tegmento ventral (ATV, o A10) (Aboitiz y Montiel, 2001). Estos núcleos generan una importante proyección dopaminérgica al cuerpo estriado dorsal (principalmente la SN), al estriado ventral o núcleo accumbens (NA; principalmente el ATV), y a la corteza prefrontal (principalmente el ATV). Este sistema es altamente conservado en la evolución, y participa activando la movilidad del animal en la búsqueda de un refuerzo positivo: la dopamina en el cuerpo estriado activa la llamada vía directa estriado-talámica, que facilita la iniciación del movimiento; en el NA contribuye a los aspectos motivacionales de una acción determinada; y en la corteza prefrontal participa en la toma de decisiones, inhibición de estímulos, memoria de trabajo y planificación de estrategias (Aboitiz y Montiel, 2001).

Prácticamente todas las drogas adictivas producen un aumento en el tono dopaminérgico en el NA, lo que en parte se asocia al componente hedónico de la respuesta al estímulo placentero. Sin embargo, además de la liberación dopaminérgica asociada al evento gratificante, con el tiempo las células dopaminérgicas del ATV desarrollan la capacidad de responder a diversas claves que predicen la llegada del estímulo reforzante (Philips et al., 2003). De esta manera, el componente límbico de la proyección dopaminérgica permite al animal reconocer aquellos estímulos que se asocian con los eventos gratificantes y orientar la conducta de búsqueda hacia ellos. Esto es de especial importancia en el caso de conductas adictivas, ya que el sujeto responde fuertemente a cualquier clave que esté asociada al consumo (Breiter et al., 1997). En este contexto, es notoria la relación que se observa entre SDAH y el abuso de sustancias a mayor edad (Cocores et al., 1987; Lawford et al., 1995).

El otro sistema que recibe una importante inervación dopaminérgica es la corteza prefrontal, en donde se expresan en gran cantidad los receptores DRD4, cuyo polimorfismo se ha asociado al SDAH. Las proyecciones dopaminérgicas mesocorticales se originan fundamentalmente en el núcleo parabraquial del ATV (Haber y Fudge, 1997). Hay poca organización topográfica de estas aferencias, y muchas neuronas envían colaterales a diversas regiones de la corteza prefrontal. Esta proyección es fundamental para el control ejecutivo de la conducta, facilitando funciones como la atención y la memoria de trabajo (Muller et al., 1998). Muchos autores sugieren que la malfunción de los receptores DRD4-7R en la corteza prefrontal estaría en la base de la etiología del SDAH (Faraone et al., 2001). Sin embargo, es necesario recalcar que aun falta evidencia concluyente al respecto.

Control de la Conducta

Se ha propuesto que en el SDAH (primariamente los tipos combinado y con hiperactividad) se presentan dos grandes déficits en el control de la conducta: una alteración en los mecanismos de refuerzo en el aprendizaje, y un déficit en la extinción de conductas previamente reforzadas (Sagvolden et al., 1998, 2004). Esto se debería a una incapacidad para asociar una determinada conducta con sus consecuencias. En este contexto, se podría dar una impulsividad motora, con respuestas intensas, de corta duración y cortos intervalos entre respuestas; y una impulsividad cognitiva, con problemas de organización conductual, distracción y uso ineficiente del tiempo (Sagvolden et al., 1998). Si bien este esquema puede dar buena cuenta de los problemas de impulsividad e hiperactividad (que pueden tener su base en mecanismos subcorticales), no es claro que explique bien los problemas atencionales del SDAH.

También se ha propuesto que el elemento subyacente al SDAH es una falla en el control inhibitorio de los estímulos no relevantes es (Hollingsworth, 2001). Existe evidencia que apoya esta interpretación, reportando un desempeño pobre de estos pacientes en los paradigmas Go-NoGo y en las tareas tipo Stroop, en que es necesario inhibir ya sea la respuesta o el procesamiento de una señal (Hollingsworth, 2001).

El SDAH se caracteriza por el déficit en tareas de atención sostenida (Taylor, 1998), lo que electrofisiológicamente se refleja en una disminución de la amplitud de los potenciales evocados (PE) N100, N200 y P300 en pacientes no medicados en relación a controles sanos (Barry et al., 2003). Los estimulantes producen un efecto restaurador de esta condición. En niños con SDAH que responden bien a estimulantes, se ha observado que las alteraciones electroencefalográficas en las ondas teta y alfa que se observan en sujetos no medicados, tienden a desaparecer con tratamiento con estimulantes (Chabot et al., 1999). Nuestro laboratorio y otros grupos han encontrado una restauración de los potenciales evocados tras la medicación con estimulantes (Seifert et al., 2003; López et al., 2004). Sin embargo, los pacientes con SDAH destacan en otras tareas de atención, como son las de atención dividida y de orientación espacial (Koschack et al., 2003; Huang-Pollock y Nigg, 2003). Esto sugiere que el SDAH se caracteriza por un marco espacial mas amplio y con una constante de tiempo mas estrecha que los niños normales, lo que correspondería a un modo atencional evolutivamente primitivo, posiblemente previo al origen de la lectoescritura (López et al., 2004). En este contexto, surge la pregunta acerca de si la medicación con estimulantes está corrigiendo un defecto o si está restringiendo la diversidad natural (que reflejaría nuestro pasado evolutivo) de acuerdo a las demandas cognitivas de la vida moderna.

Se ha propuesto que los estimulantes, al bloquear el transportador de dopamina, aumentarían la dopamina intersináptica, incrementando la señal dopaminérgica y aumentando el coeficiente señal-ruido (Volkow et al., 2004). De esta manera, el SDAH se caracterizaría por una baja cantidad de

dopamina intersináptica y un bajo coeficiente señal-ruido en la transmisión dopaminérgica, lo que llevaría a la incapacidad de discriminar aquellos estímulos que son relevantes de los que no lo son. Esto podría explicar en parte los problemas en refuerzo y extinción de conductas aprendidas que se han descrito para este síndrome (Sagvolden et al., 1998, 2004). En este contexto, las asociaciones entre los polimorfismos genéticos de los receptores DRD4 y DAT1 con el SDAH podrían ser explicadas en base a este modelo: el gen DRD4 codifica un receptor postsináptico que inhibe la adenilil ciclasa. Es posible que el alelo 7R, asociado al SDAH, especifique un receptor defectuoso que afecta la unión del receptor o el proceso de transducción (Cook et al., 1995; Missale et al., 1998). Esta condición generaría un aumento en la actividad dopaminérgica basal y así disminuiría la razón señal-ruido. Como consecuencia, se haría más dificultoso discriminar adecuadamente los instantes de liberación dopaminérgica relacionada a estímulos específicos. Además, el alelo 10R del transportador de dopamina DAT1 puede contribuir a esta condición disminuyendo la cantidad de dopamina liberada por los estímulos salientes, tal vez debido a un mecanismo demasiado eficiente de captura del neurotransmisor en el espacio intersináptico (Comings et al., 1996). Ambas condiciones, una razón señal ruido empobrecida y una recaptura demasiado eficiente de la dopamina intersináptica, podrían contribuir en forma sinérgica para generar un fenotipo de SDAH más evidente. Es claro que, si existe, la relación entre estos alelos y el SDAH es débil. Es muy posible que existan muchos polimorfismos que aumentan levemente el riesgo de desarrollar SDAH, los cuales, al darse en forma combinada y ayudados por condiciones ambientales, pueden contribuir aditivamente a la expresión de este síndrome.

Discusión

Nuestra línea de trabajo se ha orientado a establecer una correlación entre los determinantes genéticos y la capacidad cognitiva, especialmente atencional, en estos pacientes. Por un lado, estamos colaborando con otros laboratorios para realizar muestreos genéticos en familias completas de sujetos portadores de SDAH; y por otro lado, estamos aplicando paradigmas de alto nivel experimental para evaluar el funcionamiento cerebral en el SDAH. Esto lo estamos realizando tanto en niños como en adultos, de manera de evaluar el curso del desarrollo cognitivo en dichos sujetos... En este sentido, podemos poner a prueba algunos aspectos de la hipótesis de que muchos de los déficits cognitivos del SDAH se deben a una hipofunción dopaminérgica en la corteza prefrontal. En efecto, en individuos con un genotipo conocido para algunos marcadores dopaminérgicos, podremos medir el desempeño en diversas funciones atencionales, que involucran distintas redes prefrontales, en condiciones de medicación y no medicación.

Agradecimientos

Trabajo financiado por el proyecto FONDECYT 1010816 y por el Centro Milenio de Neurociencias Integradas.

Referencias

- Aboitiz F, Montiel J (2001).** Anatomy of “mesencephalic” dopaminergic cell groups in the central nervous system. In Role of Reactive Catecholamine Species in Neurodegeneration and Apoptosis of Dopaminergic Neurons. (J. Segura, Ed.) F.P. Graham, New York, pp. 1-19.
- American Psychiatric Association (1994).** Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4. ed.).
- American Academy of Pediatrics (2000).** Clinical practice guideline: diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. American Academy of Pediatrics. Pediatrics 105: 1158-1170.
- Applegate B, Lahey B B, Hart EL, Biederman J, Hynd GW, Barkley RA (1997).** Validity of the age-of-onset criterion for ADHD: a report from the DSM- IV field trials. J Amer Acad Child Adolesc Psychiatry 36:1211-1221.
- Barkley RA (2002).** Major life activity and health outcomes associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Clin Psychiatry 63 Suppl 12:10-15.
- Barry RJ, Johnstone SJ, Clarke AR (2003).** A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: II. Event-related potentials. Clin Neurophysiol 114:184-198.
- Barr CL, Wigg KG, Bloom S, Schachar R, Tannock R, Roberts W (2000).** Further evidence from haplotype analysis for linkage of the dopamine D4 receptor gene and attention-deficit hyperactivity disorder. Amer J Med Genet 96: 262-267.
- Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC (2002).** Differential effect of environmental adversity by gender: Rutter’s index of adversity in a group of boys and girls with and without ADHD. Amer J Psychiatr 159: 1556-1562.
- Blum K, Sheridan PJ, Wood RC, Braverman ER, Chen TJ, Comings DE (1995).** Dopamine D2 receptor gene variants: association and linkage studies in impulsive-addictive-compulsive behaviour. Pharmacogenetics 5: 121-141.
- Breiter HC, Gollub RL, Weisskoff RM, Kennedy DN, Makris N, Berke JD, Goodman JM, Kantor HL, Gastfriend DR, Riorden JP, Mathew RT, Rosen BR, Hyman SE (1997).** Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. Neuron 19:591-611.
- Cadoret R J, Langbehn D, Caspers K, Troughton EP, Yucuis R, Sandhu HK (2003).** Associations of the serotonin transporter promoter polymorphism with aggressivity, attention deficit, and conduct disorder in an adoptee population. Compr Psychiatry 44: 88-101.
- Carrasco X, Rothhammer P, Moraga M, Henríquez H, Aboitiz F, Rothhammer F (2004).** Presencia de los alelos del receptor dopaminérgico DRD4 en miembros afectados de familias chilenas con Síndrome de Déficit Atencional con Hiperactividad. Rev Méd Chile en prensa.
- Castellanos FX, Lau E, Tayebi N, Lee P, Long R E, Giedd JN (1998).** Lack of an association between a dopamine-4 receptor polymorphism and attention-deficit/hyperactivity disorder: genetic and brain morphometric analyses. Mol Psychiatry 3: 431-434.
- Conners CK (2002).** Forty years of methylphenidate treatment in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. J Attent Disord 6 Suppl 1: S17-S30.
- Cook EH Jr, Stein MA, Krasowski MD, Cox NJ, Olkon DM, Kieffer JE, Leventhal BL (1995).** Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. Am J Hum Genet 56:993-998.
- Cocores JA, Davies RK, Mueller PS, Gold MS (1987).** Cocaine abuse

- and adult attention deficit disorder. *J Clin Psychiatry*. 48:376-377.
- Comings DE, Wu S, Chiu C, Ring RH, Gade R, Ahn C (1996).** Polygenic inheritance of Tourette syndrome, stuttering, attention deficit hyperactivity, conduct, and oppositional defiant disorder: the additive and subtractive effect of the three dopaminergic genes--DRD2, D beta H, and DAT1. *Am J Med Genet* 67: 264-288.
- Chen CK, Chen SL, Mill J, Huang YS, Lin SK, Curran S (2003).** The dopamine transporter gene is associated with attention deficit hyperactivity disorder in a Taiwanese sample. *Mol Psychiatry* 8: 393-396.
- Chabot RJ, Orgill AA, Crawford G, Harris MJ, Serfontein G (1999).** Behavioral and electrophysiologic predictors of treatment response to stimulants in children with attention disorders. *J Child Neurol* 14:343-351.
- Ding YC, Chi HC, Grady DL, Morishima A, Kidd JR, Kidd KK (2002).** From the Cover: Evidence of positive selection acting at the human dopamine receptor D4 gene locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 309-314.
- Faraone S V, Doyle AE, Mick E, Biederman J (2001).** Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D(4) receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 158: 1052-1057.
- Fisher SE, Francks C, McCracken JT, McGough JJ, Marlow AJ, MacPhie IL (2002).** A genomewide scan for loci involved in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Human Genet* 70: 1183-1196.
- Haber S, Fudge JL (1997).** The primate substantia nigra and VTA: Integrative circuitry and function. *Crit Rev Neurobiol* 11: 323-342.
- Halperin JM, Newcorn JH, Koda VH, Pick L, McKay KE, Knott P (1997).** Noradrenergic mechanisms in ADHD children with and without reading disabilities: a replication and extension. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36: 1688-1697.
- Hawi Z, Lowe N, Kirley A, Gruenhege F, Nothen M, Greenwood, T (2003).** Linkage disequilibrium mapping at DAT1, DRD5 and DBH narrows the search for ADHD susceptibility alleles at these loci. *Mol Psychiatry* 8: 299-308.
- Holmes J, Payton A, Barrett J, Harrington R, McGuffin P, Owen M (2002).** Association of DRD4 in children with ADHD and comorbid conduct problems. *Am J Med Genet* 114: 150-153.
- Hollingsworth DE, McAuliffe SP, Knowlton BJ (2001).** Temporal allocation of visual attention in adult attention deficit hyperactivity disorder. *J Cogn Neurosci* 13:298-305.
- Huang-Pollock CL, Nigg JT (2003).** Searching for the attention deficit in attention deficit hyperactivity disorder: The case of visuospatial orienting. *Clin Psychol Rev*. 23: 801-830.
- Johansen EB, Aase H, Meyer A, Sagvolden T (2002).** Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) behaviour explained by dysfunctioning reinforcement and extinction processes. *Behav Brain Res* 130: 37-45.
- Kent L, Doerry U, Hardy E, Parmar R, Gingell K, Hawi Z (2002).** Evidence that variation at the serotonin transporter gene influences susceptibility to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): analysis and pooled analysis. *Mol Psychiatry* 7: 908-912.
- Koschack J, Kunert HJ, Derichs G, Weniger G, Irle E (2003).** Impaired and enhanced attentional function in children with attention deficit / hyperactivity disorder. *Psychol Med* 33:481-489.
- Kuntsi J, Stevenson J (2000).** Hyperactivity in children: a focus on genetic research and psychological theories. *Clin Child Fam Psychol Rev* 3: 1-23.
- Lawford BR, Young RM, Rowell JA, Qualichefski J, Fletcher BH, Sydulko K, Ritchie T, Noble EP (1995).** Bromocriptine in the treatment of alcoholics with the D2 dopamine receptor A1 allele. *Nat Med* 1:337-41.
- Levitan RD, Masellis M, Basile VS, Lam RW, Jain U, Kaplan AS (2002).** Polymorphism of the serotonin-2A receptor gene (HTR2A) associated with childhood attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adult women with seasonal affective disorder. *J Aff Dis* 71: 229-233.
- López J, López V, Rojas D, Carrasco X, Rothhammer P, García-S R, Rothhammer F, Aboitiz F (2004).** Effect of psychostimulants in distinct attentional parameters in attentional deficit/hyperactivity disorder. *Biol Res*, en prensa.
- Manor I, Tyano S, Eisenberg J, Bachner-Melman R, Kotler M, Ebstein RP (2002).** The short DRD4 repeats confer risk to attention deficit hyperactivity disorder in a family-based design and impair performance on a continuous performance test (TOVA). *Mol Psychiatry* 7: 790-794.
- Mannuzza S, Klein RG, Bessler A, Malloy P, LaPadula M (1998).** Adult psychiatric status of hyperactive boys grown up. *Am J Psychiatry* 155: 493-498.
- Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG (1998).** Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev* 78: 189-225.
- Mill JS, Caspi A, McClay J, Sugden K, Purcell S, Asherson P (2002).** The dopamine D4 receptor and the hyperactivity phenotype: a developmental-epidemiological study. *Mol Psychiatry* 7: 383-391.
- Muglia P, Jain U, Macciardi F, Kennedy JL (2000).** Adult attention deficit hyperactivity disorder and the dopamine D4 receptor gene. *Am J Med Genet* 96: 273-277.
- Muglia P, Jain U, Inkster B, Kennedy JL (2002).** A quantitative trait locus analysis of the dopamine transporter gene in adults with ADHD. *Neuropsychopharmacology* 27: 655-662.
- Muller U, Von Cramon DY, Pollmann B (1998).** D₁ – versus D₂ – receptor modulation of visuospatial working memory in humans. *J Neurosci* 18: 2720-2728.
- Palmer CG, Bailey JN, Ramsey C, Cantwell D, Sinsheimer JS, Del'Homme M (1999).** No evidence of linkage or linkage disequilibrium between DAT1 and attention deficit hyperactivity disorder in a large sample. *Psychiatric Genet* 9: 157-160.
- Phillips PE, Stuber GD, Heien ML, Wightman RM, Carelli RM (2003).** Subsecond dopamine release promotes cocaine seeking. *Nature* 422:614-618.
- Qian Q, Wang Y, Zhou R, Li J, Wang B, Glatt S (2003).** Family-based and casecontrol association studies of catechol-O-methyltransferase in attention deficit hyperactivity disorder suggest genetic sexual dimorphism. *Am J Med Genet* 118B: 103-109.
- Rothhammer P, Carrasco X, Romanque P, Henríquez H, Aboitiz F, Rothhammer F (2003).** Genética en el síndrome de déficit atencional: Diferencias según etnicidad en la distribución de puntajes del test de Connors en escolares Rapa Nui. Congreso de la Sociedad de Psiquiatría y Neurología de la Infancia y Adolescencia. Viña del Mar, Noviembre.
- Sagvolden T, Aase H, Zeiner P, Berger DF (1998).** Altered reinforcement mechanisms in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Behav Brain Res* 94: 61-71.
- Sagvolden T, Johansen E, Aase H, Russell VA (2004).** A dynamic developmental theory of Attention-Deficit /Hyperactivity Disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. *Behav Brain Sci*, en prensa
- Seifert J, Scheuerpflug P, Zillesen KE, Fallgater A, Warnke A (2003).** Electrophysiological investigation of the effectiveness of methylphenidate in children with and without ADHD. *J Neural Transm* 110:821-829.
- Smith KM, Daly M, Fischer M, Yiannoutsos CT, Bauer L, Barkley R (2003).** Association of the dopamine beta hydroxylase gene with attention deficit hyperactivity disorder: Genetic analysis of the Milwaukee longitudinal study. *Am J Med Genet* 119B: 77-85.
- Swanson J, Oosterlaan J, Murias M, Schuck S, Flodman P, Spence MA (2000).** Attention deficit/hyperactivity disorder children with a 7-repeat allele of the dopamine receptor D4 gene have extreme behavior but normal performance on critical neuropsychological tests of attention. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 4754-4759.
- Tahir E, Yazgan Y, Cırakoglu B, Ozbay F, Waldman I, Asherson PJ (2000).** Association and linkage of DRD4 and DRD5 with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in a sample of Turkish children. *Mol Psychiatry* 5: 396-404.
- Taylor E (1998).** Clinical foundations of hyperactivity research. *Behav Brain Res* 94: 11-24.
- Todd RD, Lobos EA (2002).** Mutation screening of the dopamine D2 receptor gene in attention-deficit hyperactivity disorder subtypes:

preliminary report of a research strategy. *Am J Med Genet* 114: 34-41.

Vieyra G, Moraga M, F Aboitiz F, Rothhammer F (2003). Distribución de alelos de los genes DRD4 y DAT1 del sistema dopaminérgico en la población mixta de Santiago de Chile. *Rev Méd Chile* 131: 135-143.

Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Telang F, Maynard L, Logan J, Gatley SJ, Pappas N, Wong C, Vaska P, Zhu W, Swanson JM. (2004). Evidence that methylphenidate enhances the saliency of a mathematical task by increasing dopamine in the human brain. *Am J Psychiatry* 161:1173-1180.

Zoroglu SS, Erdal ME, Erdal N, Ozen S, Alasehirli B, Sivasli E (2003). No evidence for an association between the T102C and 1438 G/A polymorphisms of the serotonin 2A receptor gene in attention deficit/hyperactivity disorder in a Turkish population. *Neuropsychobiology* 47: 17-20.