

Year (Yıl) : 2018
 Volume (Cilt) : 5
 Issue Number (Sayı) : 3
 Doi : 10.5455/JNBS.1532253525

Received/Geliş 22.06.2018
 Accepted/Kabul 12.08.2018
 JNBS, 2018, 5(3): 177-183

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞUNDA SIK GÖRÜLEN KOMORBİD DURUM VE HASTALIKLAR, ORTAK GENETİK ETKENLER

COMORBID SITUATIONS, COMORBID PSYCHIATRIC DISORDERS AND COMMON GENETIC FACTORS IN ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER

Hesna GÜL^{1*}, Bedriye Öncü²

Özet

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), dikkatsizlik, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik belirtileriyle seyreden nöro gelişimsel bir bozukluktur. DEHB'nin etiolojisinde genetik, sosyal ve fiziksel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir.

Bu yazıda DEHB ile komorbiditesi yüksek olan durum ve hastalıklar ve DEHB etiolojisindeki genetik faktörler- komorbidite ilişkisinin ele alınması hedeflenmiştir. Bu amaçla Pubmed, Google Akademik ve diğer çevrimiçi arama motorları taranmış, elde edilen veriler temel bilgilerle birleştirilerek sunulmaya çalışılmıştır. DEHB'den sorumlu olduğu öne sürülen genetik faktörlerle ilgili çalışmaların sonuçlarının çelişkili olması, bozukluğun heterojenliğine, genetik ve çevresel etkenlerin oluşturduğu epigenetik değişikliklerin etkisine ve çalışmalarda istatistiksel kısıtlılığa bağlı görünmektedir. Bu sınırlılıkların aşılabilmesi için, daha büyük örneklerde genetik ve çevresel faktörlerin aynı anda ele alındığı çalışmaların gerekliliği açıktır.

Anahtar Kelimeler: dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu; DEHB; genetik; etioloji; komorbidite

Abstract

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a heterogeneous neurodevelopmental disorder characterized by inattention, hyperactivity and impulsivity. Genetic, social and physical factors are thought to be influential in the etiology of ADHD. In this review, we focus on diseases with high comorbidities with ADHD, study results on genetic factors in the etiology of ADHD, and the relationship between genetic factors and comorbidities. The challenges of the results on genetical factors could be related with the heterogeneity of the disorder, the effects of epigenetic changes caused by genetic and environmental factors, and the statistical limitations of the studies. In order to overcome these limitations, it is clear that the larger studies should address genetic and environmental factors at the same time.

Keywords: attention deficit hyperactivity disorder; ADHD; genetic; etiology; comorbidity

¹Ankara University School of Medicine, Ankara, Turkey

²Gülhane Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

*Sorumlu Yazar: Ankara University School of Medicine E-mail: drhesnagul@gmail.com

1. Giriş ve Amaç

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), dikkatsizlik, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik belirtileriyle seyreden nörogelişimsel bir bozukluktur (Association, 2013a). Tüm dünyada çocuk ve ergenlerdeki DEHB prevalansı %5.0-7.1, erişkinlerdeki prevalansı ise %2.5 olarak belirlenmiştir (Gallo & Posner, 2016; Polanczyk, de Lima, Horta, Biederman, & Rohde, 2007; Simon, Czobor, Bálint, Mészáros, & Bitter, 2009; Willcutt, 2012). DEHB tanısının erkeklerde kızlardan 2-4 kat daha fazla olduğu bilinmektedir. Ancak bu durumun kızlarda daha geç yaşlarda tanı konması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir çünkü çocukluk dönemi sonrasında cinsiyetler arasındaki farkın azaldığı gözlenmektedir (Davies, 2014). DEHB belirtilerinin şiddeti ve görülme sıklığında yaşam evreleri boyunca değişiklikler olsa da, çoğunlukla belirtilerin okul öncesi dönemde bile var olduğu (Daley, Jones, Hutchings, & Thompson, 2009) ve %50'ye varan oranlarda erişkinlik döneminde de devam ettiği saptanmıştır (Geissler & Lesch, 2011; Spencer, Biederman, & Mick, 2007).

DEHB, yapılan tüm araştırmalara rağmen halen nedenleri tam olarak anlaşılamamış, genetik, sosyal ve fiziksel faktörlerin etkili olduğu düşünülen heterojen bir bozukluktur (Thapar, Cooper, Eyre, & Langley, 2013). Bu hastalık sıklıkla diğer psikiyatrik hastalıklar ve fonksiyonel bozukluklarla birliktelik gösterir. Tedavinin etkin şekilde planlanabilmesi için hem DEHB'nin hem de komorbid durumların bütüncül bir yaklaşımla ele alınması gerekmektedir. Bu yazıda DEHB ile sık görülen komorbid durumlar ve fonksiyonel sorunların gözden geçirilmesi, DEHB etiyolojisini aydınlatmaya yönelik genetik çalışma sonuçlarının komorbiditelerle/ diğer psikiyatrik hastalıklarla ilişkisinin ele alınması planlanmıştır.

Bu yazıda çocuklar ve erişkinlerde yapılan çalışmalar ışığında aşağıdaki konu başlıkları ele alınacaktır.

- DEHB'de sık görülen komorbid durumlar,
- Etiyolojide yer alan genetik faktörlerin komorbiditeler/ diğer psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi

2. Yöntem

Bu derleme için Pubmed ve Google Akademik arama motorları "attention deficit hyperactivity disorder", "ADHD", "genetic", "etiology", "comorbidity" terimleri kullanılarak taranmıştır. Elde edilen veriler temel kitaplardaki bilgilerle birleştirilerek sunulmaya çalışılmıştır. Tarama sırasında tarih sınırlaması yapılmamış, tam metinlerine ulaşılabilen tüm araştırmalar/ derlemeler gözden geçirilmiş ve herhangi bir dışlama ölçütü kullanılmamıştır.

3. DEHB'de Sık Görülen Komorbid Durumlar

3.1. Nöropsikolojik İşlevsellikle İlgili Sorunlar

DEHB de görülen davranışsal ve bilişsel sorunları açıklamak üzere birçok nöropsikolojik model öne sürülmüştür. Bunlardan en çok kabul görenleri yürütücü işlevlerde bozulma (executive dysfunction) (Barkley, 1997; Castellanos & Tannock, 2002), ertelemeye katlanamama durumu (delay aversion) (E. Sonuga-Barke, Taylor, Sembi, & Smith, 1992), ve temporal işleme

sorunlarıdır (temporal processing deficits)(E. Sonuga-Barke, Bitsakou, & Thompson, 2010). DEHB'li bireylerde yapılan fMRI çalışmaları, yürütücü işlevlerin merkezi olan frontal lobda hipoaktivasyon olduğunu ortaya koymaktadır (Cortese et al., 2012; Seidman, 2006; Willcutt, Doyle, Nigg, Faraone, & Pennington, 2005). Yürütücü işlev bozukluğunun kliniğe yansımaları, unutkanlık, plan yapamama ve günlük işleri organize etmede (örneğin sabahları okula gitmek için zamanında hazırlanmak) zorluk yaşama şeklindedir. Ancak yakın dönemde DEHB li bireylerle yapılan ve farklı nöropsikolojik işlevleri de araştıran çalışmalar bu kişilerdeki nöropsikolojik sorunların heterojen bir yapıda olduğunu (Coghill, Seth, & Matthews, 2014), yalnızca yürütücü işlev bozukluğu değil, ertelemeye katlanamama, daha sonra elde edilecek büyük bir ödül yerine yakın dönemdeki daha küçük bir ödülü tercih etme gibi pek çok farklı sorunu da ortaya koymuştur (E. J. Sonuga-Barke, 2002; E. J. Sonuga-Barke & Halperin, 2010). Motivasyonel farklılıklar, DEHB'li bireylerde sık görülen emosyonel labilitenin kaynağı olarak gösterilmektedir (Shaw, Stringaris, Nigg, & Leibenluft, 2014; Tripp & Wickens, 2009).

3.2. Emosyonel İşlevsellikle İlgili Sorunlar

Emosyonel disregulasyon DEHB li bireylerde çok sık görülen bir klinik problemdir. Bir çok ebeveyn çocuklarının emosyonel kontrolde zorlandıklarını ve DEHB olmayan akranlarından daha sık negatif duygulanım yaşadıklarını belirtmektedir (Anastopoulos et al., 2011). Yakın dönem klinik çalışma derlemelerinde, emosyonel disregulasyon prevalansı çocuk ve ergen yaşta DEHB'lerde %25-45, erişkin DEHB'lerde ise %30-70 olarak saptanmıştır (Posner, Kass, & Hulvershorn, 2014; Shaw et al., 2014). Emosyonel disregulasyonun en sık klinik görünümü agresif davranışlar, düşük engellenme eşiği ve artmış eksitabilitedir (çabuk uyarılma). Vakaların çocukluktan erişkinliğe kadar izlendiği bir çalışma emosyonel disregulasyonun dikkat eksikliği ve hiperaktivite/dürtüsellik belirtilerinden bağımsız olarak sosyal ve mesleki açıdan olumsuzluklara yol açtığını ortaya koymaktadır (Barkley & Fischer, 2010).

Emosyonel işlevsellikle ilgili diğer bir sorunda DEHB'li çocuk ve ergenlerde duygu tanıma ve duyguları regule etme sorununun yalnızca negatif duygularla sınırlı olmamasıdır. Yakın dönemde yapılan bir çalışmada DEHB'li çocuklarda pozitif duyguları (mutluluk, coşku gibi) tanıma ve regule etmeyle ilgili sorunlar da saptanmıştır (Da Fonseca, Segui, Santos, Poinso, & Deruelle, 2009; Sjöwall, Roth, Lindqvist, & Thorell, 2013). Kontrol grubuyla yapılan çalışmalar emosyonel disregulasyon ve artmış uyarılabilirliğin fizyolojik yönüne de dikkat çekmektedir. Bu sorunları yaşayan DEHB'li çocuklarda sempatik/ parasempatik sistem aktivasyonun daha yüksek olduğu saptanmıştır (Musser, Galloway-Long, Frick, & Nigg, 2013).

3.3. Sosyal İlişkiler ve Akran İlişkilerindeki Sorunlar

DEHB'li çocuk, ergen ve erişkinler arkadaşlık açısından daha az tercih edilen bireylerdir (Harpin, Mazzone, Raynaud, Kahle, & Hodgkins, 2016; Hoza, 2007; Hoza et al., 2005). Sosyal ilişkilerdeki sorunlar DEHB belirtilerinin

tipi ve şiddetine bağlı farklılıklar içermektedir. DEHB kombine tip çocuk ve ergenlerde (hem dikkat eksikliği hem hiperaktivite/ dürtüsellik semptomları olan), agresif ve intrusiv davranışların sıklığı, dikkat eksikliği ön planda olan tipte ise çekingenlik ve hafıza problemleri en sık tercih edilmeme nedenleridir (García-Castellar, Jara-Jiménez, Sánchez-Chiva, & Mikami, 2015; Hoza, 2007; Mikami, Huang-Pollock, Pfiffner, McBurnett, & Hangai, 2007). Sosyal ilişkilerde özgüven ve yüksek sosyal işlevsellikle ilgili 127 çalışmanın gözden geçirildiği ve 150 sonucun değerlendirildiği bir derlemede, tedavi edilmeyen DEHB'li bireylerin DEHB olmayan bireylere göre daha fazla özgüven eksikliği ve sosyal işlev kaybı yaşadıkları belirlenmiştir. Ayrıca tedavi alan DEHB'li grupların (ilaç tedavisi ve/veya terapi yöntemleri), özgüvende %89, sosyal işlevsellikte %77 oranında almayan gruplara göre daha iyi durumda oldukları da ortaya konmuştur (Harpin et al., 2016).

3.4. Akademik İşlevsellikle İlgili Sorunlar

Akademik işlevsellikteki sorunlar çocuk ve ergenlerde tedavi arayışının en önemli nedenlerinden biridir. Yapılan çalışmalar bu alandaki sorunların okul öncesi dönemde başladığını (DuPaul, McGoey, Eckert, & VanBrakle, 2001) ve ergenlik dönemi sonrasına kadar devam ettiğini göstermektedir (Frazier, Youngstrom, Glutting, & Watkins, 2007). Hastalığın özellikle dikkat eksikliği ve yürütücü işlev bozukluğu ile ilgili belirtilerinin bu alanda etkili olduğu düşünülmektedir (Daley & Birchwood, 2010).

3.5. Yıkıcı Davranım Bozuklukları

DEHB ile en sık komorbid psikiyatrik hastalık grubu yıkıcı davranım bozukluklarıdır. Yapılan çalışmalar Karşı Olma Karşıt Gelme Bozukluğu (KOKGB) ve Davranım Bozukluklarının yaklaşık %50 oranında DEHB'ye eşlik ettiğini (Biederman, Newcorn, & Sprich, 1991; S. Faraone, Biederman, & Monuteaux, 2002; Spencer et al., 2007), uzun dönemde farklı alanlarda işlev kaybı ve diğer kötü sonuçların ortaya çıkmasında etkili olduğunu (Connor, Steeber, & McBurnett, 2010), ve sadece DEHB belirtilerine sahip bireylere göre tedavi uyumsuzluğu ve tedaviye direncin bu grupta daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır (Villodas, Pfiffner, & McBurnett, 2012).

3.6. Duygudurum ve Kaygı Bozuklukları

DEHB ile birlikteliği en sık olan duygudurum bozuklukları major depresyon, distimi ve bipolar bozukluk; kaygı bozuklukları ise yaygın anksiyete bozukluğu, ayrılma anksiyetesi bozukluğu ve panik bozukluk (Tarver, Daley, & Sayal, 2014). DEHB tanısı konmuş 381 okul çocuğuyla yapılan bir çalışmada, çocukların %50'sinde duygudurum bozukluğu, %33'ünde ise en az bir kaygı bozukluğu olduğu saptanmıştır (Wilens et al., 2002). Anksiyete, duygudurum bozuklukları ve DEHB ilişkisinin nörobiyolojisini inceleyen yeni bir derlemede ise bu komorbiditenin farklı bir yönüne dikkat çekilmektedir. Bilindiği gibi anhedoni (pozitif duyguları hissetmedeki azalma, yetersizlik) depresyonun önemli semptomlarından biridir. Anhedoninin kişilik özelliği haline geldiği durum ise hedonik ton olarak

adlandırılmaktadır. Bu derlemede hedonik tona sahip bireylerde, emosyonel afektin azalmasına neden olan limbik - kortikal - striatal - pallidal - talamik yollardaki sorunların, DEHB, anksiyete ve duygudurum komorbiditesinin temel nedeni olduğu öne sürülmektedir. Dopamin sistemi ve ödül yollarındaki sorunlar nedeni ile özellikle SSRI tedavisinden fayda görmeyen anksiyete/depresyon hastalarında DEHB'nin mutlaka akılda tutulması gerektiği de vurgulanmaktadır (Sternat & Katzman, 2016).

Tedavinin bu grup komorbiditeler üzerindeki etkisini araştıran çalışmalar ise, stimulan tedavilerin uzun dönemde duygudurum ve anksiyete bozukluğu riskini azalttığını (Biederman, Monuteaux, Spencer, Wilens, & Faraone, 2009), kullanılan davranışsal yöntemlerin de DEHB'li çocuklardaki içe yönelim ve anksiyete belirtileri üzerinde olumlu etkilerinin olduğunu göstermektedir (Jensen et al., 2001; Van Den Hoofdakker et al., 2007).

3.7. Nörogelişimsel Bozukluklar

Nörogelişimsel bozukluklardan otizm ve tik bozuklukları DEHB ile birlikteliği sıkça karşımıza çıkan hastalıklardır (Gallo & Posner, 2016). Son dönemde yapılan nörobiyolojik, genetik ve görüntüleme çalışma sonuçları bu hastalıkların bir bütünün farklı parçaları olduğu görüşünün ortaya atılmasına neden olmuştur (Kern et al., 2015). Bu görüşe göre, çeşitli etiyolojik nedenler (nörotoksisite, nöroinflamasyon, eksitotoksisite, kronik mikrogial aktivasyon, proinflamatuvar sitokinler, toksik madde maruziyeti, oksidatif stres gibi) nöron hücrelerinde uzun süreli eşik değerin altındaki iletim ve/veya kısa süreli eşik değeri aşan iletime neden olmakta ve otizm, DEHB, tik bozukluğu semptomlarının tamamını farklı derecelerde ortaya çıkarmaktadır (Aoki, Abe, Nippashi, & Yamasue, 2013; Cao, Shu, Cao, Wang, & He, 2014; Casanova et al., 2009; Keown et al., 2013; Kern et al., 2015; Liu, Chen, Lin, & Wang, 2014; Peters et al., 2013).

Klinik çalışma sonuçları da bu görüşü destekler niteliktedir. Otizmin temel belirtileri olan ilişki kurmada zorluk ve sosyal işlevsellikte bozulma ile sınırlı davranış kalıpları ve tekrarlayan davranışlar, DEHB ve tik bozukluğunda en sık rapor edilen sorunlar arasındadır (Grzadzinski et al., 2011; Hattori et al., 2006). DEHB'nin çekirdek belirtilerinden olan dikkat, dürtüsellik ve kendini kontrol edebilme becerisi ile ilgili sorunlar ve hiperaktivite, hem otizmlili hem tik bozukluğu olan bireylerde sıklıkla tedavi gerektiren klinik problemleri oluşturmaktadır (Association, 2013b; Banaschewski, Poustka, & Holtmann, 2011). Anksiyete- korku belirtileri, davranım sorunları, obsesif kompulsif davranışlar, duysal girdilerle ilişkili aşırı duyarlılık, depresyon ve uyku sorunları da başta tik bozukluğu olmak üzere her üç hastalıkta da çok sık görülen klinik tablolardır (Geier, Kern, & Geier, 2012; Ghosh et al., 2014; Hodge, Carollo, Lewin, Hoffman, & Sweeney, 2014; Hvolby, 2015; Ozsivadjian, Hibberd, & Hollocks, 2014).

4. DEHB ile Komorbiditesi Yüksek Psikiyatrik Bozukluklar ve Ortak Genetik Faktörler

4.1. Bipolar Bozukluk-DEHB

Erişkinlerde DEHB-BAB birlikteliği şansa açıklanamayacak kadar yüksektir. Bipolar Bozukluk

tanısı konmuş vakalardaki DEHB oranı %9.5-28, erişkin DEHB tanısı konmuş vakalardaki Bipolar Bozukluk oranı ise %20 civarında görünmektedir. Meta analizlerde bu komorbiditenin yüksekliğini desteklemektedir (S. V. Faraone et al., 2015; Ryden et al., 2009; Wingo & Ghaemi, 2007). Tüm bu sonuçlara rağmen moleküler genetik çalışmalarında komorbidite ile ilgili yeterli kanıt ulaşılamamıştır (Landaas et al., 2011; Lee et al., 2013; Schimmelmänn et al., 2013). 2017 yılında yapılan bir çalışma 4609 DEHB, 9650 BAB ve 21,363 sağlıklı bireyin GWAS (genom boyu ilişkilendirme çalışması genetik varyasyonları tanımlamak, bu varyasyonların hastalıkların etiyolojisi veya patofizyolojisindeki etkisini araştırmak amacıyla hasta ve kontrol gruplarının bütün genomlarının analiz edilmesini içeren çalışmalardır) çalışma sonuçlarıyla analizleri tekrarlamış ve DEHB-BAB arasındaki genetik ortaklıkta anlamlı olabilecek SNP'lere (single nükleotid polimorfizm) ulaşmıştır. Bu SNP lerin 6. Kromozom üzerindeki CEP85L, 10. Kromozom üzerindeki TAF9BP2, ve sadece erken başlangıçlı BAB vakaları analiz edildiğinde de 5. Kromozom üzerindeki ADCY2 geni ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (van Hulzen et al., 2017).

4.2. Tourette Sendromu- DEHB

Tourette Sendromu-DEHB arasındaki güçlü komorbiditeye rağmen bu durumun genetik alt yapısı da maalesef yeterince aydınlatılamamıştır. Her iki durumunda poligenik-heterojen yapıda olması etiyolojiyi aydınlatmaya yönelik çalışmalar karşısındaki en önemli zorluk gibi görünmektedir. Bu güne kadar ulaşılabilmiş sonuçlar, DEHB-Hiperaktivite/Dürtüsellik ön planda olan tip ve Tourette komorbiditesinde COMT, DRD2, MAOA ve SLC6A4 ; DEHB-Dikkatsizlik ön planda olan tip ve Tourette komorbiditesinde ise MOBP, DRD1 ve FASD2 genleri ile ilgili polimorfizmlerin etkili olduğunu göstermektedir (Diaz-Anzaldúa et al., 2004; El Malhany, Gulisano, Rizzo, & Curatolo, 2015; Tian et al., 2012; Yoon, Gause, Leckman, & Singer, 2007; Yoon, Rippel, et al., 2007)

4.3. SNARE Kompleksi ve DEHB- Diğer Psikiyatrik Hastalıklar

SNARE kompleksi, nörogelişim esnasında etkili olan hücre içi veziküler salınımın önemli bir parçasıdır. Bu kompleksi oluşturan temel proteinler SNAP-25 (synaptosomal- associated protein 25), VAMP (vesicle-associated membrane protein), Syntaxin ve düzenleyici olarak rol alan Sinaptotagmindir. Bu proteinleri kodlayan genlerden SNAP25, VAMP1, VAMP2, STX1A, SYT1, SYT2 genleri DEHB dışında 4 önemli psikiyatrik hastalıkta daha çalışılmış bazı çalışmalarda ilişki saptanmazken, bazılarında pozitif ilişki ortaya konmuştur. Daha ayrıntılı ifade edecek olursak SNAP 25 geni erişkin DEHB (Herken et al., 2014), Major depresif bozukluk (Kim et al., 2007; Wang et al., 2015), Bipolar bozukluk (Etain et al., 2010) ve şizofrenide (Carroll, Kendall, O'Donovan, Owen, & Williams, 2009; Dai et al., 2014; Fanous et al., 2010; Lochman, Balcar, Šťastný, & Šerý, 2013; Wang et al., 2015); VAMP2 geni erişkin DEHB'de (Kenar, Ay, Herken, & Erdal, 2014), STX1A geni erişkin DEHB (Kenar et al., 2014; Sánchez-Mora et al., 2013), Otizm Spektrum

Bozukluğu (Durdiaková, Warrier, Banerjee-Basu, Baron-Cohen, & Chakrabarti, 2014; Roberts, Hovanes, Dasouki, Manzardo, & Butler, 2014; Tordjman et al., 2013) ve Şizofrenide (Mulle et al., 2014; Wong et al., 2004) ve SYT1 geni Otizm spektrum bozukluğunda etkili bulunmuştur (Szatmari et al., 2007).

4.4. DEHB ve Diğer Psikiyatrik Hastalıklarda Ortak CNV'ler (Kopya Sayısı Varyantı)

Nöropsikiyatrik hastalıkların etiyolojisinde etkili olduğu düşünülen diğer alan genomik hastalıklar ve CNV'lerdir. Bu hastalıklardan özellikle 22q11.2 delesyonu (Di-George Sendromu), 16 p 11.2 duplikasyonu, 1q21.2 delesyonu, ve 16p11.2 delesyonunun DEHB ile ilişkili olabileceği, aynı genomik sorunların Bipolar Bozukluk, Şizofreni, OSB ve Mental Retardasyonda da değişen derecelerde ilişkili olduğu belirlenmiştir (J Elia et al., 2010; Josephine Elia et al., 2012; Langley et al., 2011; Lionel et al., 2011; Lowther, Costain, Baribeau, & Bassett, 2017).

4.5. BDNF-DEHB ve Diğer Hastalıklar

BDNF santral sinir sisteminde yer alan ve beyin fizyolojisinde önemli görevleri olan bir nötrofindir. Özellikle öğrenme ve hafıza, ödülle ilgili süreçler, bilişsel işlevler gibi nörogelişimsel süreçlerde etkilidir. BDNF sentezinin bozulması ve /veya bağlandığı reseptörlerdeki sorunlar (tropomiyozin kinaz B-TrkB ve p 75) DEHB de dahil birçok psikiyatrik hastalıkla ilişkili görünmektedir. Bu hastalıklardan en çok ele alınan ve sistematik derlemeler/metaanalizler ile etiyolojideki etkisi araştırılan başlıca psikiyatrik hastalıklar majör depresyon (Hing, Sathiyaputri, & Potash, 2017; Hosang, Shiles, Tansey, McGuffin, & Uher, 2014; Molendijk et al., 2014), otizm spektrum bozukluğu (Hellings, Arnold, & Han, 2017; Spratt et al., 2015), şizofreni ve bipolar bozukluk (Ahmed, Mantini, Fridberg, & Buckley, 2015; Notaras, Hill, & Van den Buuse, 2015; Reinhart et al., 2015). Bu çalışmaların sonuçları da gelişimi görünmektedir.

4.6. Çalışma Belleği ile İlgili Genetik Faktörler- DEHB ve Diğer Psikiyatrik Hastalıklar

Önemli nörogelişimsel/nöropsikiyatrik hastalıklardan şizofreni, bipolar bozukluk, DEHB, otizm ve major depresif bozuklukta ortak sorunlardan biri de çalışma belleği ile ilgilidir. Çalışma belleğindeki bozuklukların genetik etiyolojisi ile ilgili çalışmalar, COMT, DAT1, D1,D2, metabotropik glutamat reseptörü mgluR3 (GRM3), DISC1, Neurogulin 1 (NRG1), Voltaj bağımlı kalsiyum kanalı (CACNA1C), Reelin glikoproteini geni (RELN), ve BDNF geni ile ilgili farklılıkların etkisine dikkat çekmektedir (Schwarz, Tost, & Meyer-Lindenberg, 2016). Farkedilebileceği gibi, DEHB etiyolojisiyle ilişkili bulunmuş genlerden bazıları da çalışma belleği ile ilgilidir ve komorbidite/ genetik ortak altyapı ihtimalini desteklemektedir.

5. Sonuç

DEHB yaygınlığı ve yaşam kalitesine olumsuz etkileri açısından oldukça önemli bir psikiyatrik bozukluktur.

Geçmiş yıllardaki çalışmalarda DEHB'nin ailesel ve kalıtsal geçiş gösterdiği saptanmışsa da, diğer çoğu psikiyatrik bozuklukta olduğu gibi, epigenetik değişiklikler ve etnik köken farklılıklarının etkisiyle kliniğe yansımada ciddi farklılıklar görülmekte ve bu durum hastalığın tanı, tedavi ve önlenmesinde önemli zorluklara neden olmaktadır. Çalışmalarla elde edilen veriler, DEHB'nin pek çok diğer psikiyatrik bozuklukla klinik ve etiyolojik açıdan ortak özelliklere sahip olduğunu, bu nedenle çok yönlü ele alınmasının gerekliliğini vurgulamaktadır.

Kaynakça

- Ahmed, A. O., Mantini, A. M., Fridberg, D. J., & Buckley, P. F. (2015). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and neurocognitive deficits in people with schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry research*, 226(1), 1-13.
- Anastopoulos, A. D., Smith, T. F., Garrett, M. E., Morrissey-Kane, E., Schatz, N. K., Sommer, J. L.,... Ashley-Koch, A. (2011). Self-regulation of emotion, functional impairment, and comorbidity among children with AD/HD. *Journal of attention disorders*, 15(7), 583-592.
- Aoki, Y., Abe, O., Nippashi, Y., & Yamasue, H. (2013). Comparison of white matter integrity between autism spectrum disorder subjects and typically developing individuals: a meta-analysis of diffusion tensor imaging tractography studies. *Molecular autism*, 4(1), 1.
- Association, A. P. (2013a). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®): American Psychiatric Pub.
- Association, A. P. (2013b). DSM 5: American Psychiatric Association.
- Banaschewski, T., Poustka, L., & Holtmann, M. (2011). [Autism and ADHD across the life span. Differential diagnoses or comorbidity?]. *Der Nervenarzt*, 82(5), 573-580.
- Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological bulletin*, 121(1), 65.
- Barkley, R. A., & Fischer, M. (2010). The unique contribution of emotional impulsiveness to impairment in major life activities in hyperactive children as adults. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 49(5), 503-513.
- Biederman, J., Monuteaux, M. C., Spencer, T., Wilens, T. E., & Faraone, S. V. (2009). Do stimulants protect against psychiatric disorders in youth with ADHD? A 10-year follow-up study. *Pediatrics*, 124(1), 71-78.
- Biederman, J., Newcorn, J., & Sprich, S. (1991). Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 148(5), 564-577.
- Cao, M., Shu, N., Cao, Q., Wang, Y., & He, Y. (2014). Imaging functional and structural brain connectomics in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Molecular neurobiology*, 50(3), 1111-1123.
- Carroll, L., Kendall, K., O'Donovan, M., Owen, M., & Williams, N. (2009). Evidence that putative ADHD low risk alleles at SNAP25 may increase the risk of schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 150(7), 893-899.
- Casanova, M. F., El-Baz, A., Mott, M., Mannheim, G., Hassan, H., Fahmi, R.,... Farag, A. (2009). Reduced gyral window and corpus callosum size in autism: possible macroscopic correlates of a minicolumnopathy. *Journal of autism and developmental disorders*, 39(5), 751-764.
- Castellanos, F. X., & Tannock, R. (2002). Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(8), 617-628.
- Coghill, D., Seth, S., & Matthews, K. (2014). A comprehensive assessment of memory, delay aversion, timing, inhibition, decision making and variability in attention deficit hyperactivity disorder: advancing beyond the three-pathway models. *Psychological medicine*, 44(09), 1989-2001.
- Connor, D. F., Steeber, J., & McBurnett, K. (2010). A review of attention-deficit/hyperactivity disorder complicated by symptoms of oppositional defiant disorder or conduct disorder. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 31(5), 427-440.
- Cortese, S., Kelly, C., Chabernaude, C., Proal, E., Di Martino, A., Milham, M. P., & Castellanos, F. X. (2012). Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. *American Journal of Psychiatry*.
- Da Fonseca, D., Segui, V., Santos, A., Poinso, F., & Deruelle, C. (2009). Emotion understanding in children with ADHD. *Child psychiatry and human development*, 40(1), 111-121.
- Dai, D., Wang, Y., Yuan, J., Zhou, X., Jiang, D., Li, J.,... Duan, S. (2014). Meta-analyses of 10 polymorphisms associated with the risk of schizophrenia. *Biomedical reports*, 2(5), 729-736.
- Daley, D., & Birchwood, J. (2010). ADHD and academic performance: why does ADHD impact on academic performance and what can be done to support ADHD children in the classroom? *Child: care, health and development*, 36(4), 455-464.
- Daley, D., Jones, K., Hutchings, J., & Thompson, M. (2009). Attention deficit hyperactivity disorder in pre-school children: current findings, recommended interventions and future directions. *Child: care, health and development*, 35(6), 754-766.
- Davies, W. (2014). Sex differences in attention Deficit Hyperactivity Disorder: candidate genetic and endocrine mechanisms. *Frontiers in neuroendocrinology*, 35(3), 331-346.
- Diaz-Anzaldúa, A., Joob, R., Riviere, J., Dion, Y., Lesperance, P., Richer, F.,... Rouleau, G. (2004). Tourette syndrome and dopaminergic genes: a family-based association study in the French Canadian founder population. *Molecular psychiatry*, 9(3), 272-277.
- DuPaul, G. J., McGee, K. E., Eckert, T. L., & VanBrakle, J. (2001). Preschool children with attention-deficit/hyperactivity disorder: impairments in behavioral, social, and school functioning. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 40(5), 508-515.
- Durdiaková, J., Warrier, V., Banerjee-Basu, S., Baron-Cohen, S., & Chakrabarti, B. (2014). STX1A and Asperger syndrome: a replication study. *Molecular autism*, 5(1), 14.
- El Malhany, N., Gulisano, M., Rizzo, R., & Curatolo, P. (2015). Tourette syndrome and comorbid ADHD: causes and consequences. *European journal of pediatrics*, 174(3), 279-288.
- Elia, J., Gai, X., Xie, H., Perin, J., Geiger, E., Glessner, J.,... Lantieri, F. (2010). Rare structural variants found in attention-deficit hyperactivity disorder are preferentially associated with neurodevelopmental genes. *Molecular psychiatry*, 15(6), 637-646.
- Elia, J., Glessner, J. T., Wang, K., Takahashi, N., Shtir, C. J., Hadley, D.,... Robison, R. (2012). Genome-wide copy number variation study associates metabotropic glutamate receptor gene networks with attention deficit hyperactivity disorder. *Nature genetics*, 44(1), 78-84.
- Etain, B., Dumaine, A., Mathieu, F., Chevalier, F., Henry, C., Kahn, J.-P.,... Jamain, S. (2010). A SNAP25 promoter variant is associated with early-onset bipolar disorder and a high expression level in brain. *Molecular psychiatry*, 15(7), 748-755.
- Fanous, A., Zhao, Z., Van Den Oord, E., Maher, B., Thiselton, D., Bergen, S.,... O'Neill, F. (2010). Association study of SNAP25 and schizophrenia in Irish family and case-control samples. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 153(2), 663-674.
- Faraone, S., Biederman, J., & Monuteaux, M. (2002). Further evidence for the diagnostic continuity between child and adolescent ADHD. *Journal of attention disorders*, 6(1), 5-13.
- Faraone, S. V., Asherson, P., Banaschewski, T., Biederman, J., Buitelaar, J. K., Ramos-Quiroga, J. A.,... Franke, B. (2015). Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature reviews disease primers*, 1, 15020.
- Frazier, T. W., Youngstrom, E. A., Glutting, J. J., & Watkins, M. W. (2007). ADHD and achievement meta-analysis of the child, adolescent, and adult literatures and a concomitant study with college students. *Journal of learning disabilities*, 40(1), 49-65.
- Gallo, E. F., & Posner, J. (2016). Attention-deficit hyperactivity disorder 1 Moving towards causality in attention-deficit hyperactivity disorder: overview of neural and genetic mechanisms. *Lancet*, 3, 555-567.
- García-Castellar, R., Jara-Jiménez, P., Sánchez-Chiva, D., & Mikami, A. Y. (2015). Social Skills Deficits in a Virtual Environment Among Spanish Children With ADHD. *Journal of attention disorders*, 1087054715591850.
- Geier, D. A., Kern, J. K., & Geier, M. R. (2012). A prospective Cross-sectional Cohort Assessment of Health, Physical, and Behavioral Problems in Autism Spectrum Disorders. *Maedica-a Journal of Clinical Medicine*, 7(3).
- Geissler, J., & Lesch, K.-P. (2011). A lifetime of attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnostic challenges, treatment and neurobiological mechanisms. *Expert review of neurotherapeutics*, 11(10), 1467-1484.
- Ghosh, D., Rajan, P. V., Das, D., Datta, P., Rothner, A. D., & Erenberg, G. (2014). Sleep disorders in children with Tourette syndrome. *Pediatric neurology*, 51(1), 31-35.
- Grzadzinski, R., Di Martino, A., Brady, E., Mairena, M. A., O'Neale, M., Petkova, E.,... Castellanos, F. X. (2011). Examining autistic traits in children with ADHD: does the autism spectrum extend to ADHD? *Journal of autism and developmental disorders*, 41(9), 1178-1191.
- Harpin, V., Mazzone, L., Raynaud, J.-P., Kahle, J., & Hodgkins, P. (2016). Long-Term Outcomes of ADHD A Systematic Review of Self-Esteem and Social Function. *Journal of attention disorders*, 20(4), 295-305.
- Hattori, J., Ogino, T., Abiru, K., Nakano, K., Oka, M., & Ohtsuka, Y. (2006).

Are pervasive developmental disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder distinct disorders? *Brain and Development*, 28(6), 371-374.

Hellings, J. A., Arnold, L. E., & Han, J. C. (2017). Dopamine antagonists for treatment resistance in autism spectrum disorders: review and focus on BDNF stimulators loxapine and amitriptyline. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 18(6), 581-588.

Herken, H., Erdal, M. E., Kenar, A. N. İ., Ünal, G. A., Çakaloğlu, B., Ay, M. E.,... Şengül, C. (2014). Association of SNAP-25 Gene Ddel and Mnl Polymorphisms with Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Psychiatry Investigation*, 11(4), 476-480.

Hing, B., Sathyaputri, L., & Potash, J. B. (2017). A comprehensive review of genetic and epigenetic mechanisms that regulate BDNF expression and function with relevance to major depressive disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*.

Hodge, D., Carollo, T. M., Lewin, M., Hoffman, C. D., & Sweeney, D. P. (2014). Sleep patterns in children with and without autism spectrum disorders: developmental comparisons. *Research in developmental disabilities*, 35(7), 1631-1638.

Hosang, G. M., Shiles, C., Tansey, K. E., McGuffin, P., & Uher, R. (2014). Interaction between stress and the BDNF Val66Met polymorphism in depression: a systematic review and meta-analysis. *BMC medicine*, 12(1), 7.

Hoza, B. (2007). Peer functioning in children with ADHD. *Journal of pediatric psychology*, 32(6), 655-663.

Hoza, B., Gerdes, A. C., Mrug, S., Hinshaw, S. P., Bukowski, W. M., Gold, J. A.,... Elliott, G. R. (2005). Peer-assessed outcomes in the multimodal treatment study of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, 34(1), 74-86.

Hvolby, A. (2015). Associations of sleep disturbance with ADHD: implications for treatment. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 7(1), 1-18.

Jensen, P. S., Hinshaw, S. P., Kraemer, H. C., Lenora, N., Newcorn, J. H., Abikoff, H. B.,... Conners, C. K. (2001). ADHD comorbidity findings from the MTA study: comparing comorbid subgroups. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 40(2), 147-158.

Kenar, A. N. İ., Ay, Ö. İ., Herken, H., & Erdal, M. E. (2014). Association of VAMP-2 and Syntaxin 1A Genes with Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Psychiatry Investigation*, 11(1), 76-83.

Keown, C. L., Shih, P., Nair, A., Peterson, N., Mulvey, M. E., & Müller, R.-A. (2013). Local functional overconnectivity in posterior brain regions is associated with symptom severity in autism spectrum disorders. *Cell reports*, 5(3), 567-572.

Kern, J. K., Geier, D. A., King, P. G., Sykes, L. K., Mehta, J. A., & Geier, M. R. (2015). Shared brain connectivity issues, symptoms, and comorbidities in autism spectrum disorder, attention deficit/hyperactivity disorder, and Tourette syndrome. *Brain connectivity*, 5(6), 321-335.

Kim, J., Biederman, J., Arbeitman, L., Fagerness, J., Doyle, A., Petty, C.,... Faraone, S. (2007). Investigation of variation in SNAP-25 and ADHD and relationship to co-morbid major depressive disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 144(6), 781-790.

Landaas, E., Johansson, S., Halmøy, A., Oedegaard, K., Fasmer, O., & Haavik, J. (2011). Bipolar disorder risk alleles in adult ADHD patients. *Genes, Brain and Behavior*, 10(4), 418-423.

Langley, K., Martin, J., Agha, S. S., Davies, C., Stergiakouli, E., Holmans, P.,... Thapar, A. (2011). Clinical and cognitive characteristics of children with attention-deficit hyperactivity disorder, with and without copy number variants. *The British Journal of Psychiatry*, 199(5), 398-403.

Lee, S. H., Ripke, S., Neale, B. M., Faraone, S. V., Purcell, S. M., Perlis, R. H.,... Witte, J. S. (2013). Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nature genetics*, 45(9), 984.

Lionel, A. C., Crosbie, J., Barbosa, N., Goodale, T., Thiruvahindrapuram, B., Rickaby, J.,... Wang, Z. (2011). Rare copy number variation discovery and cross-disorder comparisons identify risk genes for ADHD. *Science translational medicine*, 3(95), 95ra75-95ra75.

Liu, T., Chen, Y., Lin, P., & Wang, J. (2014). Small-world brain functional networks in children with attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by EEG synchrony. *Clinical EEG and neuroscience*, 1550059414523959.

Lochman, J., Balcar, V. J., Šťastný, F., & Šerý, O. (2013). Preliminary evidence for association between schizophrenia and polymorphisms in the regulatory Regions of the ADRA2A, DRD3 and SNAP-25 Genes. *Psychiatry research*, 205(1), 7-12.

Lowther, C., Costain, G., Baribeau, D. A., & Bassett, A. S. (2017). Genomic Disorders in Psychiatry—What Does the Clinician Need to Know? *Current psychiatry reports*, 19(11), 82.

Mikami, A. Y., Huang-Pollock, C. L., Pffner, L. J., McBurnett, K., & Hangai, D. (2007). Social skills differences among attention-deficit/hyperactivity

disorder types in a chat room assessment task. *Journal of abnormal child psychology*, 35(4), 509-521.

Molendijk, M., Spinhoven, P., Polak, M., Bus, B., Penninx, B., & Elzinga, B. (2014). Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N= 9484). *Molecular psychiatry*, 19(7), 791-800.

Mulle, J. G., Pulver, A. E., McGrath, J. A., Wolyniec, P. S., Dodd, A. F., Cutler, D. J.,... Conrad, D. F. (2014). Reciprocal duplication of the Williams-Beuren syndrome deletion on chromosome 7q11. 23 is associated with schizophrenia. *Biological psychiatry*, 75(5), 371-377.

Musser, E. D., Galloway-Long, H. S., Frick, P. J., & Nigg, J. T. (2013). Emotion regulation and heterogeneity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 52(2), 163-171. e162.

Notaras, M., Hill, R., & Van den Buuse, M. (2015). A role for the BDNF gene Val66Met polymorphism in schizophrenia? A comprehensive review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 51, 15-30.

Ozsivadjian, A., Hibberd, C., & Hollocks, M. J. (2014). Brief report: the use of self-report measures in young people with autism spectrum disorder to access symptoms of anxiety, depression and negative thoughts. *Journal of autism and developmental disorders*, 44(4), 969-974.

Peters, J. M., Taquet, M., Vega, C., Jeste, S. S., Fernández, I. S., Tan, J.,... Warfield, S. K. (2013). Brain functional networks in syndromic and non-syndromic autism: a graph theoretical study of EEG connectivity. *BMC medicine*, 11(1), 54.

Polanczyk, G., de Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J., & Rohde, L. A. (2007). The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *American journal of psychiatry*.

Posner, J., Kass, E., & Hulvershorn, L. (2014). Using stimulants to treat ADHD-related emotional lability. *Current psychiatry reports*, 16(10), 1-8.

Reinhart, V., Bove, S. E., Volfson, D., Lewis, D. A., Kleiman, R. J., & Lanz, T. A. (2015). Evaluation of TrkB and BDNF transcripts in prefrontal cortex, hippocampus, and striatum from subjects with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Neurobiology of disease*, 77, 220-227.

Roberts, J. L., Hovanes, K., Dasouki, M., Manzardo, A. M., & Butler, M. G. (2014). Chromosomal microarray analysis of consecutive individuals with autism spectrum disorders or learning disability presenting for genetic services. *Gene*, 535(1), 70-78.

Ryden, E., Thase, M., Stråth, D., Åberg-Wistedt, A., Bejerot, S., & Landen, M. (2009). A history of childhood attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) impacts clinical outcome in adult bipolar patients regardless of current ADHD. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 120(3), 239-246.

Sánchez-Mora, C., Cormand, B., Ramos-Quiroga, J. A., Hervás, A., Bosch, R., Palomar, G.,... Corrales, M. (2013). Evaluation of common variants in 16 genes involved in the regulation of neurotransmitter release in ADHD. *European Neuropsychopharmacology*, 23(6), 426-435.

Schimmelmann, B., Hinney, A., Scherag, A., Pütter, C., Pechlivanis, S., Cichon, S.,... Albayrak, Ö. (2013). Bipolar disorder risk alleles in children with ADHD. *Journal of neural transmission*, 120(11), 1611-1617.

Schwarz, E., Tost, H., & Meyer-Lindenberg, A. (2016). Working memory genetics in schizophrenia and related disorders: An RDoC perspective. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 171(1), 121-131.

Seidman, L. J. (2006). Neuropsychological functioning in people with ADHD across the lifespan. *Clinical psychology review*, 26(4), 466-485.

Shaw, P., Stringaris, A., Nigg, J., & Leibenluft, E. (2014). Emotion dysregulation in attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*.

Simon, V., Czobor, P., Bálint, S., Mészáros, Á., & Bitter, I. (2009). Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 194(3), 204-211.

Sjöwall, D., Roth, L., Lindqvist, S., & Thorell, L. B. (2013). Multiple deficits in ADHD: executive dysfunction, delay aversion, reaction time variability, and emotional deficits. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(6), 619-627.

Sonuga-Barke, E., Bitsakou, P., & Thompson, M. (2010). Beyond the dual pathway model: evidence for the dissociation of timing, inhibitory, and delay-related impairments in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 49(4), 345-355.

Sonuga-Barke, E. J. (2002). Psychological heterogeneity in AD/HD—a dual pathway model of behaviour and cognition. *Behavioural brain research*, 130(1), 29-36.

Sonuga-Barke, E., Taylor, E., Sembi, S., & Smith, J. (1992). Hyperactivity and delay aversion—I. The effect of delay on choice. *Journal of Child*

Psychology and Psychiatry, 33(2), 387-398.

Sonuga-Barke, E. J., & Halperin, J. M. (2010). Developmental phenotypes and causal pathways in attention deficit/hyperactivity disorder: potential targets for early intervention? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 51(4), 368-389.

Spencer, T. J., Biederman, J., & Mick, E. (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *Journal of pediatric psychology*, 32(6), 631-642.

Spratt, E. G., Granholm, A.-C., Carpenter, L. A., Boger, H. A., Papa, C. E., Logan, S.,... Brady, K. T. (2015). Pilot study and review: physiological differences in BDNF, a potential biomarker in males and females with autistic disorder. *International neuropsychiatric disease journal*, 3(1), 19.

Sternat, T., & Katzman, M. A. (2016). Neurobiology of hedonic tone: the relationship between treatment-resistant depression, attention-deficit hyperactivity disorder, and substance abuse. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 12, 2149.

Szatmari, P., Paterson, A. D., Zwaigenbaum, L., Roberts, W., Brian, J., Liu, X.-Q.,... Senman, L. (2007). Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. *Nature genetics*, 39(3), 319.

Tarver, J., Daley, D., & Sayal, K. (2014). Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): an updated review of the essential facts. *Child: care, health and development*, 40(6), 762-774.

Thapar, A., Cooper, M., Eyre, O., & Langley, K. (2013). Practitioner review: what have we learnt about the causes of ADHD? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(1), 3-16.

Tian, Y., Stamova, B., Ander, B. P., Jickling, G. C., Gunther, J. R., Corbett, B. A.,... Sharp, F. R. (2012). Correlations of gene expression with ratings of inattention and hyperactivity/impulsivity in tourette syndrome: a pilot study. *BMC medical genomics*, 5(1), 49.

Tordjman, S., Anderson, G. M., Cohen, D., Kermarrec, S., Carlier, M., Toutou, Y.,... Verloes, A. (2013). Presence of autism, hyperserotonemia, and severe expressive language impairment in Williams-Beuren syndrome. *Molecular autism*, 4(1), 29.

Tripp, G., & Wickens, J. R. (2009). Neurobiology of ADHD. *Neuropharmacology*, 57(7), 579-589.

Van Den Hoofdakker, B. J., Van der Veen-Mulders, L., Sytema, S., Emmelkamp, P. M., Minderaa, R. B., & Nauta, M. H. (2007). Effectiveness of behavioral parent training for children with ADHD in routine clinical practice: a randomized controlled study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 46(10), 1263-1271.

van Hulzen, K. J., Scholz, C. J., Franke, B., Ripke, S., Klein, M., McQuillin, A.,... Andreassen, O. A. (2017). Genetic overlap between attention-deficit/hyperactivity disorder and bipolar disorder: Evidence from genome-wide association study meta-analysis. *Biological psychiatry*, 82(9), 634-641.

Villodas, M. T., Piffner, L. J., & McBurnett, K. (2012). Prevention of serious conduct problems in youth with attention deficit/hyperactivity disorder. *Expert review of neurotherapeutics*, 12(10), 1253-1263.

Wang, Q., Wang, Y., Ji, W., Zhou, G., He, K., Li, Z.,... Shen, J. (2015). SNAP25 is associated with schizophrenia and major depressive disorder in the Han Chinese population. *The Journal of clinical psychiatry*, 76(1), e76-82.

Wilens, T. E., Biederman, J., Brown, S., Tanguay, S., Monuteaux, M. C., Blake, C., & Spencer, T. J. (2002). Psychiatric comorbidity and functioning in clinically referred preschool children and school-age youths with ADHD. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 41(3), 262-268.

Willcutt, E. G. (2012). The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics*, 9(3), 490-499.

Willcutt, E. G., Doyle, A. E., Nigg, J. T., Faraone, S. V., & Pennington, B. F. (2005). Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biological psychiatry*, 57(11), 1336-1346.

Wingo, A. P., & Ghaemi, S. N. (2007). A systematic review of rates and diagnostic validity of comorbid adult attention-deficit/hyperactivity disorder and bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*.

Wong, A. H., Trakalo, J., Likhodi, O., Yusuf, M., Macedo, A., Azevedo, M.-H.,... Pato, C. N. (2004). Association between schizophrenia and the syntaxin 1A gene. *Biological psychiatry*, 56(1), 24-29.

Yoon, D. Y., Gause, C. D., Leckman, J. F., & Singer, H. S. (2007). Frontal dopaminergic abnormality in Tourette syndrome: a postmortem analysis. *Journal of the neurological sciences*, 255(1), 50-56.

Yoon, D. Y., Rippel, C. A., Kobets, A. J., Morris, C. M., Lee, J. E., Williams, P. N.,... Singer, H. S. (2007). Dopaminergic polymorphisms in Tourette syndrome: association with the DAT gene (SLC6A3). *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 144(5), 605-610.