
Neurobiologie hyperkinetické poruchy

Šerý O., Štaif R., Didden W.¹

Laboratoř neurobiologie a molekulární psychiatrie, Ústav biochemie, Přírodovědecká fakulta MU, Brno,
vedoucí ústavu prof. RNDr. V. Mikeš, CSc.
GHC Research Institute, Houston, TX, USA,
ředitel ústavu prof. W. Didden, M.D., Ph.D.¹

SOUHRN

Hyperkinetická porucha patří k nejčastějším příčinám psychiatrické léčby v dětském věku. K rizikovým faktorům patogeneze hyperkinetické poruchy patří nejen faktory genetické, ale i faktory negenetické jako je nízká porodní váha, perinatální hypoxie či vliv toxických látek v prenatálním období. Příčiny onemocnění jsou v posledním desetiletí intenzivně hledány za využití neuroobrazovacích metod a metod molekulárně-biologických. V genetických studiích bylo zjištěno, že biologičtí rodiče a příbuzní s ADHD mají mnohonásobně vyšší procento možného výskytu symptomů hyperaktivity u svých dětí. Důkazem heritability hyperkinetické poruchy jsou i výsledky studií dvojčat. Během posledních deseti let se díky rozmachu molekulární biologie objevily mnohé studie, které jsou zaměřeny na výzkum vlivu tzv. kandidátních genů na patogenezi hyperkinetické poruchy. Naše práce výsledky těchto studií přehledně shrnuje.

Klíčová slova: ADHD, hyperkinetická porucha, asociační studie, polymorfismus, gen, DRD2, DRD4, COMT, DBH, DAT1, NET1, MAO, IL-6.

SUMMARY

Šerý O., Štaif R., Didden W.: Neurobiology of ADHD

Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) belongs to common causes of psychiatric treatment in childhood. Risk factors of the pathogenesis are not only genetic factors, but also non-genetic ones such as low weight at birth, perinatal hypoxia and influence of toxic substances during the prenatal period. The causes of the disorder have been thoroughly investigated using the neuroimaging and molecular biology methods in the past ten years. It was found that biological parents and relatives with ADHD have much higher percentage of ADHD symptoms in their offsprings. Obviously, the results of twin studies have brought the evidence of the disorder's heritability. During the past few years many molecular-biology studies have appeared, which are focused on the research of influence of so-called candidate genes in the pathogenesis of ADHD. Our review summarises the results of these studies.

Key words: ADHD, hyperkinetic disorder, association study, polymorphism, gene, DRD2, DRD4, COMT, DBH, DAT1, NET1, MAO, IL-6

Čes. a slov. Psychiat., 103, 2007, No. 1, pp. 28–46.

ÚVOD

Příčiny hyperkinetické poruchy nejsou doposud jednoznačně známy, etiologie je pravděpodobně heterogenní, nicméně jak mnohé studie napovídají, jedním z důležitých faktorů patogeneze hyperkinetické poruchy je genetická složka.

K rizikovým negenetickým faktorům patří nízká porodní váha, perinatální hypoxie, traumata mozku nebo vliv toxických látek v prenatálním období [78, 102]. K těmto toxickým látkám patří alkohol, olovo a cigaretový kouř. Malá část dětí je ovlivněna také potravinovými aditivami a alergeny potravinami. Role nutriční deficiencie ve vztahu

k hyperkinetické poruše zatím nebyla dostatečně prozkoumána, nicméně je pravděpodobné, že patogenezi hyperkinetické poruchy budou ovlivňovat také takové faktory jako deficiencie esenciálních mastných kyselin, deficiencie železa, zinku a dalších minerálů, relativní poměr proteinů a cukrů atd. [116].

Neurochemické studie

První výzkumné práce hledající biologickou podstatu hyperkinetické poruchy se zaměřily na neurochemické studie. Změny v dopaminových a noradrenergických neurotransmisích byly pokládány za hlavní příčinu symptomů hyperkinetické

poruchy jednak proto, že symptomy hyperkinetické poruchy byly efektivně léčeny ovlivněním těchto neurotransmitterových systémů, a také vzhledem k tomu, že základní výzkum na zvířatech přinesl poznatky, že tyto neurotransmitterové systémy a dané oblasti mozku jsou klíčové v patogenezi hyperkinetické poruchy.

Vzhledem k účinnosti léčby hyperkinetické poruchy pomocí psychostimulancií byly od třicátých let pokládány změny katecholaminového systému za základ patogeneze hyperkinetické poruchy. Od té doby byl výzkum zaměřen na změny v metabolismu noradrenalinu a dopaminu. Je pravděpodobné, že mezokortikální nebo frontální katecholaminergní změny povedou spíše ke kognitivní manifestaci hyperkinetické poruchy (kontrola pozornosti a pracovní paměť), zatímco mezolimbické změny ovlivní motorickou aktivitu.

Často byl zjištěn vztah mezi ADHD a sníženou noradrenergí aktivitou. Dnešní studie spíše upozorňují na nízkou plazmatickou koncentrací MHPG (3-methoxy-4-hydroxyphenylglykol, metabolit noradrenalinu) [54] a nízkou koncentraci DOPEG (3,4-dihydroxyphenylglykol) v moči u pacientů s ADHD [56]. Zdá se, že více než absolutní hodnoty hladin jednotlivých metabolitů bude hrát v patogenezi hyperkinetické poruchy rovnováha mezi dopaminergní a noradrenergí aktivitou [147], což by bylo podobné jako nezbytná rovnováha mezi dopaminergní a noradrenergí aktivitou pro normální funkce frontálních laloků vzhledem k pozornosti, pracovní paměti a ovlivnění chování [5]. Je známo, že dopaminová aktivita se v průběhu adolescence zvyšuje, zatímco noradrenergí aktivita v pubertě rovnoměrně klesá až do hladin typických pro dospělost. Pro děti s ADHD platí, že noradrenergí aktivita je nižší než u zdravých kontrolních osob, zatímco poměr HVA (kyselina homovanilová, metabolit dopaminu)/MHPG je u dětí s ADHD vyšší než u kontrol. Tento zvýšený poměr může odrážet nízkou hladinu MHPG a/nebo vysokou hladinu nevyužitého (nemetabolizovaného) noradrenalinu nebo obojí. Bylo zjištěno, že měřená selektivní pozornost pozitivně koreluje s dopaminergní aktivitou, ale negativně s poměrem aktivity dopaminergní ku noradrenergí. To by mohlo být vysvětleno relativně nízkými hladinami dopaminu, způsobenými větším využitím (metabolizací) dopaminu [130].

Také role serotoninu bývá často diskutována v souvislosti s hyperkinetickou poruchou. V osmdesátých letech minulého století bylo zjištěno, že serotoninová aktivita ovlivňuje klinický obraz ADHD. Snížená serotoninová aktivita byla zjištěna u agresivních a sebevražedných pacientů. Zvýšená serotoninová aktivita byla asociována s impulzivitou a poruchami vnímání [130].

V posledních letech se ukázalo, že pouhé neurochemické studie v žádném případě nemohou objasnit patogenezi hyperkinetické poruchy vzhledem

k tomu, že neberou v úvahu rozdílnou funkčnost jednotlivých neurotransmitterových systémů v rámci různých oblastí mozku. Zjednodušující neurochemický pohled na patogenezi hyperkinetické poruchy byl poopraven za použití neurovizuálních metod.

Strukturální neurovizuální metody a hyperkinetická porucha

K měření velikosti specifických mozkových oblastí se využívá NMR (nukleární magnetická rezonance) studií mozku. NMR studie umožňují třídímní prostorové zobrazování jednotlivých mozkových struktur a měření jejich objemu. V rámci výzkumu patogeneze hyperkinetické poruchy byly mezi pacienty a kontrolami porovnávány velikosti frontálního kortexu, bazálních ganglií, mozečku a kalózního tělesa. Přestože všechny studie objevily rozdíly ve velikosti jednotlivých oblastí mozku mezi osobami s ADHD a kontrolními osobami, výsledky těchto studií se částečně liší. Vesměs všechny studie uvádějí menší frontální lalok nebo pravý prefrontální kortex a menší pravý nebo levý globus pallidus [27, 68]. Vizualizační studie prokázaly ve srovnání s kontrolními soubory u pacientů s ADHD redukcí celkového mozkového objemu, zmenšení nucleus caudatus (zejména vpravo), rovněž také zmenšení mozečkového vermis [166].

Funkční neurovizuální metody a hyperkinetická porucha

Z funkčních neurovizuálních metod byla při studiu ADHD nejvíce využívána metoda pozitronové emisní tomografie (PET). Tato metoda je založena na detekci stopového množství radioaktivních izotopů, které jsou v podobě roztoku injikovány do krevního oběhu. K vyšetření mozku se často využívá roztok radioaktivní glukózy. ¹⁸Fglukóza je metabolizována v různých částech mozku. Lokální změna v krevním průtoku je lineárně spojená s přeměnou ¹⁸Fglukózy na ¹⁸Fdeoxyglukózu (FDG). Tato změna nám indikuje lokální neuronální aktivitu. Nejaktivnější části mozku jsou ty, které vykazují nejvyšší radioaktivitu – zde dochází k největšímu metabolismu.

Zametkin a spol. [200] publikovali práce zaměřené na mozkový metabolismus osob s ADHD. V první studii Zametkin zkoumal celkem 50 dospělých kontrolních osob a 25 hyperaktivních osob. V této studii Zametkin zjistil menší celkový mozkový metabolismus hyperkinetických osob (o 8,1 procent). Celkově se jednalo o snížený metabolismus ve třiceti mozkových oblastech ze šedesáti sledovaných. Nejmarkantnější rozdíly – snížení metabolismu – byly pozorovány v premotorickém kortexu a horním prefrontálním kortexu hyperaktivních osob. Ve druhé studii Zametkin zkoumal 10

adolescentů s ADHD (diagnostikovaných podle DSMIII-R) a deset kontrolních adolescentů [198]. Mozkový metabolismus se mezi studovanými skupinami osob celkově neliší, vyjma dívek s ADHD, které měly o 17,6 % nižší celkový mozkový metabolismus než dívky z kontrolního souboru. Ve studii byl srovnáván metabolismus celkem šedesáti mozkových oblastí, z čehož byl statisticky významně nižší metabolismus u osob s ADHD pouze u šesti mozkových oblastí. Největší rozdíl v metabolismu byl zjištěn u předního frontálního laloku. Nižší metabolismus v této oblasti statisticky významně inverzně koreluje se závažností symptomů ADHD. Podobnou studii provedli Ernst a spol. [44] na skupině 19 kontrolních osob (6 dívek) s průměrným věkem 14 let a 20 osob s ADHD (5 dívek) s průměrným věkem 15 let. Ernst nezjistil žádný rozdíl v celkovém mozkovém metabolismu mezi studovanými skupinami osob, nicméně po rozdělení souborů podle pohlaví zjistil u dívek s ADHD signifikantně snížený celkový mozkový metabolismus (o 15 %). Ve studiích byl zjištěn výrazný vzestup metabolické aktivity mozku po podání stimulací [44].

V nejnovějších studiích je místo FDG využívána látka ^{18}F fluorodopa (^{18}F FDOPA). Použitím této látky je možno studovat dopaminové neurotransmise. ^{18}F FDOPA je transportována do presynaptických neuronů, kde je přeměněna na ^{18}F fluorodopamin za pomoci enzymu dopadekarboxylázy a poté je ukládána v katecholaminových vezikulech. Ernst a spol. [45] studovali celkem 10 adolescentů s ADHD a deset adolescentů v kontrolním souboru. V této práci byl zjištěn o 48 % vyšší výskyt ^{18}F FDOPA v pravém mezencephalu osob s ADHD ve srovnání s kontrolním souborem. Vyšší výskyt ^{18}F FDOPA indikuje zvýšenou hladinu dopadekarboxylázy. Zvýšení hladiny dopadekarboxylázy může vycházet z vyšší enzymové aktivity nebo ze zvýšené hustoty neuronů a jejich zakončení. Vyšší hladina dopadekarboxylázy vede k nižší extracelulární rovnováze dopaminu [45].

Pomocí metody SPECT (jednofotonová emisní počítačová tomografie) bylo zjištěno, že se ve striátu pacientů s ADHD vyskytuje dopaminový přenašeč ve zvýšené hladině [91].

Genetické studie

Genetické studie, především výzkumy dvojčat, dokazují častější a významnější shodu ve výskytu hyperaktivity u monozygotních párů než u dizygotních párů. Jak ukazují výsledky studií dvojčat, heritabilita symptomů hyperkinetické poruchy se pohybuje mezi 0,39 až 0,91. Také adopční studie potvrdily genetickou složku hyperkinetické poruchy – biologičtí rodiče dětí s hyperkinetickou poruchou trpěli sami touto poruchou v 7,5 % ve srovnání s adoptivními rodiči, kteří trpěli hyperkinetickou poruchou pouze ve 2,1 % [177].

V rodinných studiích bylo zjištěno, že u mužů s hyperkinetickou poruchou je pětkrát vyšší pravděpodobnost, že jejich příbuzní prvního stupně budou trpět touto poruchou, a to ve srovnání s normálními kontrolními osobami. Paclt a Florian [132] shrnuli výsledky studií, podle kterých cca 20-32 % rodičů hyperkinetických dětí trpělo rovněž v dětství projevy hyperaktivity.

Molekulárně-biologické studie

V posledních letech se díky rozvoji molekulární psychiatrie objevuje stále větší počet prací využívajících především asociační studie (case control study) srovnávající kontrolní soubory osob se soubory osob s hyperkinetickou poruchou co do frekvencí polymorfismů, tzv. kandidátních genů. Dále jsou používány tzv. HHRR (haplotype-based haplotype relative risk) a TDT (transmission disequilibrium test) studie.

Metoda HRR (haplotype relative risk) je metoda detegující vazebné disequilibrium. Při metodě HRR je testovanou jednotkou tzv. trio, rodina složená ze dvou rodičů a jednoho postiženého potomka. Každé trio do analýzy přispívá příčinným genotypem a kontrolním genotypem. Kontrolní genotyp je ten, který se skládá z alel rodičů, které se na potomka nepřenášejí. Analýza HRR bere v úvahu příčinné a kontrolní genotypy jako dvě nezávislé jednotky a hodnotí je z populačního hlediska. Oblíbenější a používanější metoda HHRR vychází z metody HRR, nicméně sleduje spíše jednotlivé alely než celé genotypy, takže v rámci tria jsou sledovány příčinné alely a kontrolní alely [103].

Dalším testem je test McNemarův, který bere v úvahu pouze heterozygotní rodiče a sleduje, která z alel je preferenčně přenášena na postiženého potomky. McNemarův test byl později přejmenován na TDT test u něhož bylo prokázáno, že je ve srovnání s vazebnými metodami robustnější metodou pro všechny případy alelických asociací [103].

Zpočátku byly kandidátní geny vybírány z genů, které jsou součástí dopaminového systému. Zjevným důvodem je skutečnost, že psychostimulační látky, které až u 70 % postižených způsobí rychlé symptomatické zlepšení, zvyšují extracelulární hladiny dopaminu. Jako možné kandidátní geny byly zkoumány: gen pro dopaminový přenašeč (DAT), geny pro dopaminové receptory DRD4, DRD2, DRD3, DRD5, později byla zvažována také účast genů z oblasti noradrenergního a serotonergního systému, COMT, 5-HTP a další.

Výsledky neurochemických studií ukázaly především na neurotransmitterovou poruchu v dopaminergní a noradrenergní oblasti a staly se podkladem pro katecholaminovou hypotézu v etiologii ADHD [4, 40, 64]. Z neurofyziologického hlediska pravděpodobně podmiňují symptomatologii ADHD hypofunkční katecholaminové projekce do oblasti

prefrontálního kortexu. V neurotransmitterové oblasti se tato dysfunkce projevuje jako relativní hypoaktivita kortikálního dopaminového systému s relativní hyperaktivitou striatálního, fázického dopaminu. Preklinické studie potvrdily, že dopamin i noradrenalin významně ovlivňují kognitivní aktivity zprostředkované prefrontálním kortexem.

Katecholaminová hypotéza ADHD se opírá o nálezy zvýšené koncentrace dopaminového transportéru u neléčených případů ADHD a její normalizaci po léčbě [4]. Tyto nálezy naznačují, že hypofunkce katecholaminových drah reprezentuje snížené uvolňování katecholaminů na synapsích a úspěšná léčba stimulačními látkami může normalizovat synaptickou koncentraci dopaminu i noradrenalinu. Rovněž léky, které ovlivňují noradrenergní transmissi (tricyklická antidepresiva, presynaptičtí alfa-2adrenergní agonisté) patří mezi účinné preparáty.

Dopaminbetahydroxyláza (DBH)

Dopaminbetahydroxyláza (EC1.14.17.1) je enzym, který přeměňuje dopamin na noradrenalin a je obsažen v synaptických váčcích. Vylučování noradrenalinu je doprovázeno současným vylučováním DBH. Z tohoto důvodu je postulována plazmatická koncentrace DBH aktivity jako odraz aktivity sympatiku. Schanberg a spol. [158] zjistili, že lze osoby rozdělit na osoby s nízkou plazmatickou aktivitou DBH a s vysokou plazmatickou aktivitou DBH. Skupina s vysokou plazmatickou hladinou DBH prokazuje vyšší nebo méně stabilní krevní tlak. Ross a spol. [152] ve studii dvojčat zjistili vyšší konkordanci pro aktivitu DBH u monozygotních než u dizygotních dvojčat.

Kobayashi a spol. [88] izolovali dva druhy cDNA

(typ A a typ B) kódující DBH. Tyto dva druhy cDNA se liší v délce o 300 bp, nicméně jejich aminokyselinová sekvence je stejná. Odlišnost lze nalézt pouze v netranslatované oblasti na konci genu. Gen pro DBH má délku přibližně 23 kb a skládá se z 12 exonů. Výsledky molekulárně-biologických studií vztahu genu pro DBH k ADHD jsou shrnuty v tabulce 1.

Katechol-O-methyltransferáza (COMT)

Katechol-o-methyltransferáza (COMT, EC2.1.1.6) katalyzuje přenos methylové skupiny z S-adenosylmethioninu na katecholaminy jako jsou např. dopamin, adrenalin a noradrenalin. Tento proces je součástí hlavní degradativní cesty katecholaminových přenašečů. Gen pro COMT se nachází v oblasti 22q11.2. Enzymová aktivita COMT je dána genetikou. Varianta membránově vázaného enzymu s nízkou aktivitou obsahuje v pozici 158 proteinové sekvence methionin, zatímco varianta s vysokou aktivitou obsahuje ve stejné pozici valin. Homozygoti s genotypem HH (varianta s vysokou enzymovou aktivitou) mají tři až čtyřikrát vyšší aktivitu dopaminového metabolismu než homozygoti s genotypem LL (varianta s nízkou enzymovou aktivitou), heterozygoti LH mají střední hladiny enzymové aktivity [79, 95]. Toto zjištění bylo důvodem zahájení výzkumu vztahu mezi Val158Met polymorfismem genu pro COMT a psychickými poruchami, v jejichž patogenézi se předpokládá „porucha dopaminového systému“. Zkoumání vztahu mezi polymorfismem Val158Met genu pro COMT a schizofrenií přineslo příznivé výsledky [50]. Vandenberg a spol. [185] popsali vztah mezi polysubstanční závislostí a COMT, stejně tak byl objeven vztah Val158Met polymorfismu genu pro COMT k alkoholismu [171, 178, 191] a k týdennímu množství konzumace alko-

Tab. 1. Molekulárně biologické studie vztahu genu DBH k ADHD.

Publikace	Polymorfismus genu pro DBH	Typ studie	Výsledek
Bhaduri et al., 2005 [18]	444G/A, Taq I	HHRR	+ / -
Inkster et al., 2004 [72]	TaqI	TDT	-
Zhang et al., 2004 [202]	C1021T	HHRR	+
Smith et al., 2003 [161]	TaqI, (GT) 4 repeat	CCS	+ / -
Kirley et al., 2002 [85]	TaqI	TDT	+
Roman et al., 2002 [150]	TaqI	HRR	+
Wigg et al., 2002 [194]	TaqI	HRR	-
Payton et al., 2001 [136]	TaqI	FBS	-
Daly et al., 1999 [35]	TaqI	TDT, HHRR	+

Zkratky použité v tabulkách: + nalezený vztah/trend, - negativní výsledek, TDT - McNemarův test (Transmission Disequilibrium Test), CCS - asociační studie (Case Control Study), HHRR - studie sledující vazebné ekvilibrium příčinných alel (Haplotype-Based Haplotype Relative Risk), HRR - studie sledující vazebné ekvilibrium sledováním příčinných genotypů (Haplotype Relative Risk), FBS - rodinná studie (Family Based Study), MPH - studie zaměřené na souvislost mezi metylfenidátem a zkoumaným polymorfismem (methylphenidate), CPRS - Connerova škála - rodičovský dotazník (Conners Parent Rating Scale), CTRS - Connerova škála - učitelův dotazník (Conners Teaching Rating Scale), CPT - Test setrvalé pozornosti (Continuous Performance Test), WCST - Wisconsinský test třídění karet (Wisconsin Card Sorting Test), LD - poruchy učení (Learning Disabilities), TS - studie dvojčat (Twin Study), SDQ - Strengths and Difficulties Questionnaire, MFFT - Matching Familiar Figures Test, WURST - Wender-Utah Rating Scale, SART - Sustained Attention to Response Task, PDT - testování vazebného ekvilibria (Pedigree Disequilibrium Test), MMA - Multiple Marker Analysis

Tab. 2. Molekulárně-biologické studie vztahu genu pro COMT k ADHD.

Publikace	Polymorfismus genu pro COMT	Typ studie	Výsledek
Bellgrove et al., 2005 [16]	Val158Met	CPT	+ / -
Bobb et al., 2005 [19]	Val158Met	CCS, TDT	-
Turic et al., 2005 [183]	Val158Met, rs737865, rs165599	FBS	- / - / -
Mills et al., 2004 [124]	Val158Met	WCST	-
Taerk et al., 2004 [173]	Val158Met	WCST	-
Qian et al., 2003 [141]	Val158Met	TDT, HHRR, CCS	+
Zhang et al., 2003 [2002]	Val158Met	CCS	-
Payton et al., 2001 [136]	Val158Met	FBS	-
Hawi et al., 2000 [61]	Val158Met	HHRR	-
Manor et al., 2000 [111]	Val158Met	HRR	-
Tahir et al., 2000 [174]	Val158Met	TDT	-
Barr et al., 1999 [11]	Val158Met	TDT	-
Eisenberg et al., 1999 [41]	Val158Met	HRR, CTRS, CPT	+

Tab. 3. Molekulárně-biologické studie vztahu genů pro adrenergní receptory k ADHD.

Publikace	Polymorfismus genu pro ADRA2A	Typ studie	Výsledek
Wang et al., 2006 [192]	MspI, DraI	TDT	- / -
Bobb et al., 2005 [19]	MspI	CCS, TDT	-
Park et al., 2005 [135]	DraI	TDT	+
Stevenson et al., 2005 [164]	MspI	TDT	+
Roman et al., 2003 [151]	MspI	HRR	+
Xu et al., 2001 [196]	MspI	TDT	-
Comings et al., 1999 [30]	MspI	LD	+
Publikace	Polymorfismus genu pro ADRA2C	Typ studie	Výsledek
DeLuca et al., 2004 [37]	Mikrosatelitový repeat	TDT	-
Barr et al., 2001 [13]	(CA)n dinukleotidový repeat	TDT	-
Comings et al., 1999 [30]	(CA)n dinukleotidový repeat	LD	+
Publikace	Polymorfismus genu pro ADRA1C	Typ studie	Výsledek
Barr et al., 2001 [13]	Cys492Arg	TDT	-

holu v obecné mužské populaci [79]. Naopak Ishiguro a spol. [73] nepotvrdili vztah mezi genem pro COMT a alkoholismem v japonské populaci.

Výsledky molekulárně-biologických studií vztahu genu pro COMT k ADHD jsou shrnuty v tabulce 2.

Adrenergní receptory (ADRA1, ADRA2)

Na základě znalostí o působení léčiv (inhibice vychytávání noradrenalinu) a na základě studií na zvířatech se předpokládá, že v patogenezi hyperkinetické poruchy může hrát roli také noradrenalinový systém. Noradrenalinový systém ovlivňuje pozornost, proces učení a paměť. Adrenergní receptory ADRA1 a ADRA2 byly zkoumány v souvislosti s ADHD. Výsledky molekulárně-biologických studií vztahu genů pro adrenergní receptory k ADHD jsou shrnuty v tabulce 3.

Monoaminoxidáza (MAO)

Enzym monoaminoxidáza (MAO, EC1.4.3.4) katalyzuje oxidativní deaminaci mnoha neurotransmiterů a potravinových aminů. Jedná se o membránově vázaný mitochondriální enzym existující ve dvou formách – MAO-A a MAO-B. MAO-A preferenčně katalyzuje oxidativní deaminaci

serotoninu, noradrenalinu a adrenalinu, MAO-B katalyzuje přeměnu benzylaminu a fenylethylaminu. Substrátem pro obě formy enzymu jsou dopamin, tyramin a tryptamin. Geny pro oba enzymy byly lokalizovány na chromozomu X. Byl studován vztah polymorfismu A/G ve 13. intronu genu pro MAO-B a aktivitou MAO-B a bylo zjištěno, že osoby s alelou A vykazují signifikantně nižší enzymovou aktivitu MAO-B než osoby s alelou G. Geny pro monoaminoxidázu A (MAO-A) i monoaminoxidázu B (MAO-B) patří mezi kandidátní geny, které mohou přispívat k ADHD. Celkově lze říci, že gen pro MAO-A zřejmě bude mít modulující efekt v rámci patogeneze hyperkinetické poruchy, ale nebude hrát v patogenezi hyperkinetické poruchy podstatnou roli sám o sobě.

Výsledky molekulárně-biologických studií vztahu monoaminoxidázy k ADHD jsou shrnuty v tabulce 4.

Noradrenalinový přenašeč (NET1)

Do současné doby pouze studie, kterou provedli Bobb a spol. [19] našla prostřednictvím TDT studie vztah mezi noradrenalinovým přenašečem (NET1) a ADHD ($p < 0,009$). Ostatní studie vztah mezi genem pro noradrenalinový přenašeč a ADHD nepotvrdily [9, 36, 115, 197].

Tab. 4. Molekulárně-biologické studie vztahu genu pro monoaminooxidázu k ADHD.

Publikace	Polymorfismus genu pro MAOA	Typ studie	Výsledek
Domschke et al., 2005 [38]	(CA) _n repeat v intronu 2	TDT	-
Domschke et al., 2005 [38]	941G/T v exonu 8	TDT	+
Domschke et al., 2005 [38]	A/G v intronu 12	TDT	-
Domschke et al., 2005 [38]	30 bp VNTR promotorové oblasti	TDT	-
Lawson et al., 2003 [99]	941 T/G Fnu4HI, 30 bp VNTR	CCS, TDT	- / +
Manor et al., 2002 [113]	v promotorové oblasti	FBS, CCS, CPT	+
Jiang et al., 2001 [75]	(CA) _n repeat	TDT	+
Payton et al., 2001 [136]	Alela 122 bp	FBS	+
Domschke et al., 2005 [38]	(CA) _n repeat v intronu 2	TDT	-
Domschke et al., 2005 [38]	T/C SNP v intronu 13	TDT	+
Jiang et al., 2001 [75]	VNTR (GT) _n	TDT	-

Tab. 5. Molekulárně-biologické studie vztahu genu pro serotoninový přenašeč k ADHD.

Publikace	Polymorfismus genu pro 5-HTT	Typ studie	Výsledek
Xu et al., 2005 [198]	VNTR	FBS	+
Cadoret et al., 2003 [24]	5-HTTLRP	FBS	+
Langley et al., 2003 [97]	5-HTTLRP a VNTR	TDT	- / -
Kent et al., 2002 [80]	5-HTTLRP, VNTR, 3' UTR SNP	FBS	+ / + / +
Retz et al., 2002 [146]	v promotorové oblasti	WURS	+
Zoroglu et al., 2002 [203]	VNTR a 5-HTTLRP	CCS	+ / +
Manor et al., 2001 [110]	5-HTTLRP	FBS	+
Seeger et al., 2001 [156]	v promotorové oblasti	CCS	+

Serotoninový přenašeč (5-HTT / SLCA4 / SERT)

Funkcí serotoninového přenašeče je aktivní vychytávání serotoninu ze synaptické štěrby. Serotoninový přenašeč je lokalizován na presynaptické membráně a je cílem mnoha tricyklických antidepresiv a může zprostředkovávat efekt amfetaminů a kokainu. Gen pro serotoninový přenašeč se nalézá na chromozomu 17 a skládá se ze 14 exonů.

Výsledky molekulárně-biologických studií vztahu genu pro serotoninový přenašeč k ADHD jsou shrnuty v tabulce 5.

Serotoninové receptory 2A, 1B a 2C (5-HTR2A, 5-HTR1B, 5-HTR2C)

V posledním desetiletí se uvažuje také o genu pro serotoninový receptor 2A jako o kandidátním genu patogeneze psychických poruch, jako jsou schizofrenie, ADHD, afektivní poruchy, úzkostné poruchy, Alzheimerova choroba atd. Současné studie zjistily, že podání psychostimulancií a serotonergních látek mělo na myši uklidňující efekt, který závisel na serotonergních neurotransmisích a nebyl ovlivněn extracelulárními hladinami dopaminu. Souhrn interakcí mezi serotoninovým a dopaminovým systémem a jejich případná nerovnováha může stát za příčinami hyperaktivního chování. Defekty genů serotoninového systému mohou mít vliv na nerovnováhu mezi těmito neurotransmiterovými systémy. Výzkumy na myším modelu staví gen pro 5-HT1B receptor rovněž mezi

možné kandidátní geny pro hyperaktivní chování. 5-HTR1B-knockoutované myši vykazovaly zvýšenou impulzivitu [23].

Quist a spol. [144] použili metodu TDT testu pro studii vztahu mezi polymorfismem His452Tyr genu pro 5-HTR2A a ADHD. TDT analýza odhalila vyšší frekvenci přenosu alely 452Tyr u osob s ADHD. Levitan a spol. [101] zkoumali polymorfismus T102C genu pro HTR2A na skupině dospělých žen se sezonní afektivní poruchou. Ženy byly škálovány dle Wender-Utah Rating Scale (WURS), což retrospektivně odhalilo přítomnost ADHD v dětství. WURS skóre bylo analyzováno ve vztahu ke genotypu polymorfismu T102C genu pro HTR2A. Testy prokázaly, že skupina žen s genotypem CC měla signifikantně vyšší skóre než skupiny žen s genotypy TT a TC. Dále 38 % subjektů s genotypem CC (ale žádná žena ze skupiny s genotypem TT) mělo skóre konzistentní s ADHD v dětství. Levitan a spol. [101] studii uzavřeli s tím, že jeho výsledky naznačují vztah mezi genotypem genu pro 5-HTR2A a ADHD v dětství s pozdějším vývojem sezonní afektivní poruchy.

Hawi a spol. [57] studovali pomocí HHRR a TDT testu vztah mezi ADHD a geny pro serotoninové receptory 5-HTR2A a 5-HTR1B. Byl zjištěn signifikantně preferenční přenos alely 861G genu pro 5-HTR1B. Analýza polymorfismu His452Tyr genu pro 5-HTR2A neprokázala vztah k ADHD, i když signifikantně zvýšený přenos alely 452His byl prokázán u části souboru z irské populace. Johann a spol. [76] neprokázali vztah mezi polymorfismem Cys23Ser genu pro 5-HTR2C a ADHD.

Tryptofanhydroxyláza (TPH)

Gen pro enzym TPH lze zařadit mezi kandidátní geny patogeneze hyperkinetické poruchy, protože ovlivňuje biosyntézu 5-HT. V práci Tang a spol. [176] nebyl nalezen vztah mezi ADHD a polymorfismem A218C genu pro TPH. Negativní výsledek zamenala i práce Li a spol. [104], která kromě polymorfismu A218C zkoumala ještě polymorfismus A-6526G genu pro TPH.

Dopaminový přenašeč (DAT1)

Mezi nejžhavější geny, u kterých byl zjištěn vztah k hyperkinetické poruše, patří gen pro dopaminový přenašeč (DAT1). Dopaminový přenašeč zabezpečuje vychytávání dopaminu ze synaptické štěrbin. Giros a spol. [52] zjistili, že amfetamin neovlivňuje lokomoční aktivitu ani uvolňování a vychytávání dopaminu na synapsích u myši, která postrádá gen pro dopaminový přenašeč. Funkční dopaminový přenašeč je nezbytný ke zprostředkování efektu amfetaminu na chování

a dopaminové transmise. Myš postrádající gen pro dopaminový přenašeč je hyperaktivní a má nedostatky v úlohách vyžadujících paměť a učení [181, 188, 189]. Vandenberg a spol. [184] klonovali cDNA celé kódující sekvence, včetně nepřekládaného 3'-konce genu pro DAT1, a na 3'-konci našli repetitivní sekvenci o délce 40 bp. Analýzou této repetitivní sekvence bylo zjištěno, že se v genu vyskytuje v rozmezí tři až jedenáct kopií. Tato repetitivní sekvence se stala nejčastěji studovaným polymorfismem genu pro DAT1. Někteří autoři se domnívají, že tento polymorfismus může souviset s expresí a hladinou dopaminového přenašeče in vivo, přestože je lokalizován mimo kódující oblast. Z tohoto důvodu se několik prací zaměřilo na studium vlivu tohoto polymorfismu na odpověď na léčbu methylfenidátem u pacientů s ADHD. U většiny těchto studií byl objeven vztah mezi odpovědí na methylfenidát a polymorfismem 40 bp VNTR. Vztah alely 480 bp tohoto polymorfismu k hyperkinetické poruše byl potvrzen nezávisle na sobě asi v devatenácti molekulárně-biologických studiích. Výsledky molekulárně-biologických

Tab. 6. Molekulárně-biologické studie vztahu genu pro dopaminový přenašeč k ADHD.

Publikace	Polymorfismus genu pro DAT1	Typ studie	Výsledek
Carrasco et al., 2006 [26]	3' UTR 40 bp VNTR	TS	+
Lim et al., 2006 [105]	3' UTR 40 bp VNTR	TDT	+
Bobb et al., 2005 [19]	3' UTR 40 bp VNTR	TDT	-
Feng et al., 2005 [48]	3' UTR 40 bp VNTR	FBS	-
Cheon et al., 2005 [70]	3' UTR 40 bp VNTR	MPH	+
Kim et al., 2005 [83, 84]	3' UTR 40 bp VNTR	TDT, CCS	-
Langley et al., 2005 [98]	3' UTR 40 bp VNTR	FBS	-
Mill et al., 2005 [125]	3' UTR 40 bp VNTR	TS	+
Qian et al., 2005 [142]	G352A v exonu 15	TDT	-
Simsek et al., 2005 [162]	3' UTR 40 bp VNTR	CCS	-
Stein et al., 2005 [163]	3' UTR 40 bp VNTR	MPH	+
Van der Meulen et al. 2005 [186]	3' UTR 40 bp VNTR	MPH	-
Bakker et al., 2004 [6]	3' UTR 40 bp VNTR	TDT	-
Carrasco et al., 2004 [25]	3' UTR 40 bp VNTR	FBS	-
Qian et al., 2004 [143]	3' UTR 40 bp VNTR	FBS, CCS	+
Hawi et al., 2003 [59]	3' UTR 40 bp VNTR	LD	+
Chen et al., 2003 [69]	3' UTR 40 bp VNTR	TDT	+
Kahn et al., 2003 [78]	3' UTR 40 bp VNTR	CPRS	+ / -
Kirley et al., 2003 [86]	3' UTR 40 bp VNTR	MPH	+
Smith et al., 2003 [161]	3' UTR 40 bp VNTR	TDT	-
Mill et al., 2002 [118]	3' UTR 40 bp VNTR	LD	+
Barr et al., 2001 [14]	3' UTR 40 bp VNTR	TDT	+
Curran et al., 2001 [34]	3' UTR 40 bp VNTR	TDT	+ / -
Payton et al., 2001 [137]	3' UTR 40 bp VNTR	TS	-
Roman et al., 2001 [149]	3' UTR 40 bp VNTR	HRR	-
Rowe et al., 2001 [154]	3' UTR 40 bp VNTR	FBS	+
Todd et al., 2001 [179]	3' UTR 40 bp VNTR	TDT	-
Holmes et al., 2000 [63]	3' UTR 40 bp VNTR	TDT	-
Winsberg et al., 2000 [195]	3' UTR 40 bp VNTR	MPH	+
Daly et al., 1999 [35]	3' UTR 40 bp VNTR	TDT, HHRR	+
Palmer et al., 1999 [134]	3' UTR 40 bp VNTR	LD	-
Waldman et al., 1998 [190]	3' UTR 40 bp VNTR	TDT	+
Gill et al., 1997 [51]	3' UTR 40 bp VNTR	HRR	+
Cook et al., 1995 [33]	3' UTR 40 bp VNTR	HHRR	+

studií vztahu genu pro dopaminový přenašeč k ADHD jsou shrnuty v tabulce 6.

DOPA dekarboxyláza (DDC)

DOPA dekarboxyláza je enzym, který katalyzuje dekarboxylaci DOPA (dihydroxyfenylalanin) na dopamin a L-5 hydroxytryptofanu na serotonin. Ve studii Hawi a spol. [58] byl zkoumán inzerčně-deleční polymorfismus I/D 4 bp v prvním exonu genu pro DDC a další dva mikrosatelitní polymorfismy genu pro DDC. Pomocí metody HHRR byl u polymorfismu I/D 4 bp zaznamenán signifikantně zvýšený přenos alely 1 u osob s ADHD. Slabě signifikantní bylo i zvýšení přenosu alely 10 mikrosatelitu D7S2422 u osob s ADHD.

Dopaminový receptor D1 (DRD1)

V souvislosti s hyperkinetickou poruchou byly zkoumány čtyři polymorfismy genu pro dopaminový receptor D1 (DRD1): -1251HaeIII, -800HaeIII, -48DdeI a +1403Bsp1286I. Ke studiu bylo využito testu TDT. Byl nalezen vztah mezi polymorfismem -48DdeI genu pro DRD1 a nepozorností. Vztah ostatních polymorfismů genu pro DRD1 k ADHD prokázán nebyl [117, 85]. V nejnovější studii Bobb a spol. [19] byly studovány dva polymorfismy rs4532 a rs265981 tohoto genu. Ve studii byl naopak nalezen signifikantní rozdíl mezi skupinou osob s ADHD a kontrolní skupinou osob ($p = 0,006$ a $p = 0,008$).

Dopaminový receptor D2 (DRD2)

Gen pro dopaminový receptor D2 se nachází na chromozomu 11 v oblasti 11q22-q23. Z genu pro DRD2 mohou být vytvořeny alternativním sestřihem dvě RNA izoformy: D2L (dlouhá) a D2S (krátká), které se odlišují přítomností nebo absencí 29-aminokyselinové sekvence na cytoplazmatickém konci receptorového proteinu. Kódující sekvence je přerušena šesti introny a samotný gen pro DRD2 má velikost přes 270 kb s přibližně 250 kb velkým prvním intronem [46].

Pozitivní vztah TaqI A polymorfismu genu pro DRD2 k ADHD byl nalezen v práci, kterou publikoval Comings a spol. [29]. Naše studie potvrdila vztah TaqI A polymorfismu genu pro DRD2 k hyperkinetické poruše u chlapců české populace [168, 172]. Ostatní studie tuto asociaci nepotvrdily [66, 85, 92, 155].

Dopaminový receptor D3 (DRD3)

Bylo zjištěno, že vysoké koncentrace mRNA pro DRD3 se vyskytují ve ventrálním striatu, kde se nacházejí také oblasti zodpovědné za motorickou aktivitu a chování jedince. Byly vytvořeny

mutantní myši s nefunkčními D3 receptory, které vykazovaly hyperaktivní chování. D3 antagonisté indukují hyperaktivitu.

V genu pro dopaminový receptor D3 jsou známy dva polymorfismy - MscI/BalI polymorfismus v prvním exonu genu pro DRD3 a MspI polymorfismus lokalizovaný v pátém intronu. Oba polymorfismy byly zkoumány v souvislosti s hyperaktivní poruchou s negativním výsledkem [12, 85, 126, 136].

Retz [145] zkoumal vztah BalI polymorfismu genu pro DRD3 k impulzivité a agresivitě za pomoci Eysenckes EIQ a Wender Utah Rating Scale (WURS). Nejvyšší skóre bylo nalezeno u heterozygotů se silnou poruchou chování, zatímco homozygoti vykazovali nižší skóre impulzivity. Výsledky studie ukazují, že gen pro DRD3 se může podílet na regulaci impulzivity a psychopatologických aspektech hyperaktivity.

Dopaminový receptor D4 (DRD4)

Dalším kandidátním genem často studovaným v souvislosti s hyperkinetickou poruchou je gen pro dopaminový receptor D4 (DRD4). Tento receptor ovlivňuje postsynaptické působení dopaminu, proto je gen pro DRD4 dáván do přímé souvislosti s ADHD. Gen pro DRD4 se nachází na chromozomu 11p15.5 [53]. Byla popsána polymorfnní repetitivní sekvence v kódující oblasti genu pro DRD4. 48 bp repetitivní sekvence se v genu pro DRD4 vyskytuje nejčastěji v jedné, čtyřech nebo sedmi kopiích. Alela 7R tohoto polymorfismu genu pro DRD4 (sedm kopií 48 bp repeatu) má vztah k ADHD, jak bylo potvrzeno nezávisle na sobě v některých studiích, které shrnuje tabulka 7.

48 bp repetitivní polymorfismus genu pro DRD4 se vyznačuje značnou etnickou heterogenitou. Ve světové populaci je nejrozšířenější 4-repetitivní alela (frekvence = 63,4 %), druhou nejrozšířenější alelou je 7-repetitivní alela (frekvence = 20,6 %). V čínské populaci je zastoupení 4-repetitivní alely 77%, 2-repetitivní alely 19,4%, 7-repetitivní alela se vyskytuje v necelém 1 % čínské populace [142]. Výzkum jihoamerické populace zjistil zastoupení 7-repetitivní alely u 27 % a 4-repetitivní alely u 59 % obyvatel [187]. U Japonců se 2-repetitivní alela vyskytuje častěji než 7-repetitivní alela. 7-repetitivní alela se u Japonců vyskytuje v 1 % populace. Zcela odlišné zastoupení této alely (80%) bylo nalezeno u kmenů Sunui a Ticuna v Jižní Americe. V evropské populaci má 7-repetitivní alela až 21% zastoupení.

Dopaminový receptor D5 (DRD5)

Analýzou genu pro dopaminový receptor D5 bylo zjištěno, že existuje celkem 6 aminokyselinových substitucí, z čehož dvě se nalézají přímo v transmembránové doméně receptoru D5 a souvi-

Tab. 7. Molekulárně-biologické studie vztahu genu pro DRD4 k ADHD.

Publikace	Polymorfismus genu pro DRD4	Typ studie	Výsledek
Bellgrove et al., 2005 [17]	3'UTR 48 bp VNTR, -521, -616 SNPs	SART	+ / - / -
Bobb et al., 2005 [19]	3' UTR 48 bp VNTR	TDT	-
Brookes et al., 2005 [21]	3'UTR 48 bp VNTR	TDT	-
Kim et al., 2005 [84]	3'UTR 48 bp VNTR	TDT	-
Lynn et al., 2005 [107]	3'UTR 48 bp VNTR	FBS	+
Arcos-Burgos et al., 2004 [3]	3' UTR 48 bp VNTR, -240 bp SNP	PDT	+ / +
Bakker et al., 2004 [6]	3' UTR 48 bp VNTR	TDT	-
El Faddagh et al., 2004 [43]	3' UTR 48 bp VNTR	CCS	+
Hamarman et al., 2004 [55]	3' UTR 48 bp VNTR	MPH	+
Kirley et al., 2004 [87]	3'UTR 48 bp VNTR, -616, -521, -376	FBS	+ / - / - / -
Kustanovich et al., 2004 [92]	3'UTR 48 bp VNTR	TDT	-
Langley et al., 2004 [96]	3'UTR 48 bp VNTR	CPT, MFFT	+
Lowe et al., 2004 [106]	-616 SNP	MMA	+
Qian et al., 2004 [142]	3' UTR 48 bp VNTR	FBS, CCS	+
Qian et al., 2003 [142]	3'UTR 48 bp VNTR	TDT, HRR	+
Holmes et al., 2002 [63]	3'UTR 48 bp VNTR	TDT	+
Huang et al., 2002 [65]	3'UTR 48 bp VNTR	TDT	+
Maher et al., 2002 [108]	3'UTR 48 bp VNTR	meta-analýza	+
Manor et al., 2002 [112]	3'UTR 48 bp VNTR	TDT	+
Barr et al., 2001 [8]	3 nové polymorfismy v 5'oblasti	TDT	- / - / -
Mill et al., 2001 [121]	3'UTR 48 bp VNTR	TDT, HHRR	-
Payton et al., 2001 [136]	3'UTR 48 bp VNTR	FBS	-
Roman et al., 2001 [149]	3'UTR 48 bp VNTR	HRR	+ / -
Todd et al., 2001b [180]	VNTR, -120 bp SNP	FBS	- / -
Eisenberg et al., 2000 [42]	3'UTR 48 bp VNTR	FBS	-
Hawi et al., 2000 [60]	3'UTR 48 bp VNTR	CCS, HHRR	-
Holmes et al., 2000 [62]	3'UTR 48 bp VNTR	TDT	+
Kotler et al., 2000 [90]	3'UTR 48 bp VNTR	HRR	+
McCracken et al., 2000 [114]	-120 bp SNP	TDT	+
Muglia et al., 2000 [127]	3'UTR 48 bp VNTR	TDT	+
Sunohara et al., 2000 [165]	3'UTR 48 bp VNTR	TDT	+ / -
Tahir et al., 2000 [175]	3'UTR 48 bp VNTR	TDT	+
Faraone et al., 1999 [47]	3'UTR 48 bp VNTR	TDT	+
Castellanos et al., 1998 [28]	3'UTR 48 bp VNTR	CCS	-
Rowe et al., 1998 [153]	3'UTR 48 bp VNTR	TDT	+ / -
Smalley et al., 1998 [160]	3'UTR 48 bp VNTR	HRR, TDT	+ / -
Swanson et al., 1998 [167]	3'UTR 48 bp VNTR	CCS, HRR	+
LaHoste et al., 1996 [94]	3'UTR 48 bp VNTR	CCS	+

sejí se sníženou vazebnou afinitou agonistů k D5 receptoru.

Výsledky molekulárně-biologických studií vztahu genu pro DRD5 k ADHD jsou shrnuty v tabulce 8.

Tyrozinhydroxyláza (TH)

TH je enzym, který se podílí na syntéze dopaminu, katalyzuje přeměnu tyrozinu na dihydroxyfenylalanin (DOPA). Asociační studie nenalezly souvislost mezi ADHD a TH [10, 31, 137]. Pouze studie Kirley a spol. [2002] zaznamenala okrajový vztah mezi polymorfismem genu pro TH a ADHD [85].

Antagonista receptoru pro interleukin 1 (IL-1RA)

Úloha cytokinů ve fyziologických regulacích byla v posledních letech výrazně přehodnocena.

Původní představa o tom, že cytokiny hrají úlohu pouze v regulacích imunitního systému se ukázala jako značně zjednodušená. Ukázalo se, že cytokiny hrají důležitou roli nejen jako neuromodulátory, ale také jako regulátory diference nervové soustavy při vývoji mozku.

Bylo zjištěno, že IL-1 je in vitro růstovým faktorem astrocytů. Interleukin-1 přímo ovlivňuje diferenciaci dopaminergních neuronů a moduluje centrální nervový systém. 86 bp VNTR polymorfismus genu pro IL-1RA (antagonista receptoru pro IL-1) byl již zkoumán ve vztahu k ADHD. Segman a spol. [157] našli souvislost mezi přenosem 4-repetitivní alely a ADHD. Tato souvislost mezi IL-1RA a ADHD ale nebyla potvrzena další prací [117].

Interleukin 6 (IL-6)

Interleukin 6 (IL-6) je multifunkční cytokin. IL-

Tab. 8. Molekulárně-biologické studie vztahu genu pro DRD5 k ADHD.

Publikace	Polymorfismus genu pro DRD5	Typ studie	Výsledek
Bakker et al., 2005 [6]	alela 148 bp (CA) _n repeatu	TDT	-
Bobb et al., 2005 [19]	alela 148 bp (CA) _n repeatu	TDT	-
Manor et al., 2004 [109]	alela 148 bp (CA) _n repeatu	TDT	+
Mill et al., 2004 [122]	dinukleotidový repeat 131 bp,	FBS	+ / -
Kustanovich et al., 2004 [92]	alela 146 bp a alela 148 bp (CA) _n repeatu	TDT	+ / +
Payton et al., 2001 [136]	alela 148 bp (CA) _n repeatu	FBS	+
Barr et al., 2000 [10]	alela 148 bp (CA) _n repeatu	TDT	-
Tahir et al., 2000 [175]	alela 148 bp (CA) _n repeatu	TDT, MPH	+
Daly et al., 1999 [35]	alela 148 bp (CA) _n repeatu	TDT, HHR	- / +

6 je uvolňován z různých typů krevních buněk (makrofágy, monocyty, T a B lymfocyty) a z astrocytů, mikroglíí a neuronů [39, 100, 159]. Interleukin 1 beta (IL-1 beta) a tumor nekrotický faktor alfa (TNF-alfa) indukují expresi IL-6 v astrocytech [2]. Stejně tak skrze beta 2 a alfa 1 adrenergní receptory je zprostředkovávána adrenergní indukce exprese IL-6 v astrocytech [129]. Současné poznatky ukazují, že exprese IL-6 je indukována také excitačními aminokyselinami nebo obecně depolarizací membrány. Tyto údaje vedou k závěru, že IL-6 je vylučován v nervové tkáni nejen za patologických podmínek, ale že hraje významnou roli jako fyziologický neuromodulátor, který je ovlivňován neuronální aktivitou a sám reguluje mozkové funkce. IL-6 posiluje dopaminergní a serotonergní neurotransmise a ovlivňuje růst a diferenciaci neuronů a astrocytů v centrálním nervovém systému [77].

Jedním z nejvíce studovaných polymorfismů genu pro IL-6 je G/C polymorfismus v pozici -174 genu. Byl zjištěn vztah alely C k nižší hladině plazmatického IL-6. Alela G zvyšuje až 3,6násobně expresi IL-6 ve srovnání s alelou C na HeLa buňkách stimulovaných interleukinem 1 [49]. Úloha IL-6 v mozkových funkcích byla v současné době potvrzena nalezením vztahu polymorfismu -174 genu pro IL-6 k závislosti na alkoholu a hyperkinetické poruše [169, 170].

Hyperkinetická porucha a imunitní systém

U dětí s ADHD byl nalezen vyšší výskyt opakovaných onemocnění horních cest dýchacích, alergií a astmatu - až ve 44 % ve srovnání s 25 % u dětí bez ADHD [132, 133].

Odell a spol. [131] našli vztah mezi ADHD a geny pro komplementovou složku C4B a DR, patřícími do HLA systému. HLA systém se skládá z velkého množství genů, které kontrolují funkci a regulaci imunitního systému. Jeden z těchto genů, již zmíněný gen pro C4B, byl zkoumán ve vztahu k autismu. Deficientní forma tohoto genu (C4B nulová alela) byla zodpovědná za neprodukcii proteinu C4B. Zvýšená frekvence „C4B nulové alely“ byla objevena u ADHD a dyslexie [193]. Je pravděpodobné, že geny spojené s imunitním

systémem hrají úlohu v patogenezi ADHD [131]. Vztah mezi ADHD a HLA-DRB1 zkoumal Payton [138] za pomoci asociační studie a TDT testu. Ve studii nebyl nalezen vztah mezi ADHD a HLA-DRB1.

Další zkoumané geny a ADHD

V rámci molekulárně-genetických studií zaměřených na hyperaktivitu byly již zkoumány různé polymorfismy genů pro acetylcholinové nikotinové receptory, glutamátové, estrogenové či androgenové receptory, ale i geny pro synapticko-vezikulární proteiny jako je protein SNAP-25. Ve studii, kterou provedli Kent a spol. [81] byl zkoumán polymorfismus Cfol genu pro acetylcholinový nikotinový receptor alfa4 (CRNA7). Výzkum vycházel z experimentálních studií provedených na zvířatech, které ukázaly, že nikotin může ovlivňovat pozornost a pohybovou aktivitu zvířat a vycházel i z hypotézy, že kouření během těhotenství zvyšuje riziko vzniku ADHD u narozených dětí. Kentova studie neprokázala vztah polymorfismu Cfol k ADHD. K podobnému závěru došli stejní autoři i ve své další práci, ve které zkoumali tři vybrané mikrosatelitní úseky (D15S1360, D15S165 a D15S1043) genu pro acetylcholinový receptor alpha 7 (CHRNA7) [82].

Glutamátový systém, ovlivňující kognitivní a motorické funkce, moduluje dopaminový a serotoninový systém. Působení glutamátu je zprostředkováno několika receptorovými rodinami, jednou z nich je i N-methyl-D-aspartát-glutamátová receptorová rodina. N-methyl-D-aspartát-glutamátové receptory (NMDAR) jsou heteromerní komplexy, které se rozdílně exprimují v CNS. Bylo rozpoznáno několik podtypů NMDAR – každý se skládá ze základní (povinné) podjednotky NR1 a jedné nebo více ze čtyř NR2 podjednotek (2A, 2B, 2C, 2D). NMDAR mají rozhodující vliv na podráždění, synaptický přenos, přežití a plasticitu neuronu. Vše napovídá tomu, že porucha glutaminergních transmisí se účastní např. patogeneze schizofrenie. V souvislosti se schizofrenií byl úspěšně zkoumán polymorfismus G1001C genu pro NMDAR NR1 podjednotku GRIN1 [15, 128]. GRIN1 (G-protein regulated inducer of neurite

outgrowth) je exprimován v mozku a preferenčně se připojuje k aktivovanému G-proteinu. U lidí byly popsány GRIN1 homology – GRIN2 a GRIN3 [71]. Gen pro 2A podjednotku NMDA receptoru (GRIN2A), byl již zkoumán ve vztahu k hyperaktivní poruše ve dvou nezávislých studiích. Turic a spol. [182] našli vztah mezi ADHD a polymorfismem GRIN2A-5, zatímco Adams a spol. tento vztah nepotvrdili [1].

V souvislosti s ADHD byly zkoumány kanabinoidní receptory, které se účastní regulací dopaminového systému [67]. Polymorfismus pro CNR1 byl sledován na skupině alkoholiků-hyperkinetiků. Byl nalezen vztah mezi ADHD a (ATT)_n mikrosatelitním polymorfismem v oblasti 3' UTR genu pro CNR1 (kanabinodní receptor 1) [139].

Vzhledem k tomu, že se hyperkinetické poruchy vyskytuje častěji u chlapců než u dívek, jsou příčiny hyperkinetické poruchy hledány také na úrovni pohlavních hormonů. Comings a spol. [32] studovali gen pro androgenní receptor (AR) na skupině mužů s ADHD. Je známo, že kratší CAG a GGC repetitivní sekvence v genu pro AR souvisí se zvýšenou expresí tohoto genu. Comings a spol. [32] objevil signifikantní vztah kombinace obou polymorfismů (haplotypů) k ADHD ($p < 0,0001$).

SNAP-25 (protein asociovaný se synaptozómy) reguluje membránové procesy jako je exocytóza endokrinními a nervovými buňkami [89]. Gen pro SNAP-25 byl zkoumán v souvislosti s ADHD a byl zjištěn zvýšený přenos některých alel nově zkoumaných polymorfismů genu pro SNAP-25 [7, 12, 22, 93, 123].

ZÁVĚR

Genetické příčiny hyperkinetické poruchy byly dodnes zkoumány ve více než dvoustech molekulárně-genetických studiích, v nichž bylo sledováno více než 100 polymorfismů a více než 50 kandidátních genů. Tato práce shrnuje výsledky většiny z těchto studií.

Přibližně třetina studií zjistila pozitivní vztah mezi studovaným genem a ADHD, asi 20 % studií zjistilo okrajový vztah zkoumaného genu k ADHD, přibližně polovina studií přinesla negativní výsledky [20].

Výrazné rozdíly ve výsledcích různých studií, které zjišťují vztah stejných polymorfismů k ADHD, jsou způsobeny nejen populačními rozdíly v genotypových frekvencích, ale i chybami, které vznikly například tím, že zkoumané soubory osob jsou v některých studiích příliš malé a použita hodnotící statistická kritéria málo přísná.

Pro některé polymorfny geny byl již proveden dostatečný počet studií zaměřených na ADHD, zatímco pro další polymorfny geny chybí práce, které by souvislost daného polymorfismu s ADHD potvrdily nebo vyvracely. Nejlépe prozkoumané jsou geny pro DRD4 a DAT1 u kterých lze s jistotou potvrdit, že se významnou měrou podílejí na patogenetice hyperkinetické poruchy. Skutečnost, že se objevují některé studie, které tento závěr nepotvrzují, je otázkou metodiky výběru osob a celého designu studie.

V současné době se objevují nové techniky – např. metoda DNA microarray – které umožňují v rámci jedné laboratoře provádět analýzy až statisíců polymorfismů u několika studovaných osob v průběhu dvou dní. Takové analýzy zvládá jeden laborant a cena analýzy se přibližně desetinásobně zlevňuje oproti dosavadním metodám. Cena nezbytného technologického zařízení se ale pohybuje v mnoha milionech Kč.

Lze předpovědět, že při současném výzkumném tempu a s novými technologiemi jako jsou DNA microarrays budeme mít do deseti let komplexní znalosti o kandidátních genech pro ADHD, které bude třeba ověřit studii velkých souborů osob. Mezinárodní spolupráce při analýzách dat zde potom najde velké uplatnění.

Poděkování

Tento projekt byl podpořen Interní grantovou agenturou Ministerstva zdravotnictví ČR – IGA MZ ČR č. NR/9298-3/2007.

LITERATURA

1. Adams, J., Crosbie, J., Wigg, K., Ickowicz, A., Pathare, T., Roberts, W., Malone, M., Schachar, R., Tannock, R., Kennedy, J. L., Barr, C. L.: Glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 2A (GRIN2A) gene as a positional candidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in the 16p13 region. *Mol. Psychiatry*, 9, 2004, pp. 494-499.
2. Aloisi, F., Care, A., Borsellino, G., Gallo, P., Rosa, S., Bassani, A.: Production of hemolymphopoietic cytokines (IL-6, IL-8, colony-stimulating factors) by normal human astrocytes in response to IL-1 beta and tumor necrosis factor-alpha. *J. Immunol.*, 149, 1992, pp. 2358-2366.
3. Arcos-Burgos, M., Castellanos, F. X., Konecki, D., Lopera, F., Pineda, D., Palacio, J. D., Rapoport, J. L., Berg, K., Bailey-Wilson, J., Muenke, M.: Pedigree disequilibrium test (PDT) replicates association and linkage between DRD4 and ADHD in multigenerational and extended pedigrees from a genetic isolate. *Mol. Psychiatry*, 9, 2004, pp. 252-259.
4. Arnold, E.: Contemporary diagnosis and management of attention-deficit hyperactivity disorder. In Newtown PA: Handbooks in Healthcare Co, USA, 2002, pp. 5-155.
5. Arnsten, A.F.: Catecholamine regulation of the prefrontal cortex. *J. Psychopharmacol.*, 11, 1997, pp. 151-162.
6. Bakker, S. C., van der Meulen, E. M., Oteman, N., Schelleman, H., Pearson, P L., Buitelaar, J. K., Sin-

- ke, R. J.:** DAT1, DRD4, and DRD5 polymorphisms are not associated with ADHD in Dutch families. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.*, 132, 2004, 50-52.
7. **Barr, C. L., Feng, Y., Wigg, K., Bloom, S., Roberts, W., Malone, M., Schachar, R., Tannock, R., Kennedy, J. L.:** Identification of DNA variants in the SNAP-25 gene and linkage study of these polymorphisms and attention-deficit hyperactivity disorder. *Mol. Psychiatry*, 5, 2000, pp. 405-409.
 8. **Barr, C. L., Feng, Y., Wigg, K. G., Schachar, R., Tannock, R., Roberts, W., Malone, M., Kennedy, J. L.:** 5'-untranslated region of the dopamine D4 receptor gene and attention-deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Med. Genet.* 105, 2001, pp. 84-90.
 9. **Barr, C. L., Kroft, J., Feng, Y., Wigg, K., Roberts, W., Malone, M., Ickowicz, A., Schachar, R., Tannock, R., Kennedy, J. L.:** The norepinephrine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Med. Genet.*, 114, 2002, pp. 255-259.
 10. **Barr, C. L., Wigg, K. G., Bloom, S., Schachar, R., Tannock, R., Roberts, W., Malone, M., Kennedy, J. L.:** Further evidence from haplotype analysis for linkage of the dopamine D4 receptor gene and attention-deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Med. Genet.*, 96, 2000, pp. 262-267.
 11. **Barr, C. L., Wigg, K., Malone, M., Schachar, R., Tannock, R., Roberts, W., Kennedy, J. L.:** Linkage study of catechol-O-methyltransferase and attention-deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Med. Genet.*, 88, 1999, pp. 710-713.
 12. **Barr, C. L., Wigg, K. G., Wu, J., Zai, C., Bloom, S., Tannock, R., Roberts, W., Malone, M., Schachar, R., Kennedy, J. L.:** Linkage study of two polymorphisms at the dopamine D3 receptor gene and attention-deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Med. Genet.*, 96, 2000, 114-117.
 13. **Barr, C. L., Wigg, K., Zai, G., Roberts, W., Malone, M., Schachar, R., Tannock, R., Kennedy, J. L.:** Attention-deficit hyperactivity disorder and the adrenergic receptors alpha 1C and alpha 2C. *Mol. Psychiatry*, 6, 2001, pp. 334-337.
 14. **Barr, C. L., Xu, C., Kroft, J., Feng, Y., Wigg, K., Zai, G., Tannock, R., Schachar, R., Malone, M., Roberts, W., Nothen, M. M., Grunhage, F., Vandenberg, D. J., Uhl, G., Sunohara, G., King, N., Kennedy, J. L.:** Haplotype study of three polymorphisms at the dopamine transporter locus confirm linkage to attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatry*, 49, 2001, pp. 333-339.
 15. **Begni, S., Moraschi, S., Bignotti, S., Fumagalli, F., Rilloso, L., Perez, J., Gennarelli, M.:** Association between the G1001C polymorphism in the GRIN1 gene promoter region and schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 53, 2003, pp. 617-619.
 16. **Bellgrove, M. A., Domschke, K., Hawi, Z., Kirley, A., Mullins, C., Robertson, I. H., Gill, M.:** The methionine allele of the COMT polymorphism impairs prefrontal cognition in children and adolescents with ADHD. *Exp. Brain. Res.*, 163, 2005, pp. 352-360.
 17. **Bellgrove, M. A., Hawi, Z., Lowe, N., Kirley, A., Robertson, I. H., Gill, M.:** DRD4 gene variants and sustained attention in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): effects of associated alleles at the VNTR and -521 SNP. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.*, 136, 2005, pp. 81-86.
 18. **Bhaduri, N., Sinha, S., Chattopadhyay, A., Gangopadhyay, P. K., Singh, M., Mukhopadhyay, K. K.:** Analysis of polymorphisms in the dopamine Beta hydroxylase gene: association with attention deficit hyperactivity disorder in Indian children. *Indian Pediatr.*, 42, 2005, pp.123-129.
 19. **Bobb, A. J., Addington, A. M., Sidransky, E., Gornick, M. C., Lerch, J. P., Greenstein, D. K., Clasen, L. S., Sharp, W. S., Inoff-Germain, G., Wavrant-De Vrieze, F., Arcos-Burgos, M., Straub, R. E., Hardy, J. A., Castellanos, F. X., Rapoport, J. L.:** Support for association between ADHD and two candidate genes: NET1 and DRD1. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.*, 134, 2005, pp. 67-72.
 20. **Bobb, A. J., Castellanos, F. X., Addington, A. M., Rapoport, J. L.:** Molecular genetic studies of ADHD: 1991 to 2004. *Am. J. Med. Genet.* 29, 2004.
 21. **Brookes, K. J., Xu, X., Chen, C. K., Huang, Y. S., Wu, Y. Y., Asherson, P.:** No evidence for the association of DRD4 with ADHD in a Taiwanese population within-family study. *BMC Med. Genet.*, 6, 2005, p. 31.
 22. **Brophy, K., Hawi, Z., Kirley, A., Fitzgerald, M., Gill, M.:** Synaptosomal-associated protein 25 (SNAP-25) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): evidence of linkage and association in the Irish population. *Mol. Psychiatry*, 7, 2002 pp. 913-917.
 23. **Brunner, D., Hen, R.:** Insight into the neurobiology of impulsive behavior from serotonin receptor knockout mice. *Ann NY Acad. Sci.*, 836, 1997, pp. 81-105.
 24. **Cadore, R. J., Langbehn, D., Caspers, K., Troughton, E. P., Yucuis, R., Sandhu, H. K., Philibert, R.:** Associations of the serotonin transporter promoter polymorphism with aggressivity, attention deficit, and conduct disorder in an adoptee population. *Compr. Psychiatry*, 44, 2003, pp. 88-101.
 25. **Carrasco, X., Rothhammer, P., Moraga, M., Henriquez, H., Aboitiz, F., Rothhammer, F.:** Presence of DRD4/7R and DAT1/10R allele in Chilean family members with attention deficit hyperactivity disorder. *Rev. Med. Chil.*, 132, 2004, pp. 1047-1052.
 26. **Carrasco, X., Rothhammer, P., Moraga, M., Henriquez, H., Chakraborty, R., Aboitiz, F., Rothhammer, F.:** Genotypic interaction between DRD4 and DAT1 loci is a high risk factor for attention-deficit/hyperactivity disorder in Chilean families. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.*, 141, 2006, pp. 51-54.
 27. **Casey, B. J., Castellanos, F. X., Giedd, J. N.:** Implication of right frontostriatal circuitry in response inhibition and ADHD. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*, 36, 1997, pp. 374.
 28. **Castellanos, F. X., Lau, E., Tayebi, N., Lee, P., Long, R. E., Giedd, J. N., Sharp, W., Marsh, W. L., Walter, J. M., Hamburger, S. D., Ginns, E. I., Rapoport, J. L., Sidransky, E.:** Lack of an association between a dopamine-4 receptor polymorphism and attention-deficit/hyperactivity disorder: genetic and brain morphometric analyses. *Mol. Psychiatry*, 3, 1998, pp. 431-434.
 29. **Comings, D. E., Comings, B. G., Muhleman, D., Dietz, G., Shahbahrani, B., Tast, D., Knell, E., Kocsis, P., Baumgarten, R., Kovacs, B. W.:** The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA*, 266, 1991, pp. 1793-1800.
 30. **Comings, D. E., Gade-Andavolu, R., Gonzalez, N., Blake, H., Wu, S., MacMurray, J. P.:** Additive effect of three noradrenergic genes (ADRA2a, ADRA2C, DBH) on attention-deficit hyperactivity disorder and learning disabilities in Tourette syndrome subjects. *Clin. Genet.*, 55, 1999, pp. 160-172.
 31. **Comings, D. E., Gade, R., Muhleman, D., Sverd, J.:** No association of a tyrosine hydroxylase gene tetranucleotide repeat polymorphism in autism, Tourette syndrome, or ADHD. *Biol. Psychiatry*, 37, 1995, pp. 484-486.
 32. **Comings, D. E., Wu, S., Muhleman, D.:** Association of

- the androgen receptor gene (AR) with ADHD and conduct disorder. *Neuroreport.*, 10, 1999, pp.1589-1592.
33. **Cook, E. H. Jr., Stein, M. A., Krasowski, M. D., Cox, N. J., Olkon, D. M., Kieffer, J. E., Leventhal, B. L.:** Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am. J. Hum. Genet.*, 56, 1995, pp. 993-998.
 34. **Curran, S., Mill, J., Tahir, E., Kent, L., Richards, S., Gould, A., Hockett, L., Sharp, J., Batten, C., Fernando, S., Ozbay, F., Yazgan, Y., Simonoff, E., Thompson, M., Taylor, E., Asherson, P.:** Association study of a dopamine transporter polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder in UK and Turkish samples. *Mol. Psychiatry*, 6, 2001, pp. 425-428.
 35. **Daly, G., Hawi, Z., Fitzgerald, M., Gill, M.:** Mapping susceptibility loci in attention deficit hyperactivity disorder: preferential transmission of parental alleles at DAT1, DBH and DRD5 to affected children. *Mol. Psychiatry*, 4, 1999, pp. 192-196.
 36. **De Luca, V., Muglia, P., Jain, U., Kennedy, J. L.:** No evidence of linkage or association between the norepinephrine transporter (NET) gene MnlI polymorphism and adult ADHD. *Am. J. Med. Genet.*, 124B, 2004, pp. 38-40.
 37. **De Luca, V., Muglia, P., Vincent, J. B., Lanktree, M., Jain, U., Kennedy, J. L.:** Adrenergic alpha 2C receptor genomic organization: association study in adult ADHD. *Am. J. Med. Genet.*, 127B, 2004, pp. 65-67.
 38. **Domschke, K., Sheehan, K., Lowe, N., Kirley, A., Mullins, C., O'sullivan, R., Freitag, C., Becker, T., Conroy, J., Fitzgerald, M., Gill, M., Hawi, Z.:** Association analysis of the monoamine oxidase A and B genes with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in an Irish sample: preferential transmission of the MAO-A 941G allele to affected children. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.*, 134, 2005, pp. 110-114.
 39. **Dong, Y., Benveniste, E. N.:** Immune function of astrocytes. *Glia*, 36, 2001, pp. 180-190.
 40. **Drtilková, I.:** Hyperkinetická porucha z hlediska biologické psychiatrie. *Čes. a slov. Psychiat.*, 93, 1997, 3, s. 29-43.
 41. **Eisenberg, J., Mei-Tal, G., Steinberg, A., Tartakovsky, E., Zohar, A., Gritsenko, I., Nemanov, L., Ebstein, R. P.:** Haplotype relative risk study of catechol-O-methyltransferase (COMT) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): association of the high-enzyme activity Val allele with ADHD impulsive-hyperactive phenotype. *Am. J. Med. Genet.* 88, 1999, pp. 497-502.
 42. **Eisenberg, J., Zohar, A., Mei-Tal, G., Steinberg, A., Tartakovsky, E., Gritsenko, I., Nemanov, L., Ebstein, R. P.:** A haplotype relative risk study of the dopamine D4 receptor (DRD4) exon III repeat polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Am. J. Med. Genet.*, 96, 2000, pp. 258-261.
 43. **El-Faddagh, M., Laucht, M., Maras, A., Vohringer, L., Schmidt, M. H.:** Association of dopamine D4 receptor (DRD4) gene with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in a high-risk community sample: a longitudinal study from birth to 11 years of age. *J. Neural. Transm.*, 111, 2004, pp. 883-889.
 44. **Ernst, M., Liebenauer, L. L., King, A. C., Fitzgerald, G. A., Cohen, R. M., Zametkin, A. J.:** Reduced brain metabolism in hyperactive girls. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*, 33, 1994, pp. 858-868.
 45. **Ernst, M., Zametkin, A. J., Matochik, J. A., Pascualvaca, D., Jons, P. H., Cohen, R. M.:** High midbrain [18F]DOPA accumulation in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Psychiatry*, 156, 1999, pp. 1209-1215.
 46. **Eubanks, J. H., Djabali, M., Selleri, L., Grandy, D. K., Civelli, O., McElligott, D. L., Evans, G. A.:** Structure and linkage of the D2 dopamine receptor and neural cell adhesion molecule genes on human chromosome 11q23. *Genomics*, 14, 1992, pp. 1010-1018.
 47. **Faraone, S. V., Biederman, J., Weiffenbach, B., Keith, T., Chu, M. P., Weaver, A., Spencer, T. J., Wilens, T. E., Frazier, J., Cleves, M., Sakai, J.:** Dopamine D4 gene 7-repeat allele and attention deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Psychiatry*, 156, 1999, pp. 768-770.
 48. **Feng, Y., Wigg, K. G., Makkar, R., Ickowicz, A., Pathare, T., Tannock, R., Roberts, W., Malone, M., Kennedy, J. L., Schachar, R., Barr, C. L.:** Sequence variation in the 3'-untranslated region of the dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.*, 139, 2005, pp. 1-6.
 49. **Fishman, D., Faulds, G., Jeffery, R., Mohamed-Ali, V., Yudkin, J. S., Humphries, S., Woo, P.:** The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J. Clin. Invest.*, 102, 1998, pp. 1369-1376.
 50. **Gallinat, J., Bajbouj, M., Sander, T., Schlattmann, P., Xu, K., Ferro, E. F., Goldman, D., Winterer, G.:** Association of the G1947A COMT (Val(108/158)Met) gene polymorphism with prefrontal P300 during information processing. *Biol. Psychiatry*, 54, 2003, pp. 40-48.
 51. **Gill, M., Daly, G., Heron, S., Hawi, Z., Fitzgerald, M.:** Confirmation of association between attention deficit hyperactivity disorder and a dopamine transporter polymorphism. *Mol. Psychiatry*, 2, 1997, pp. 311-313.
 52. **Giros, B., Jaber, M., Jones, S. R., Wightman, R. M., Caron, M. G.:** Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature*, 379, 1996, pp. 606-612.
 53. **Grandy, D. K., Litt, M., Allen, L., Bunzow, J. R., Marchionni, M., Makam, H., Reed, L., Magenis, R. E., Civelli, O.:** The human dopamine D2 receptor gene is located on chromosome 11 at q22-q23 and identifies a TaqI RFLP. *Am. J. Hum. Genet.*, 45, 1989, pp. 778-785.
 54. **Halperin, J. M., Newcorn, J. H., Koda, V. H., Pick, L., McKay, K. E., Knott, P.:** Noradrenergic mechanisms in ADHD children with and without reading disabilities: a replication and extension. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*, 36, 1997, pp. 1688-1697.
 55. **Hamerman, S., Fossella, J., Ulger, C., Brimacombe, M., Dermody, J.:** Dopamine receptor 4 (DRD4) 7-repeat allele predicts methylphenidate dose response in children with attention deficit hyperactivity disorder: a pharmacogenetic study. *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.*, 14, 2004, pp. 564-574.
 56. **Hanna, G. L., Ornitz, E. M., Hariharan, M.:** Urinary catecholamine excretion and behavioral differences in ADHD and normal boys. *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.*, 6, 1996, pp. 63-73.
 57. **Hawi, Z., Dring, M., Kirley, A., Foley, D., Kent, L., Craddock, N., Asherson, P., Curran, S., Gould, A., Richards, S., Lawson, D., Pay, H., Turic, D., Langley, K., Owen, M., O'Donovan, M., Thapar, A., Fitzgerald, M., Gill, M.:** Serotonergic system and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a potential susceptibility locus at the 5-HT(1B) receptor gene in 273 nuclear families from a multi-centre sample. *Mol. Psychiatry*, 7, 2002, pp. 718-725.
 58. **Hawi, Z., Foley, D., Kirley, A., McCarron, M., Fitzgerald, M., Gill, M.:** Dopa decarboxylase gene polymorp-

- hisms and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): no evidence for association in the Irish population. *Mol. Psychiatry*, 6, 2001, pp. 420-424.
59. **Hawi, Z., Lowe, N., Kirley, A., Gruenhage, F., Not-
hen, M., Greenwood, T., Kelsoe, J., Fitzgerald, M.,
Gill, M.:** Linkage disequilibrium mapping at DAT1,
DRD5 and DBH narrows the search for ADHD suscepti-
bility alleles at these loci. *Mol. Psychiatry*, 8, 2003, pp.
299-308.
 60. **Hawi, Z., McCarron, M., Kirley, A., Daly, G., Fitzge-
rald, M., Gill, M.:** No association of the dopamine DRD4
receptor (DRD4) gene polymorphism with attention defi-
cit hyperactivity disorder (ADHD) in the Irish populati-
on. *Am. J. Med. Genet.*, 96, 2000, pp. 268-272.
 61. **Hawi, Z., Millar, N., Daly, G., Fitzgerald, M., Gill,
M.:** No association between catechol-O-methyltransferase
(COMT) gene polymorphism and attention deficit
hyperactivity disorder (ADHD) in an Irish sample. *Am. J.
Med. Genet.*, 96, 2000, pp. 282-284.
 62. **Holmes, J., Payton, A., Barrett, J., Harrington, R.,
McGuffin, P., Owen, M., Ollier, W., Worthington, J.,
Gill, M., Kirley, A., Hawi, Z., Fitzgerald, M., Asher-
son, P., Curran, S., Mill, J., Gould, A., Taylor, E.,
Kent, L., Craddock, N., Thapar, A.:** Association of
DRD4 in children with ADHD and comorbid conduct pro-
blems. *Am. J. Med. Genet.*, 114, 2002, pp. 150-153.
 63. **Holmes, J., Payton, A., Barrett, J. H., Hever, T.,
Fitzpatrick, H., Trumper, A. L., Harrington, R.,
McGuffin, P., Owen, M., Ollier, W., Worthington, J.,
Thapar, A.:** A family-based and case-control association
study of the dopamine D4 receptor gene and dopamine
transporter gene in attention deficit hyperactivity disor-
der. *Mol. Psychiatry*, 5, 2000, pp. 523-530.
 64. **Hort, V., Hrdličková, M., Kocourková, J., Malá, E.:**
Dětská a adolescentní psychiatrie. Portál, Praha, 2000,
s. 492.
 65. **Huang, Y., Liu, X., Li, T., Guo, L., Ma, X., Yuan, G.,
Peng, R.:** Transmission disequilibrium test of DRD4
exon III 48bp variant number tandem repeat polymorp-
hism and tic disorder. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za
Zhi*, 19, 2002, pp. 100-103.
 66. **Huang, Y. S., Lin, S. K., Wu, Y. Y., Chao, C. C., Chen,
C. K.:** A family-based association study of attention-defi-
cit hyperactivity disorder and dopamine D2 receptor
TaqI A alleles. *Chang Gung Med. J.*, 26, 2003, pp. 897-
903.
 67. **Hungund, B. L., Basavarajappa, B. S., Vadasz, C.,
Kunos, G., Rodriguez, D. D. D. F., Colombo, G., Ser-
ra, S., Parson, L., Koob, G. F.:** Ethanol, endocannabi-
noids, and the cannabinoidergic signaling system. *Alco-
hol Clin. Exp. Res.*, 26, 2002, pp. 565-574.
 68. **Hynd, G. W., Semrud-Clikeman, M., Lorys, A. R.,
Novey, E. S., Eliopoulos, D.:** Brain morphology in devel-
opmental dyslexia and attention deficit disorder/hype-
ractivity. *Arch. Neurol.*, 47, 1990, pp. 919-922.
 69. **Chen, C. K., Chen, S. L., Mill, J., Huang, Y. S., Lin,
S. K., Curran, S., Purcell, S., Sham, P., Asherson, P.:**
The dopamine transporter gene is associated with atten-
tion deficit hyperactivity disorder in a Taiwanese sam-
ple. *Mol. Psychiatry*, 8, 2003, pp. 393-396.
 70. **Cheon, K. A., Ryu, Y. H., Kim, J. W., Cho, D. Y.:** The
homozygosity for 10-repeat allele at dopamine transpor-
ter gene and dopamine transporter density in Korean
children with attention deficit hyperactivity disorder:
relating to treatment response to methylphenidate. *Eur.
Neuropsychopharmacol.*, 15, 2005, pp. 95-101.
 71. **Iida, N., Kozasa, T.:** Identification and Biochemical
Analysis of GRIN1 and GRIN2. 390, 2004, pp. 475-483.
 72. **Inkster, B., Muglia, P., Jain, U., Kennedy, J. L.:** Lin-
kage disequilibrium analysis of the dopamine beta-hy-
droxylase gene in persistent attention deficit hyperactivi-
ty disorder. *Psychiatr. Genet.*, 14, 2004, pp. 117-120.
 73. **Ishiguro, H., Haruo, Shibuya, T., Toru M., Saito, T.,
Arinami, T.:** Association study between high and low acti-
vity polymorphism of catechol-O-methyltransferase gene
and alcoholism. *Psychiatr. Genet.*, 9, 1999, pp. 135-138.
 74. **Iyer, R. N., Bradberry, C. W.:** Serotonin-mediated in-
crease in prefrontal cortex dopamine release: pharmaco-
logical characterization. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 277,
1996, pp. 40-47.
 75. **Jiang, S., Xin, R., Lin, S., Qian, Y., Tang, G., Wang,
D., Wu, X.:** Linkage studies between attention-deficit
hyperactivity disorder and the monoamine oxidase
genes. *Am. J. Med. Genet.*, 105, 2001, pp. 783-788.
 76. **Johann, M., Bobbe, G., Putzhammer, A., Wodarz, N.:**
Comorbidity of alcohol dependence with attention-deficit
hyperactivity disorder: differences in phenotype with in-
creased severity of the substance disorder, but not in
genotype (serotonin transporter and 5-hydroxytryptami-
ne-2c receptor). *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 27, 2003, pp.
1527-34.
 77. **Juttler, E., Tarabin, V., Schwaninger, M.:** Interleu-
kin-6 (IL-6): a possible neuromodulator induced by neu-
ronal activity. *Neuroscientist*, 8, 2002, pp. 268-275 .
 78. **Kahn, R. S., Khoury, J., Nichols, W. C., Lanphear, B.
P.:** Role of dopamine transporter genotype and maternal
prenatal smoking in childhood hyperactive-impulsive,
inattentive, and oppositional behaviors. *J. Pediatr.*, 143,
2003, pp. 104-110.
 79. **Kauhanen, J., Hallikainen, T., Tuomainen, T. P.,
Koulu, M., Karvonen, M. K., Salonen J. T., Tiho-
nen, J.:** Association between the functional polymorp-
hism of catechol-O-methyltransferase gene and alcohol
consumption among social drinkers. *Alcohol Clin. Exp.
Res.*, 24, 2000, pp. 135-139.
 80. **Kent, L., Doerry, U., Hardy, E., Parmar, R., Gingell,
K., Hawi, Z., Kirley, A., Lowe, N., Fitzgerald, M.,
Gill, M., Craddock, N.:** Evidence that variation at the
serotonin transporter gene influences susceptibility to
attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): analysis
and pooled analysis. *Mol. Psychiatry*, 7, 2002, pp. 908-
912.
 81. **Kent, L., Green, E., Holmes, J., Thapar, A., Gill, M.,
Hawi, Z., Fitzgerald, M., Asherson, P., Curran, S.,
Mills, J., Payton, A., Craddock, N.:** No association be-
tween CHRNA7 microsatellite markers and attention-
deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Med. Genet.*, 105,
2001, pp. 686-689.
 82. **Kent, L., Middle, F., Hawi, Z., Fitzgerald, M., Gill,
M., Feehan, C., Craddock, N.:** Nicotinic acetylcholine
receptor alpha4 subunit gene polymorphism and atten-
tion deficit hyperactivity. *Psychiatr. Genet.*, 11, 2001, pp.
37-40.
 83. **Kim, J. W., Kim, B. N., Cho, S. C.:** The dopamine tran-
sporter gene and the impulsivity phenotype in attention
deficit hyperactivity disorder: A case-control association
study in a Korean sample. *J. Psychiatr. Res.*, 2005 [Epub
ahead of print].
 84. **Kim, Y. S., Leventhal, B. L., Kim, S. J., Kim, B. N.,
Cheon, K. A., Yoo H. J., Kim S. J., Badner, J., Cook,
E. H.:** Family-based association study of DAT1 and
DRD4 polymorphism in Korean children with ADHD.
Neurosci. Lett., 390, 2005, pp. 176-181.
 85. **Kirley, A., Hawi, Z., Daly, G., McCarron, M., Mul-
lins, C., Millar, N., Waldman, I., Fitzgerald, M., Gill,
M.:** Dopaminergic system genes in ADHD: toward a bi-
ological hypothesis. *Neuropsychopharmacology*, 27, 2002,
pp. 607-619.

86. Kirley, A., Lowe, N., Hawi, Z., Mullins, C., Daly, G., Waldman, I., McCarron, M., O'Donnell, D., Fitzgerald, M., Gill, M.: Association of the 480 bp DAT1 allele with methylphenidate response in a sample of Irish children with ADHD. *Am. J. Med. Genet.*, 124B, 2003, pp. 50-54.
87. Kirley, A., Lowe, N., Mullins, C., McCarron, M., Daly, G., Waldman, I., Fitzgerald, M., Gill, M., Hawi, Z.: Phenotype studies of the DRD4 gene polymorphisms in ADHD: Association with oppositional defiant disorder and positive family history. *Am. J. Med. Genet.*, 2004.
88. Kobayashi, K., Kurosawa, Y., Fujita, K., Nagatsu, T.: Human dopamine beta-hydroxylase gene: two mRNA types having different 3'-terminal regions are produced through alternative polyadenylation. *Nucleic Acids Res.*, 17, 1989, pp. 1089-102.
89. Kolk, S. M., Groffen, A. J., Tuinhof, R., Ouwens, D. T., Cools, A. R., Jenks, B. G., Verhage, M., Roubos, E. W.: Differential distribution and regulation of expression of synaptosomal-associated protein of 25 kDa isoforms in the *Xenopus* pituitary gland and brain. *Neuroscience*, 128, 2004, pp. 531-543.
90. Kotler, M., Manor, I., Sever, Y., Eisenberg, J., Cohen, H., Ebstein, R. P., Tyano, S.: Failure to replicate an excess of the long dopamine D4 exon III repeat polymorphism in ADHD in a family-based study. *Am. J. Med. Genet.*, 96, 2000, pp. 278-281.
91. Krause, K. H., Dresel, S. H., Krause, J., La Fougere, C., Ackenheil, M.: The dopamine transporter and neuroimaging in attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 27, 2003, pp. 605-613.
92. Kustanovich, V., Ishii, J., Crawford, L., Yang, M., McGough, J. J., McCracken, J. T., Smalley, S. L., Nelson, S. F.: Transmission disequilibrium testing of dopamine-related candidate gene polymorphisms in ADHD: confirmation of association of ADHD with DRD4 and DRD5. *Mol. Psychiatry*, 9, 2004, pp. 711-717.
93. Kustanovich, V., Merriman, B., McGough, J., McCracken, J. T., Smalley, S. L., Nelson, S. F.: Biased paternal transmission of SNAP-25 risk alleles in attention-deficit hyperactivity disorder. *Mol. Psychiatry*, 8, 2003, pp. 309-315.
94. LaHoste, G. J., Swanson, J. M., Wigal, S. B., Glabe, C., Wigal, T., King, N., Kennedy, J. L.: Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Mol. Psychiatry*, 1, 1996, pp. 121-124.
95. Lachman, H. M., Papolos, D. F., Saito, T., Yu, Y. M., Szumlanski, C. L., Weinshilboum, R. M.: Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics*, 6, 1996, pp. 243-250.
96. Langley, K., Marshall, L., van den Bree, M., Thomas, H., Owen, M., O'Donovan, M., Thapar, A.: Association of the dopamine D4 receptor gene 7-repeat allele with neuropsychological test performance of children with ADHD. *Am. J. Psychiatry*, 161, 2004, pp. 133-138.
97. Langley, K., Payton, A., Hamshere, M. L., Pay, H. M., Lawson, D. C., Turic, D., Ollier, W., Worthington, J., Owen, M. J., O'Donovan, M. C., Thapar, A.: No evidence of association of two 5HT transporter gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr. Genet.*, 13, 2003, pp. 107-110.
98. Langley, K., Turic, D., Peirce, T. R., Mills, S., Van Den Bree, M. B., Owen, M. J., O'Donovan, M. C., Thapar, A.: No support for association between the dopamine transporter (DAT1) gene and ADHD. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.*, 139, 2005, pp. 7-10.
99. Lawson, D. C., Turic, D., Langley, K., Pay, H. M., Govan, C. F., Norton, N., Hamshere, M. L., Owen, M. J., O'Donovan, M. C., Thapar, A.: Association analysis of monoamine oxidase A and attention deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Med. Genet.*, 116B, 2003, pp. 84-89.
100. Lee, Y. B., Nagai, A., Kim, S. U.: Cytokines, chemokines, and cytokine receptors in human microglia. *J. Neurosci. Res.*, 69, 2002, pp. 94-103.
101. Levitan, R. D., Masellis, M., Basile, V. S., Lam, R. W., Jain, U., Kaplan, A. S., Kennedy, S. H., Siegel, G., Walker, M. L., Vaccarino, F. J., Kennedy, J. L.: Polymorphism of the serotonin-2A receptor gene (HTR2A) associated with childhood attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adult women with seasonal affective disorder. *J. Affect. Disord.*, 71, 2002, pp. 229-33.
102. Lewis, M.: *Child and adolescent psychiatry*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1996, pp. 1298.
103. Li, T., Arranz, M., Aitchison, K. J., Bryant, C., Liu, X., Kerwin, R. W., Murray, R., Sham, P., Collier, D. A.: Case-control, haplotype relative risk and transmission disequilibrium analysis of a dopamine D2 receptor functional promoter polymorphism in schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 32, 1998, pp. 87-92.
104. Li, J., Wang, Y. F., Zhou, R. L., Yang, L., Zhang, H. B., Wang, B.: Association between tryptophan hydroxylase gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder with or without learning disorder. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 83, 2003, pp. 2114-2118.
105. Lim, M. H., Kim, H. W., Paik, K. C., Cho, S. C., Yoon, D. Y., Lee, H. J.: Association of the DAT1 polymorphism with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A family-based approach. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.*, 2006, [Epub ahead of print].
106. Lowe, N., Kirley, A., Hawi, Z., Sham, P., Wickham, H., Kratochvil, C. J., Smith, S. D., Lee, S. Y., Levy, F., Kent, L., Middle, F., Rohde, L. A., Roman, T., Tahir, E., Yazgan, Y., Asherson, P., Mill, J., Thapar, A., Payton, A., Todd, R. D., Stephens, T., Ebstein, R. P., Manor, I., Barr, C. L., Wigg, K. G., Sinke, R. J., Buitelaar, J. K., Smalley, S. L., Nelson, S. F., Biederman, J., Faraone, S. V., Gill, M.: Joint analysis of the DRD5 marker concludes association with attention-deficit/hyperactivity disorder confined to the predominantly inattentive and combined subtypes. *Am. J. Hum. Genet.*, 74, 2004, pp. 348-356.
107. Lynn, D. E., Lubke, G., Yang, M., McCracken, J. T., McGough, J. J., Ishii, J., Loo, S. K., Nelson, S. F., Smalley, S. L.: Temperament and character profiles and the dopamine D4 receptor gene in ADHD. *Am. J. Psychiatry*, 162, 2005, pp. 906-913.
108. Maher, B. S., Marazita, M. L., Ferrell, R. E., Vanyukov, M. M.: Dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *Psychiatr. Genet.*, 12, 2002, pp. 207-215.
109. Manor, I., Corbex, M., Eisenberg, J., Gritsenko, I., Bachner-Melman, R., Tyano, S., Ebstein, R. P.: Association of the dopamine D5 receptor with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and scores on a continuous performance test (TOVA). *Am. J. Med. Genet.*, 127b, 2004, pp. 73-77.
110. Manor, I., Eisenberg, J., Tyano, S., Sever, Y., Cohen, H., Ebstein, R. P., Kotler, M.: Family-based association study of the serotonin transporter promoter region polymorphism (5-HTTLPR) in attention deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Med. Genet.*, 105, 2001, pp. 91-95.
111. Manor, I., Kotler, M., Sever, Y., Eisenberg, J., Cohen, H., Ebstein, R. P., Tyano, S.: Failure to repli-

- cate an association between the catechol-O-methyltransferase polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder in a second, independently recruited Israeli cohort. *Am. J. Med. Genet.*, 96, 2000, pp. 858-860.
112. **Manor, I., Tyano, S., Eisenberg, J., Bachner-Melman, R., Kotler, M., Ebstein, R. P.:** 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, 2002, pp. 790-794.
 113. **Manor, I., Tyano, S., Mel, E., Eisenberg, J., Bachner-Melman, R., Kotler, M., Ebstein, R. P.:** Family-based and association studies of monoamine oxidase A and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): preferential transmission of the long promoter-region repeat and its association with impaired performance on a continuous performance test (TOVA). *Mol. Psychiatry*, 7, 2002, pp. 626-632.
 114. **McCracken, J. T., Smalley, S. L., McGough, J. J., Crawford, L., Del'Homme, M., Cantor, R. M., Liu, A., Nelson, S. F.:** Evidence for linkage of a tandem duplication polymorphism upstream of the dopamine D4 receptor gene (DRD4) with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Mol. Psychiatry*, 5, 2000, pp. 531-536.
 115. **McEvoy, B., Hawi, Z., Fitzgerald, M., Gill, M.:** No evidence of linkage or association between the norepinephrine transporter (NET) gene polymorphisms and ADHD in the Irish population. *Am. J. Med. Genet.*, 114, 2002, pp. 665-666.
 116. **Mercugliano, M.:** What is attention-deficit/hyperactivity disorder? *Pediatr. Clin. North. Am.*, 46, 1999, pp. 831-843.
 117. **Misener, V. L., Luca, P., Azeke, O., Crosbie, J., Waldman, I., Tannock, R., Roberts, W., Malone, M., Schachar, R., Ickowicz, A., Kennedy, J. L., Barr, C. L.:** Linkage of the dopamine receptor D1 gene to attention-deficit/hyperactivity disorder. *Mol. Psychiatry*, 9, 2004, pp. 500-509.
 118. **Mill, J., Asherson, P., Browes, C., D'Souza, U., Craig, I.:** Expression of the dopamine transporter gene is regulated by the 3' UTR VNTR: Evidence from brain and lymphocytes using quantitative RT-PCR. *Am. J. Med. Genet.*, 114, 2002, pp. 975-979.
 119. **Mill, J., Caspi, A., McClay, J., Sugden, K., Purcell, S., Asherson, P., Craig, I., McGuffin, P., Braithwaite, A., Poulton, R., Moffitt, T. E.:** The dopamine D4 receptor and the hyperactivity phenotype: a developmental-epidemiological study. *Mol. Psychiatry*, 7, 2002, pp. 383-391.
 120. **Mill, J., Curran, S., Kent, L., Gould, A., Hockett, L., Richards, S., Taylor, E., Asherson, P.:** Association study of a SNAP-25 microsatellite and attention deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Med. Genet.*, 114, 2002, pp. 269-671.
 121. **Mill, J., Curran, S., Kent, L., Richards, S., Gould, A., Virdee, V., Hockett, L., Sharp, J., Batten, C., Fernando, S., Simanoff, E., Thompson, M., Zhao, J., Sham, P., Taylor, E., Asherson, P.:** Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and the dopamine D4 receptor gene: evidence of association but no linkage in a UK sample. *Mol. Psychiatry*, 6, 2001, pp. 440-444.
 122. **Mill, J., Curran, S., Richards, S., Taylor, E., Asherson, P.:** Polymorphisms in the dopamine D5 receptor (DRD5) gene and ADHD. *Am. J. Med. Genet.*, 125B, 2004, pp. 38-42.
 123. **Mill, J., Richards, S., Knight, J., Curran, S., Taylor, E., Asherson, P.:** Haplotype analysis of SNAP-25 suggests a role in the aetiology of ADHD. *Mol. Psychiatry*, 9, 2004, pp. 801-810.
 124. **Mills, S., Langley, K., Van den Bree, M., Street, E., Turic, D., Owen, M. J., O'Donovan, M. C., Thapar, A.:** No evidence of association between Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met genotype and performance on neuropsychological tasks in children with ADHD: a case-control study. *BMC Psychiatry*, 4, 2004, pp. 15.
 125. **Mill, J., Xu, X., Ronald, A., Curran, S., Price, T., Knight, J., Craig, I., Sham, P., Plomin, R., Asherson, P.:** Quantitative trait locus analysis of candidate gene alleles associated with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in five genes: DRD4, DAT1, DRD5, SNAP-25, and 5HT1B. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.*, 133, 2005, pp. 68-73.
 126. **Muglia, P., Jain, U., Kennedy, J. L.:** A transmission disequilibrium test of the Ser9/Gly dopamine D3 receptor gene polymorphism in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Behav. Brain Res.*, 130, 2002, pp. 91-95.
 127. **Muglia, P., Jain, U., Macciardi, F., Kennedy, J. L.:** Adult attention deficit hyperactivity disorder and the dopamine D4 receptor gene. *Am. J. Med. Genet.*, 96, 2000, pp. 273-277.
 128. **Mundo, E., Tharmalingam, S., Neves-Pereira, M., Dalton, E. J., Macciardi, F., Parikh, S. V., Bolonna, A., Kerwin, R. W., Arranz, M. J., Makoff, A. J., Kennedy, J. L.:** Evidence that the N-methyl-D-aspartate subunit 1 receptor gene (GRIN1) confers susceptibility to bipolar disorder. *Mol. Psychiatry*, 8, 2003, pp. 241-245.
 129. **Norris, J. G., Benveniste, E. N.:** Interleukin-6 production by astrocytes: induction by the neurotransmitter norepinephrine. *J. Neuroimmunol.*, 45, 1993, pp. 137-145.
 130. **Oades, R. D.:** Dopamine may be 'hyper' with respect to noradrenaline metabolism, but 'hypo' with respect to serotonin metabolism in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Behav. Brain Res.*, 130, 2002, pp. 97-102.
 131. **Odell, J. D., Warren, R. P., Warren, W. L., Burger, R. A., Maciulis, A.:** Association of genes within the major histocompatibility complex with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology*, 35, 1997, pp. 181-186.
 132. **Paclt, I., Florian, J.:** Deficit pozornosti u hyperaktivních dětí. *Čes. a slov. Psychiatrie* 1996, suppl. 1, s. 23-40.
 133. **Paclt, I., Uhlíková, P., Florian, J.:** Hyperkinetický syndrom v dětském věku. *Remedia*, 9, 1999, s. 333-344.
 134. **Palmer, C. G., Bailey, J. N., Ramsey, C., Cantwell, D., Sinsheimer, J. S., Del'Homme, M., McGough, J., Woodward, J. A., Asarnow, R., Asarnow, J., Nelson, S., Smalley S. L.:** No evidence of linkage or linkage disequilibrium between DAT1 and attention deficit hyperactivity disorder in a large sample. *Psychiatr. Genet.*, 9, 1999, pp. 157-160.
 135. **Park, L., Nigg, J. T., Waldman, I. D., Nummy, K. A., Huang-Pollock, C., Rappley, M., Friderici, K. H.:** Association and linkage of alpha-2A adrenergic receptor gene polymorphisms with childhood ADHD. *Mol. Psychiatry*, 10, 2005, pp. 572-580.
 136. **Payton, A., Holmes, J., Barrett, J. H., Hever, T., Fitzpatrick, H., Trumper, A. L., Harrington, R., McGuffin, P., O'Donovan, M., Owen, M., Ollier, W., Worthington, J., Thapar, A.:** Examining for association between candidate gene polymorphisms in the dopamine pathway and attention-deficit hyperactivity disorder: a family-based study. *Am. J. Med. Genet.*, 105, 2001, pp. 464-470.
 137. **Payton, A., Holmes, J., Barrett, J. H., Sham, P., Harrington, R., McGuffin, P., Owen, M., Ollier, W., Worthington, J., Thapar, A.:** Susceptibility genes for a trait measure of attention deficit hyperactivity disorder.

- der: a pilot study in a non-clinical sample of twins. *Psychiatry Res.*, 105, 2001, pp. 273-278.
138. **Payton, A., Turic, D., Langley, K., Mills, S., Lawson, D. C., Van den Bree, M., Owen, M. J., O'Donovan, M. C., Ollier, W., Worthington, J., Thapar, A.:** No evidence of association between HLA-DRB1 and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Genet.* 13, 2003, pp.183-185.
 139. **Ponce, G., Hoenicka, J., Rubio, G., Ampuero, I., Jimenez-Arriero, M.A., Rodriguez-Jimenez, R., Palomo, T., Ramos, J. A.:** Association between cannabinoid receptor gene (CNR1) and childhood attention deficit/hyperactivity disorder in Spanish male alcoholic patients. *Mol. Psychiatry*, 8, 2003, pp. 466-467.
 140. **Qian, Q., Wang, Y., Li, J., Yang, L., Wang, B., Zhou, R.:** Association studies of catechol-O-methyltransferase and dopamine transporter gene polymorphisms in Han Chinese patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Beijing Da Xue Xue Bao*, 35, 2003, pp. 412-418
 141. **Qian, Q., Wang, Y., Zhou, R., Li, J., Wang, B., Glatt, S., Faraone, S. V.:** Family-based and case-control association studies of catechol-O-methyltransferase in attention deficit hyperactivity disorder suggest genetic sexual dimorphism. *Am. J. Med. Genet.*, 118B, 2003, pp. 103-109.
 142. **Qian, Q., Wang, Y., Zhou, R., Yang, L., Faraone, S. V.:** Family-based and case-control association studies of DRD4 and DAT1 polymorphisms in Chinese attention deficit hyperactivity disorder patients suggest long repeats contribute to genetic risk for the disorder. *Am. J. Med. Genet.*, 128B, 2004, pp. 84-89.
 143. **Qian, Q., Wang, Y., Zhou, R., Yang, L., Li, J.:** Association studies of G352A polymorphism of dopamine transporter gene in Han Chinese attention deficit hyperactivity disorder patients. *Beijing Da Xue Xue Bao*, 36, 2004, pp. 626-629.
 144. **Quist, J. F., Barr, C. L., Schachar, R., Roberts, W., Malone, M., Tannock, R., Basile, V. S., Beitchman, J., Kennedy, J. L.:** Evidence for the serotonin HTR2A receptor gene as a susceptibility factor in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Mol. Psychiatry*, 5, 2000, pp. 537-541.
 145. **Retz, W., Rosler, M., Supprian, T., Retz-Junginger, P., Thome, J.:** Dopamine D3 receptor gene polymorphism and violent behavior: relation to impulsiveness and ADHD-related psychopathology. *J. Neural. Transm.*, 110, 2003, pp. 561-572.
 146. **Retz, W., Thome, J., Blocher, D., Baader, M., Rosler, M.:** Association of attention deficit hyperactivity disorder-related psychopathology and personality traits with the serotonin transporter promoter region polymorphism. *Neurosci. Lett.*, 319, 2002, pp. 133-136.
 147. **Rogeness, G. A., Javors, M. A., Pliszka, S. R.:** Neurochemistry and child and adolescent psychiatry. *J. Am.Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*, 31, 1992, pp. 765-781.
 148. **Rohde, L. A., Roman, T., Szobot, C., Cunha, R. D., Hutz, M. H., Biederman, J.:** Dopamine transporter gene, response to methylphenidate and cerebral blood flow in attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot study. *Synapse*, 48, 2003, pp. 87-89.
 149. **Roman, T., Schmitz, M., Polanczyk, G., Eizirik, M., Rohde, L. A., Hutz, M. H.:** Attention-deficit hyperactivity disorder: a study of association with both the dopamine transporter gene and the dopamine D4 receptor gene. *Am. J. Med. Genet.*, 105, 2001, pp. 471-478.
 150. **Roman, T., Schmitz, M., Polanczyk, G. V., Eizirik, M., Rohde, L. A., Hutz, M. H.:** Further evidence for the association between attention-deficit/hyperactivity disorder and the dopamine-beta-hydroxylase gene. *Am. J. Med. Genet.*, 114, 2002, pp. 154-158.
 151. **Roman, T., Schmitz, M., Polanczyk, G. V., Eizirik, M., Rohde, L. A., Hutz, M. H.:** Is the alpha-2A adrenergic receptor gene (ADRA2A) associated with attention-deficit/hyperactivity disorder? *Am. J. Med. Genet.*, 120B, 2003, pp. 116-120.
 152. **Ross, S. B., Wetterberg, L., Myrhed, M.:** Genetic control of plasma dopamine-beta-hydroxylase. *Life Sci.*, 12, 1973, pp. 529-532.
 153. **Rowe, D. C., Stever, C., Giedinghagen, L. N., Gard, J. M., Cleveland, H. H., Terris, S. T., Mohr, J. H., Sherman, S., Abramowitz, A., Waldman, I. D.:** Dopamine DRD4 receptor polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder. *Mol. Psychiatry*, 3, 1998, pp. 419-426.
 154. **Rowe, D. C., Stever, C., Chase, D., Sherman, S., Abramowitz, A., Waldman, I. D.:** Two dopamine genes related to reports of childhood retrospective inattention and conduct disorder symptoms. *Mol. Psychiatry*, 6, 2001, pp. 429-433.
 155. **Rowe, D. C., Van den Oord, E. J., Stever, C., Giedinghagen, L. N., Gard, J. M., Cleveland H. H., Gilson, M., Terris, S. T., Mohr, J. H., Sherman, S., Abramowitz, A., Waldman, I. D.:** The DRD2 TaqI polymorphism and symptoms of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol. Psychiatry*, 4, 1999, pp. 580-586.
 156. **Seeger, G., Schloss, P., Schmidt, M. H.:** Functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene is associated with severe hyperkinetic disorders. *Mol. Psychiatry*, 6, 2001, pp. 235-238.
 157. **Segman, R. H., Meltzer, A., Gross-Tsur, V., Kosov, A., Frisch, A., Inbar, E., Darvasi, A., Levy, S., Goltser, T., Weizman, A., Galili-Weisstub, E.:** Preferential transmission of interleukin-1 receptor antagonist alleles in attention deficit hyperactivity disorder. *Mol. Psychiatry*, 7, 2002, pp. 72-74.
 158. **Schanberg, S. M., Stone, R. A., Kirshner, N., Gunnells, J. C., Robinson, R. R.:** Plasma dopamine beta-hydroxylase: a possible aid in the study and evaluation of hypertension. *Science*, 183, 1974, pp. 523-525.
 159. **Schobitz, B., Holsboer, F., Kikkert, R., Sutanto, W., De Kloet, E. R.:** Peripheral and central regulation of IL-6 gene expression in endotoxin-treated rats. *Endocr. Regul.*, 26, 1992, pp. 103-109.
 160. **Smalley, S. L., Bailey, J. N., Palmer, C. G., Cantwell, D. P., McGough, J. J., Del'Homme, M. A., Asarnow, J. R., Woodward, J. A., Ramsey, C., Nelson, S. F.:** Evidence that the dopamine D4 receptor is a susceptibility gene in attention deficit hyperactivity disorder. *Mol. Psychiatry*, 3, 1998, pp. 427-430.
 161. **Smith, K. M., Daly, M., Fischer, M., Yiannoutsos, C. T., Bauer, L., Barkley, R., Navia, B. A.:** Association of the dopamine beta hydroxylase gene with attention deficit hyperactivity disorder: genetic analysis of the Milwaukee longitudinal study. *Am. J. Med. Genet.*, 119B, 2003, pp. 77-85.
 162. **Simsek, M., Al-Sharbati, M., Al-Adawi, S., Ganguly, S. S., Lawatia, K.:** Association of the risk allele of dopamine transporter gene (DAT1*10) in Omani male children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Clin. Biochem.*, 38, 2005, pp. 739-742.
 163. **Stein, M. A., Waldman, I. D., Sarampote, C. S., Seymour, K. E., Robb, A. S., Conlon, C., Kim, S. J., Cook, E. H.:** Dopamine transporter genotype and methylphenidate dose response in children with ADHD. *Neuropsychopharmacology*, 30, 2005, pp. 1374-1382.
 164. **Stevenson, J., Langley, K., Pay, H., Payton, A., Worthington, J., Ollier, W., Thapar, A.:** Attention

- deficit hyperactivity disorder with reading disabilities: preliminary genetic findings on the involvement of the ADRA2A gene. *J. Child. Psychol. Psychiatry*, 46, 2005, pp. 1081-1088.
165. **Sunohara, G. A., Roberts, W., Malone, M., Schachar, R. J., Tannock, R., Basile, V. S., Wigal, T., Wigal, S. B., Schuck, S., Moriarty, J., Swanson, J. M., Kennedy, J. L., Barr, C. L.:** Linkage of the dopamine D4 receptor gene and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*, 39, 2000, pp. 1537-1542.
 166. **Swanson, J. M., Castellanos, F. W.:** Biological bases of ADHD: neuroanatomy, genetics and pathophysiology. Abstracts of NIH Consensus Development Conference on Diagnosis and Treatment of ADHD. Bethesda MD, NIH, 1998.
 167. **Swanson, J. M., Sunohara, G. A., Kennedy, J. L., Regino, R., Fineberg, E., Wiga, T., Lerner, M., Williams, L., LaHoste, G. J., Wigal, S.:** Association of the dopamine receptor D4 (DRD4) gene with a refined phenotype of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a family-based approach. *Mol. Psychiatry*, 3, 1998, pp. 38-41.
 168. **Šerý, O., Drtílková, I., Theiner, P., Pitelová, R., Štaif, R., Znojil, V., Lochman, J., Didden, W.:** New evidence about the association between TaqI A polymorphism of DRD2 gene and ADHD. *Neuroendocr. Lett.*, 27, 2006, v tisku.
 169. **Šerý, O., Hladilová, R., Novotný, M., Hříbková, H., Znojil, V., Zvolský, P.:** Association between -174 G/C polymorphism of interleukin-6 gene and alcoholism. *Acta Neuropsychiatrica*, 15, 2003, pp. 257-261.
 170. **Šerý, O., Hladilová, R., Novotný, M., Znojil, V., Zvolský, P.:** Polymorfismus genu pro IL-6 má vztah k dispozicíím k závislosti na alkoholu. *Čes. a slov. Psychiatrie*, 99, 2003, pp. 185-188.
 171. **Šerý, O., Hladilová, R., Zvolský, P.:** Gen pro COMT ovlivňuje dispozice k alkoholizmu u mužů České republiky. *Čes. a slov. Psychiatrie*, 100, 2004, s. 337-340.
 172. **Šerý, O., Theiner, P., Hladilová, R., Štaif, R., Balaščíková, B., Drtílková, I.:** Geny pro IL-6 a DRD2 souvisí s hyperkinetickou poruchou. *Čes. a slov. Psychiatrie*, 99, 2003, s. 404-409.
 173. **Taerk, E., Grizenko, N., Ben Amor, L., Lageix, P., Mbekou, V., Deguzman, R., Torkaman-Zehi, A., Ter Stephanian, M., Baron, C., Joobar, R.:** Catechol-O-methyltransferase (COMT) Val108/158 Met polymorphism does not modulate executive function in children with ADHD. *BMC Med. Genet.*, 5, 2004, pp. 30.
 174. **Tahir, E., Curran, S., Yazgan, Y., Ozbay, F., Cirakoglu, B., Asherson, P. J.:** No association between low- and high-activity catecholamine-methyl-transferase (COMT) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in a sample of Turkish children. *Am. J. Med. Genet.*, 96, 2000, pp. 285-288.
 175. **Tahir, E., Yazgan, Y., Cirakoglu, B., Ozbay, F., Waldman, I., Asherson, P. J.:** Association and linkage of DRD4 and DRD5 with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in a sample of Turkish children. *Mol. Psychiatry*, 5, 2000, pp. 396-404.
 176. **Tang, G., Ren, D., Xin, R., Qian, Y., Wang, D., Jiang, S.:** Lack of association between the tryptophan hydroxylase gene A218C polymorphism and attention-deficit hyperactivity disorder in Chinese Han population. *Am. J. Med. Genet.*, 105, 2001, pp. 485-488.
 177. **Thapar, A., Holmes, J., Poulton, K., Harrington, R.:** Genetic basis of attention deficit and hyperactivity. *Br. J. Psychiatry*, 174, 1999, pp. 105-111.
 178. **Tiihonen, J., Hallikainen, T., Lachman, H., Saito, T., Volavka, J., Kauhanen, J., Salonen, J. T., Ryyanen, O. P., Koulou, M., Karvonen, M. K., Pohjalainen, T., Syvalahti, E., Hietala, J.:** Association between the functional variant of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and type 1 alcoholism. *Mol. Psychiatry*, 4, 1999, pp. 286-289.
 179. **Todd, R. D., Jong, Y. J., Lobos, E. A., Reich, W., Heath, A. C., Neuman, R. J.:** No association of the dopamine transporter gene 3' VNTR polymorphism with ADHD subtypes in a population sample of twins. *Am. J. Med. Genet.*, 105, 2001, pp. 745-748.
 180. **Todd, R. D., Neuman, R. J., Lobos, E. A., Jong, Y. J., Reich, W., Heath, A. C.:** Lack of association of dopamine D4 receptor gene polymorphisms with ADHD subtypes in a population sample of twins. *Am. J. Med. Genet.*, 105, 2001, pp. 432-438.
 181. **Trinh, J. V., Nehrenberg, D. L., Jacobsen, J. P., Caron, M. G., Wetsel, W. C.:** Differential psychostimulant-induced activation of neural circuits in dopamine transporter knockout and wild type mice. *Neuroscience*, 118, 2003, pp. 297-310.
 182. **Turic, D., Langley, K., Mills, S., Stephens, M., Lawson, D., Govan, C., Williams, N., Van Den Bree, M., Craddock, N., Kent, L., Owen, M., O'Donovan, M., Thapar, A.:** Follow-up of genetic linkage findings on chromosome 16p13: evidence of association of N-methyl-D aspartate glutamate receptor 2A gene polymorphism with ADHD. *Mol. Psychiatry*, 9, 2004, pp.169-173.
 183. **Turic, D., Langley, K., Williams, H., Norton, N., Williams, N. M., Moskvina, V., Van den Bree, M. B., Owen, M. J., Thapar, A., O'Donovan, M. C.:** A family based study implicates solute carrier family 1-member 3 (SLC1A3) gene in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatry*, 57, 2005, pp. 1461-1466.
 184. **Vandenbergh, D. J., Persico, A. M., Hawkins, A. L., Griffin, C. A., Li, X., Jabs, E. W., Uhl, G. R.:** Human dopamine transporter gene (DAT1) maps to chromosome 5p15.3 and displays a VNTR. *Genomics*, 14, 1992, pp.1104-1106.
 185. **Vandenbergh, D. J., Rodriguez, L. A., Miller, I. T., Uhl, G. R., Lachman, H. M.:** High-activity catechol-O-methyltransferase allele is more prevalent in polysubstance abusers. *Am. J. Med. Genet.*, 74, 1997, pp. 439-442.
 186. **van der Meulen, E. M., Bakker, S. C., Pauls, D. L., Oteman, N., Kruitwagen, C. L., Pearson, P. L., Sinke, R. J., Buitelaar, J. K.:** High sibling correlation on methylphenidate response but no association with DAT1-10R homozygosity in Dutch sibpairs with ADHD. *J. Child. Psychol. Psychiatry*, 46, 2005, pp. 1074-80.
 187. **Vieyra, G., Moraga, M., Henriquez, H., Aboitiz, F., Rothhammer, F.:** Distribution of DRD4 and DAT1 alleles from dopaminergic system in a mixed Chilean population. *Rev. Med. Chil.*, 131, 2003, pp. 135-143.
 188. **Viggiano, D., Vallone, D., Sadile, A.:** Dysfunctions in dopamine systems and ADHD: evidence from animals and modeling. *Neural. Plast.*, 11, 2004, pp. 97-114.
 189. **Viggiano, D., Vallone, D., Ruocco, L. A., Sadile, A. G.:** Behavioural, pharmacological, morpho-functional molecular studies reveal a hyperfunctioning mesocortical dopamine system in an animal model of attention deficit and hyperactivity disorder. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 27, 2003, pp. 683-689.
 190. **Waldman, I. D., Rowe, D. C., Abramowitz, A., Kozel, S. T., Mohr, J. H., Sherman, S. L., Cleveland, H. H., Sanders, M. L., Gard, J. M., Stever, C.:** Association and linkage of the dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder in children: heterogeneity owing to diagnostic subtype and severity. *Am. J. Hum. Genet.*, 63, 1998, pp. 1767-1776.

191. Wang, T., Franke, P., Neidt, H., Cichon, S., Knapp, M., Lichter, D., Maier, W., Propping, P., Notken, M. M.: Association study of the low-activity allele of catechol-O-methyltransferase and alcoholism using a family-based approach. *Mol. Psychiatry*, 6, 2001, pp. 109-111.
192. Wang, B., Wang, Y., Zhou, R., Li, J., Qian, Q., Yang, L., Guan, L., Faraone, S. V.: Possible association of the alpha-2A adrenergic receptor gene (ADRA2A) with symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.*, 141, 2006, pp. 130-134.
193. Warren, R. P., Singh, V. K., Averett, R. E., Odell, J. D., Maciulis, A., Burger, R. A., Daniels, W. W., Warren, W. L.: Immunogenetic studies in autism and related disorders. *Mol. Chem. Neuropathol.*, 28, 1996, pp. 77-81.
194. Wigg, K., Zai, G., Schachar, R., Tannock, R., Roberts, W., Malone, M., Kennedy, J. L., Barr, C. L.: Attention deficit hyperactivity disorder and the gene for dopamine Beta-hydroxylase. *Am. J. Psychiatry*, 159, 2002, pp. 1046-1048.
195. Winsberg, B. G., Comings, D. E.: Association of the dopamine transporter gene (DAT1) with poor methylphenidate response. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*, 38, 1999, pp. 1474-1477.
196. Xu, C., Schachar, R., Tannock, R., Roberts, W., Malone, M., Kennedy, J. L., Barr, C. L.: Linkage study of the alpha2A adrenergic receptor in attention-deficit hyperactivity disorder families. *Am. J. Med. Genet.*, 105, 2001, pp. 159-62
197. Xu, X., Knight, J., Brookes, K., Mill, J., Sham, P., Craig, I., Taylor, E., Asherson, P.: DNA pooling analysis of 21 norepinephrine transporter gene SNPs with attention deficit hyperactivity disorder: no evidence for association. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.*, 134, 2005, pp. 115-118.
198. Xu, X., Mill, J., Chen, C. K., Brookes, K., Taylor, E., Asherson, P.: Family-based association study of serotonin transporter gene polymorphisms in attention deficit hyperactivity disorder: no evidence for association in UK and Taiwanese samples. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.*, 139, 2005, pp. 11-13.
199. Zabetkin, A. J., Liebenauer, L. L., Fitzgerald, G. A., King, A. C., Minkunas, D. V., Herscovitch, P., Yamada, E. M., Cohen, R. M.: Brain metabolism in teenagers with attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*, 50, 1993, 333-340.
20. Zabetkin, A. J., Nordahl, T. E., Gross, M., King, A. C., Semple, W. E., Rumsey, J., Hamburger, S., Cohen, R. M. Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N. Engl. J. Med.*, 323, 1990, pp. 1361-1366.
201. Zhang, H. B., Wang, Y. F., Li, J., Wang, B., Yang, L.: Association of dopamine beta-hydroxylase polymorphism with attention deficit hyperactivity disorder in children Beijing Da Xue Xue Bao, 36, 2004, pp. 290-3.
202. Zhang, X. N., Ruan, L. M., Le, Y. P., Zhang, Y.: Association analysis between attention-deficit hyperactivity disorder and Val158Met polymorphism of catechol-O-methyltransferase gene *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 20, 2003, pp. 322-324.
203. Zoroglu, S. S., Erdal, M. E., Alasehirli, B., Erdal, N., Sivasli, E., Tutkun, H., Savas, H. A., Herken, H.: Significance of serotonin transporter gene 5-HTTLPR and variable number of tandem repeat polymorphism in attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology*, 45, 2002, pp. 176-181.

Dodáno redakci: 2. 5. 2006

Po skončení recenzního řízení: 10. 10. 2006

RNDr. Omar Šerý, Ph.D.

Laboratoř neurobiologie a molekulární psychiatrie

Ústav biochemie

Přírodovědecká fakulta MU

Kotlářská 2

611 37 Brno

e-mail: omarsery2sci.muni.cz

OZNÁMENÍ

XIII. mezinárodní konference Společnosti pro návykové nemoci ČLS JEP a 46. mezinárodní konference AT sekce Psychiatrické společnosti ČLS JEP

„ZÁVISLOST JAKO NEMOC“

Ve dnech 6. – 10. května 2007 se bude konat ve Vojenské zotavovně Měřín na břehu Slapské přehrady XIII. mezinárodní konference Společnosti pro návykové nemoci ČLS JEP a 46. mezinárodní konference AT sekce Psychiatrické společnosti ČLS JEP, kterou organizuje Společnost pro návykové nemoci ČLS J. E. Purkyně a AT sekce Psychiatrické společnosti ČLS J. E. Purkyně spolu se svými partnery. Konference je věnována problematice prevence, léčbě a výzkumu v oblasti závislostí a závislostního chování.

Konference navazuje na předchozí úspěšné ročníky konference, tento rok s podtitulem „Závislost jako nemoc“. Kromě příspěvků korespondujících s hlavním tématem konference je možné přihlásit i příspěvky s jinou tematikou z oblasti návykových nemocí, resp. drogové problematiky.

Konference je akreditována Asociací klinických psychologů ČR, Českou lékařskou společností J. E. Purkyně, Českou lékařskou komorou a Českou asociací sester.

Uzávěrka přihlášek je 15. března 2007 (přihlášky k aktivní účasti) a 30. dubna 2007 (přihlášky k pasivní účasti). Bližší informace o konferenci, včetně formuláře přihlášky, jsou k dispozici u PhDr. Matúše Šuchy, e-mail: konference@adiktologie.cz. Aktuální informace a možnost přihlášení na konferenci: www.adiktologie.cz.