

注意力不足過動症：從行為表現型到內在表現型 與基因型

商志雍 高淑芬

摘要：注意力不足過動症(attention-deficit/hyperactivity disorder, 簡稱 ADHD)是兒童青少年精神疾病中一個常見的臨床問題，對個人的學業、工作及人際關係等層面會產生極大的影響。目前分子基因與影像醫學的研究進展迅速，讓我們可以從行為表現型，深入到內在表現型與基因型的探索，以致更進一步了解 ADHD 的致病機轉。在神經心理學方面，目前研究顯示與 ADHD 最有關連性的障礙包括抑制功能、工作記憶、延遲嫌惡、視覺記憶、以及時間知覺。在神經生理學方面，包含大腦皮質、神經聯結、以及腦部電生理方面的異常。在神經影像學方面，ADHD 患者最常被報告異常的區域為前額葉、紋狀體以及小腦。動物研究顯示 ADHD 的症狀與單胺(monoaminergic)神經傳導系統異常有關，而最具代表性的 ADHD 動物模式則是 spontaneously hypertensive rats(SHR)。目前用來尋找 ADHD 致病基因的方法，包含相關性分析(association analysis)，全基因體掃描(genome-wide scan)，以及複製數變異(copy number variation, CNV)等。未來仍需要進一步的探索，並整合各個層面的研究結果，以期能全面了解 ADHD 的基因型、內在表現型與行為表現型之間的關係。

關鍵詞：注意力不足過動症，內在表現型，基因型，神經心理學，神經生理學，神經影像學
(台灣醫學 Formosan J Med 2011;15:375-83)

前言

「注意力不足過動症」(attention-deficit/hyperactivity disorder, 簡稱 ADHD)是兒童青少年精神疾病中的常見臨床問題，對個人的學業、工作及人際關係等層面會產生極大的影響。目前雖然造成 ADHD 的病因沒有最後定論，但由於分子基因與影像醫學的研究進展迅速，讓我們可以從行為表現型(behavioral phenotype)的研究，深入到內在表現型(endophenotype)與基因型(genotype)的探索，以致對於 ADHD 的致病機轉有更進一步了解。接續我們發表於台灣醫學 2010 年 14 卷 4 期 395-400 頁的論述，本文將從神經心理學、神經生理學、神經影像學、動物模式、以及基因等各個不同面向，來探討 ADHD 的致病原因以及病理生理機轉。

神經心理學

神經心理學是藉由神經心理測驗來評估人類的知覺、認知、與行為等腦部功能，而過去的神經心理學研究發現，ADHD 的行為問題是由於腦部功能異常所導致，其中前額葉與紋狀體迴路相關的神經心理功能是被研究最多的。目前研究顯示與 ADHD 最有關連性的神經心理功能障礙包括：抑制功能、工作記憶、延遲嫌惡、視覺記憶、以及時間知覺。

停止作業(stop task)與叫色作業(Stroop)是測量抑制功能常用的神經心理作業。停止作業是讓受試者先對某一刺激產生反應的連結，然後隨機出現停止的刺激。停止作業最主要是利用心理計量競爭模式(race model)，估計個案抑制對訊號反應需要的反應時間(signal suppression reaction time, SSRT)。

台大醫學院精神科暨台大醫院精神醫學部

通訊作者連絡處：高淑芬，台大醫院精神醫學部，台北市中山南路七號。E-mail:gaushufe@ntu.edu.tw。

SSRT 被認為是測量行為抑制功能最主要的心理指標，從許多研究的資料或是整合分析中，都顯示 ADHD 組在抑制時間上(SSRT)比正常組慢，因此從這個作業中，確實可以說明 ADHD 在行為抑制功能上有缺損。而功能性核磁共振(functional MRI, fMRI)的研究指出，這個作業最主要是由前額葉與其它腦區迴路負責，因此這類研究可以支持 ADHD 有行為抑制功能缺損。叫色作業(stroop test)除了測量抑制功能以外，也牽涉語言功能、注意力等其他功能，涉及的大腦部位包括 anterior cingulate gyrus, 頂葉下部(inferior parietal lobe), 視丘與語言有關的部位。因此在叫色作業表現的差異不能明確地歸類為抑制功能的障礙。

工作記憶除了將訊息短暫儲存，具有短期記憶的功能外，最主要是具有將訊息暫留並進一步處理的功用，ADHD 患者有明顯的工作記憶障礙。測量工作記憶的神經心理學測驗有多種，包括數字逆背、自控點選(self-ordered pointing, SOP)等作業。SOP 作業是請受試者看圖片，並點選之前沒有出現過的物品。這個作業所包含的心理歷程，除了工作記憶外，也包括抑制錯誤的反應與視覺空間能力。SOP 作業在大腦造影的研究指出與前額葉背側有明顯的關連性[1]。

雖然 ADHD 因衝動特質所形成的行為症狀，可以由前額葉執行功能異常的行為抑制理論所解釋，不過卻有另一些學者以延遲嫌惡為核心概念的理論，說明 ADHD 行為症狀僅是為適應環境而產生的功能行為。根據延遲嫌惡的理論，ADHD 三個行為症狀，注意力不足、過動與衝動皆是個體想要逃離與躲避時間延遲所產生的不適感，而出現的適應環境的功能性行為。在延遲滿足的作業中，ADHD 總是傾向選擇立即性且較小的獎賞，這類的行為通常被學者視為衝動行為，但對於 ADHD 而言，這樣的反應方式卻可減少 ADHD 受試者參與作業的時間，而減少了時間延遲的嫌惡感。但由於這樣的行為往往與情境要求的行為不符，而被稱為是注意力不集中或是過動。ADHD 患者在這樣異常的行為偏好的表現，也造成許多認知功能，如工作記憶、組織計畫等功能無法正常的發展與運作。

過去研究發現 ADHD 的個案有視覺記憶上的

障礙[2]，這些障礙包括空間辨識記憶(spatial recognition memory)、圖型辨識記憶(pattern recognition memory)、配合關聯學習(paired associates learning)、以及延遲樣本配對(delayed matching to sample)等功能，這些功能上的障礙會導致 ADHD 個案在日常生活功能與課業學習上的困難。我們使用 Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)為工具，發現 ADHD 患者及未發病的手足(unaffected siblings)在空間辨識記憶與延遲樣本配對等測驗上，都呈現明顯的障礙，證實某些視覺記憶障礙確實可以作為 ADHD 的內在表現型。未來我們將進一步結合基因研究，以找出造成內在表現型的相關基因。

時間知覺是評估一個人的主觀時間感(time sense)，而過去研究顯示 ADHD 個案在時間知覺方面有障礙，因此造成無法耐心等待的衝動症狀。當 ADHD 患者面對無法選擇的環境時(如課堂上的學習情境)，為了逃避時間延遲所帶來的不適感，個體只好創造或是注意一些與時間線索無關的活動，以轉變個體對於時間長度的知覺，因為當個體不再注意與時間訊息有關的外界刺激時，個體的時間感會縮短。根據過去對時間知覺研究，ADHD 患者在單測驗(single task)與雙測驗(dual task)均呈現明顯障礙[3]，其未發病的手足在時間知覺上也有障礙，因此時間知覺障礙亦可被視為 ADHD 的一種內在表現型。

神經生理學

最近的研究顯示 ADHD 的大腦皮質成熟較晚，因為一般兒童額葉大腦皮質的厚度大約在 7 到 8 歲左右會達到頂端(peak)，但 ADHD 的額葉皮質厚度大約要到 11 歲左右才達到頂端，而到了青少年時期，一般人的大腦皮質會開始變薄，但是 ADHD 患者若沒有接受治療，其大腦皮質變薄的速度會更快[4]，因此 ADHD 的患者在腦部生理學發展方面，確實有明顯的異常變化。

除了大腦皮質的異常之外，過去研究顯示 ADHD 的腦部神經聯結方面也可能有缺損，例如有學者發現，ADHD 的個案在右側半腦的前動作區(premotor)、內囊的前肢(anterior limb of internal

capsule)、和大腦腳(cerebral peduncle),以及左側半腦的小腦腳(cerebellar peduncle)、小腦(cerebellum)、和頂葉枕葉區(parieto-occipital area),均呈現神經聯結缺損的現象[5]。最近的研究顯示 ADHD 兩側腦部由額葉、紋狀體、頂葉、到小腦的神經網絡(fronto-striato-parieto-cerebellar networks)有功能性聯結缺損的現象[6]。台大 ADHD 研究團隊的初步研究結果也顯示 ADHD 兒童及成人患者在腦部神經聯結方面是有障礙的。

其他常被用來研究神經生理的工具的是腦電波(electroencephalography, EEG),大約有 30%到 60%的 ADHD 患者曾被報告有腦電波的異常,量化腦電波(quantitative electroencephalography, QEEG)研究發現,不論在休息狀態或進行認知活動時,ADHD 患者有過多的 theta 波,同時伴隨有 alpha 波與 beta 波的缺損[7]。

ADHD 患童之事件相關腦電位檢查為後頭部 P3 減低[8, 9]。有關選擇性視覺注意加工之研究,發現 ADHD 患童反應時間較快, P1 減低及 slow processing negativity 之消失[10];早期前頭部(N1、P1、P2)之潛伏期顯著延後[11];較高之 P2 波幅度[12]。他們在 auditory oddball paradigm 之(mismatch negativity, MMN)波幅度較低,由於 MMN 為對額葉有敏感性之腦活動指標,其較低波幅度可能與額葉執行功能缺損有關; ADHD 症狀嚴重度與 MMN 之潛伏期(latencies)有正相關,與 MMN 之波幅(amplitudes)有顯著負相關[13]。

綜合上述神經生理學研究結果, ADHD 在腦部皮質發育、神經聯結、以及電生理活動方面,都出現異常之變化,而這些生理變化也可以被當作 ADHD 的內在表現型,未來的研究可結合神經心理學與神經生理學兩方面的內在表現型,以便更完整並全面地探索 ADHD 的病理生理機轉。

神經影像學

關於 ADHD 的影像學研究發展,常見的研究方式可分為結構性及功能性影像學研究。結構性研究常以核磁共振(MRI)分析腦部體積、皮質厚度,而新的 diffusion tensor imaging (DTI)及 diffusion spectrum imaging (DSI)技術可以分析白質的神經

束連結。功能性研究常以正子造影(position emission tomography, PET)或功能性核磁共振(fMRI)分析腦部血液灌流的變化,以間接得知神經活動的狀態。

結構性研究一致地發現 ADHD 患者許多腦區的體積較正常人小,包括大腦的 dorsolateral prefrontal cortex [14]、orbital frontal cortex、caudate[14,15]、pallidum[16]、dorsal anterior cingulate cortex (dACC)[17]及 corpus callosum [17],以及小腦的 posterior inferior lobules 及 vermis[16]。DTI及DSI可以提供關於腦內神經纖維束的走向及完整性,能夠直接呈現腦部區域之間的結構上的連結,之前的研究發現在額葉、小腦、corticospinal tract、superior longitudinal fasciculus及 anterior corona radiata[18, 19]等區域, ADHD 的兒童及青少年患者的白質的完整性不同於正常人。

功能性研究中, fMRI 可以呈現腦部血氧濃度的狀態,可間接反應出神經活動的狀態,提供在不做任何測驗時的預設模式網絡(default-mode network)的造影(又稱為 resting-state fMRI),以及呈現做認知測驗時的腦部活動區域。同時活動的腦區即是在功能上相聯結的區域,而功能相聯結的腦區之間,應該有神經纖維束的連結,即上段提到的結構聯結[20]。預設模式網絡是指在休息的狀態下仍有持續的腦部活動,這個網絡包含了 precuneus/posterior cingulate cortex、medial prefrontal cortex 及 parietal cortex 等區域,而預設模式網絡在做測驗時活性會下降,若活性無法正常地下降,認知測驗則容易出錯。而不同的認知測驗,會引發不同腦區的活動,這些共同活動的腦區即是功能上相關的區域。之前的研究發現,不論是在預設模式網絡或是做認知測驗時, ADHD 患者的腦部活動在上述結構異常的部分(前額葉、dACC、parietal cortex、striatum、小腦)也發現和正常人有差異,但活性較高或較低的結果都有被報告,其中常被提出的異常為 fronto-striatal 及 fronto-cerebellar 功能性聯結[21]。

PET 也是大腦的功能性研究的重要工具,利用不同的放射性物質,可以提供腦部的葡萄糖代謝及腦部灌流的資訊,也可用於研究 dopamine 的代謝及 dopamine 相關的受器(dopamine transporter 及

dopamine D₂ receptor)[22]，因PET研究有放射線的問題，在倫理上不適合用於兒童及青少年的研究[23]，近年來分析腦部灌流時，已逐漸用fMRI取代PET[22]。

整合上述的研究結果，ADHD 患者最常被報告異常的區域為前額葉、dACC、紋狀體及小腦。dorsolateral 及 ventrolateral prefrontal cortex 均和許多執行功能相關，像是注意力、計畫、工作記憶等能力，而 ventrolateral prefrontal cortex 又和行為抑制相關[23]；dACC 屬於報償迴路(reward circuit)的一部分，其功能和注意力、行為抑制、覺察錯誤及動機相關；紋狀體被認為和執行功能及報償迴路均有相關；小腦開始被發現和認知功能相關，但其功能仍有待釐清。而 ADHD 患者最常被報告異常的神經纖維束為 fronto-striatal 迴路，但單一迴路並不能解釋 ADHD 患者的高異質性，仍有待更多研究去探討其他的神經纖維束在 ADHD 患者的變異。

動物模式

由於 ADHD 的診斷必須在行為表現型上出現注意力不足、過動、以及衝動等核心症狀，因此 ADHD 的動物模式(animal model)也應該要反應這三方面的症狀。整體而言，過去的動物研究顯示，ADHD 的症狀與單胺(monoaminergic)神經傳導系統的異常有關，其中經常被研究的是多巴胺和正腎上腺素系統異常的動物模式[24]，而最具代表性的 ADHD 動物模式則是 spontaneously hypertensive rats (SHR)。根據神經傳導物質的研究顯示，SHR 的腦部正腎上腺素系統(noradrenergic systems)出現很明顯的改變[25]，這可能與某些基因表現的異常有關[26]，而且 SHR 之前額葉的多巴胺濃度會下降，因此在腦部正腎上腺素與多巴胺濃度的不平衡下，SHR 會表現 ADHD 的核心症狀。除外在表現型之外，神經心理學測驗也顯示 SHR 有認知功能的缺損。例如與對照組相比，當延遲給予增強物時，SHR 較不容易產生新的學習反應[27]，並且 SHR 在空間記憶(spatial memory)的能力表現較弱，在聽覺刺激測驗中，SHR 顯示較少的驚嚇反應(startle response)，上述這些神經認知功能的異常，有助進一步了解 ADHD 的神經生理學變化。

雖然 SHR 在許多方面都顯示是一個非常有價值的 ADHD 動物模式，但過去也有研究指出，在其它方面 SHR 的表現並不能完全代表 ADHD，例如在某些專注力測驗中(five-choice serial reaction time test)，SHR 並未呈現較差的反應，而且在藥物反應的研究中，SHR 並未顯示對 methylphenidate 的行為測驗改善效果[28]，因此以 SHR 為動物模式研究 ADHD 時，也應當注意人類腦部生理病理變化的複雜性，並不能用單一的動物模式解釋。

除了老鼠以外，其它的動物模式也曾用於 ADHD 的研究中，例如暴露於多巴胺的神經毒素(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)的猴子，除了會出現注意力不足症狀，同時在神經心理學測驗方面顯示有注意力轉移(shifting attentional sets)以及時間知覺(time perception)的障礙[29]，因此被認為適合作為 ADHD 注意力不足亞型的動物模式。

基因

ADHD 屬於複雜的遺傳性疾病，也就是說 ADHD 可能和很多基因都有關聯性，這些個別的基因雖然不會直接導致疾病，但會增加或減少罹病的機會，而 ADHD 可能是這些基因與各種環境因子交互作用所產生的結果。目前有幾種遺傳學的方法來尋找 ADHD 的致病基因，例如相關性分析(association analysis)，全基因體掃描(genome-wide scan)，以及複製數變異(copy number variation, CNV)等。

目前的相關性分析的研究顯示的可能候選基因(candidate gene)種類非常多，集中在兩個主要的神經傳導系統：多巴胺(dopamine)系統，及正腎上腺素(norepinephrine)系統；其中 dopamine transporter (DAT)基因是最常被提到的 ADHD 候選基因，因為治療 ADHD 的中樞神經興奮劑是藉著阻斷 dopamine transporter 以達到效果。以 ADHD family trios 樣本進行 DAT 基因的相關性分析[30]，我們發現三個和國外報告相似的 haplotype blocks，單套體分析發現，單套體 haplotype block 2(rs27048, rs429699)與 ADHD 的注意力不足亞型及不專心症狀之間具有顯著的相關性。因此台灣本

土的研究證實了 DAT 基因與 ADHD 是有相關性的。

其他常被研究的候選基因是 DRD4、DRD5、DBH、5-HTT、HTR1B、和 SNAP-25，雖然 ADHD 是高遺傳性的疾病，但至今相關性研究並未找到確定的致病基因，綜合說來，各個候選基因的勝算比(odds ratio)都相當小，這可能和 ADHD 的致病性是由很多基因互相作用所形成有關，未來除了增加研究樣本數之外，將進一步探討基因與基因、基因與環境之間的交互作用。

另一個用來尋找 ADHD 致病基因的方法是全基因體掃描，這種作法的優點是不需要事先假設特定的候選基因，而是對於全部的基因體加以掃描，藉以更全面地搜尋 ADHD 的相關致病基因。過去全基因體掃描的研究並無發現任何基因達到統計上的意義[31,32]，而在量性分析(quantitative analysis)方面，CDH13(和細胞黏合相關)基因與 ADHD 的整體症狀總分之間有顯著相關性，另一個 GFOD1 基因與注意力不足分數有關[32]。

過去認為這些常見的精神疾病可能也是由常見的基因變異所造成的，但最近研究發現，這些常見的精神疾病可能也與某些少見的基因變異有關，因此除上述常見的候選基因相關性研究之外，ADHD 的致病基因需要針對少見的變異加以探索。例如最近已有文獻報告[33]，在染色體 16p13.11 有一段複製數變異與 ADHD 有非常顯著的相關性，所以未來對這些複製數變異的研究，將有助於我們更多了解 ADHD 的致病機轉。

藥物基因學與影像基因學

近年來由於研究工具的不斷進步，已經有愈來愈多的研究探討藥物、影像醫學與基因之間的關係，因而形成藥物基因學(pharmacogenetics)以及影像基因學(imaging genetics)等新興學門，藉此更深入探討 ADHD 的病理生理機轉。在藥物基因學方面，研究焦點集中在藥物反應與 DAT 基因型之間的關係，因為 DAT 基因所轉譯合成的蛋白質 dopamine transporter 正是 ADHD 治療藥物 methylphenidate 的作用位置，但過去研究卻顯示不一致的結果，例如有些研究發現，DAT 基因在

3'UTR 的位置若有 10-repeat allele，則個案會有較佳的藥物反應[34]。但也有研究顯示相反結果，即 10-repeat allele 反而與藥物反應有較差相關性[35]，其它研究則顯示 10-repeat allele 與藥物反應之間並無相關性[36]，而過去的結果之所以會有這樣的差異，可能與研究設計上的不同(前瞻性或回顧性研究)有關，另外像藥物劑量的使用方式以及結果測量(outcome measure)的工具，都有可能產生這些研究結果的差異。未來 ADHD 的藥物基因學研究除針對上述因素加以控制之外，也需要對不同的基因(如 DRD4、DRD5、DBH、5-HTT、HTR1B、NET)、不同藥物(如 atomoxetine)、以及基因與基因的交互作用等加以探討，這樣將更能了解基因型與 ADHD 的藥物反應之間的關係，這些研究結果將有助於個人化醫療(individualized medicine)的發展，未來可根據 ADHD 個案不同的基因型，來選擇最合適的藥物治療，以提升治療效果，並降低副作用的發生。

影像基因學方面，可以深入探索基因型對腦部結構以及功能所產生的影響，並了解 ADHD 由基因變異到神經系統異常的生理病理機轉。過去研究發現在 ADHD 患者以及其未發病的手足，若其 DAT 基因在 3'UTR 的位置有 10-repeat allele，則腦部影像顯示紋狀體的 dopamine transporter 活性較低[37]。功能性腦部影像研究發現，當操作神經心理測驗時，DAT 基因在 3'UTR 的位置上帶有 10-repeat allele 的 ADHD 患者，其大腦背測前扣帶皮質(dorsal anterior cingulate cortex)活性較低[38]。上述這些研究均顯示，ADHD 腦部功能的異常與基因型之間，具有非常密切的關聯性。

除 DAT 基因之外，也有研究針對 DRD4 基因作 ADHD 影像基因學的探討，例如有學者發現在這個基因第三個外顯子(exon III)上若是帶有 7-repeat allele 的個案，右側前額葉以及後頂葉的腦部皮質較薄[39]。另有研究指出，帶有此 7-repeat allele 的 ADHD 個案，其小腦皮質也顯著較薄[40]，這些研究結果都證實了 DRD4 基因確實會對 ADHD 的腦部產生明顯影響。

由於影像基因學是一門新的研究領域，到目前為止只有很少數專門針對 ADHD 的影像基因學相關研究，主要焦點也都集中在前面所提到的 DAT

與 DRD4 這兩個候選基因對腦部所產生的影響，且研究結果缺乏一致性[41]，因此未來需要更多的影像基因學研究針對不同的基因並控制相關因素，以發現這些基因型造成 ADHD 患者在腦部結構與異常功能方面的機制。

結 論

綜合上述的研究顯示，ADHD 是屬於遺傳疾病中的複雜疾病，意即 ADHD 並非單一致病基因所造成，而是許多相關基因共同作用所產生的神經發展疾病(neurodevelopmental disorder)，在腦部的神經結構與功能上呈現顯著異常，並表現在神經心理功能方面的缺損。整體來說，我們現在對於 ADHD 的致病機轉已經有較深入了解，但未來仍需要進一步的探索，並整合各個層面的研究結果，以期能更全面瞭解 ADHD 的基因型、內在表現型與行為表現型之間的關係。

聲 明

本研究，利益衝突：無。知情同意：無。受試者權益：無人體或動物實驗。

參 考 文 獻

1. Owen AM, Doyon J, Petrides M, et al: Planning and spatial working memory: a positron emission tomography study in humans. *Eur J Neurosci* 1996;8:353-64.
2. Rhodes SM, Coghill DR, Matthews K: Neuropsychological functioning in stimulant-naive boys with hyperkinetic disorder. *Psychol Med* 2005;35:1109-20.
3. Hwang SL, Gau SS, Hsu WY, et al: Deficits in interval timing measured by the dual-task paradigm among children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 2010;51:223-32.
4. Shaw P, Sharp WS, Morrison M, et al: Psychostimulant treatment and the developing cortex in attention deficit hyperactivity disorder.

5. Ashtari M, Kumra S, Bhaskar SL, et al: Attention-deficit/hyperactivity disorder: a preliminary diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry* 2005;57:448-55.
6. Rubia K, Halari R, Cubillo A, et al: Methylphenidate normalises activation and functional connectivity deficits in attention and motivation networks in medication-naive children with ADHD during a rewarded continuous performance task. *Neuropharmacology* 2009;57:640-52.
7. Clarke AR, Barry RJ, McCarthy R, et al: EEG analysis in attention-deficit/hyperactivity disorder: a comparative study of two subtypes. *Psychiatry Res* 1998;81:19-29.
8. Barry RJ, Johnstone SJ, Clarke AR: A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: II. Event-related potentials. *Clin Neurophysiol* 2003;114:184-98.
9. Lazzaro I, Gordon E, Whitmont S, et al: The modulation of late component event related potentials by pre-stimulus EEG theta activity in ADHD. *Int J Neurosci* 2001;107:247-64.
10. Perchet C, Revol O, Fournier P, et al: Attention shifts and anticipatory mechanisms in hyperactive children: an ERP study using the Posner paradigm. *Biol Psychiatry* 2001;50:44-57.
11. Karayanidis F, Robaey P, Bourassa M, et al: ERP differences in visual attention processing between attention-deficit hyperactivity disorder and control boys in the absence of performance differences. *Psychophysiology* 2000;37:319-33.
12. Oades RD, Dittmann-Balcar A, Schepker R, et al: Auditory event-related potentials (ERPs) and mismatch negativity (MMN) in healthy children and those with attention-deficit or tourette/tic symptoms. *Biol Psychol* 1996;43:163-85.
13. Sawada M, Negoro H, Iida J, et al: Pervasive developmental disorder with attention deficit

- hyperactivity disorder-like symptoms and mismatch negativity. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008;62:479-81.
14. Castellanos FX, Giedd JN, Berquin PC, et al: Quantitative brain magnetic resonance imaging in girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:289-95.
 15. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, et al: Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 2002;288:1740-8.
 16. Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, et al: Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:607-16.
 17. Seidman LJ, Valera EM, Makris N: Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57: 1263-1272.
 18. Hamilton LS, Levitt JG, O'Neill J, et al: Reduced white matter integrity in attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuroreport* 2008; 19:1705-8.
 19. Pavuluri MN, Yang S, Kamineni K, et al: Diffusion tensor imaging study of white matter fiber tracts in pediatric bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2009;65:586-93.
 20. van den Heuvel MP, Mandl RC, Kahn RS, et al: Functionally linked resting-state networks reflect the underlying structural connectivity architecture of the human brain. *Hum Brain Mapp* 2009;30:3127-41.
 21. Konrad K, Eickhoff SB: Is the ADHD brain wired differently? A review on structural and functional connectivity in attention deficit hyperactivity disorder. *Hum Brain Mapp* 2010;31:904-16.
 22. Zimmer L: Positron emission tomography neuroimaging for a better understanding of the biology of ADHD. *Neuropharmacology* 2009;57:601-7.
 23. Bush G: Attention-deficit/hyperactivity disorder and attention networks. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:278-300.
 24. Russell VA: Neurobiology of animal models of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Neurosci Methods* 2007;161:185-98.
 25. Russell VA: Increased AMPA receptor function in slices containing the prefrontal cortex of spontaneously hypertensive rats. *Metab Brain Dis* 2001;16:143-9.
 26. Reja V, Goodchild AK, Phillips JK, et al: Tyrosine hydroxylase gene expression in ventrolateral medulla oblongata of WKY and SHR: a quantitative real-time polymerase chain reaction study. *Auton Neurosci* 2002;98:79-84.
 27. Hand DJ, Fox AT, Reilly MP: Response acquisition with delayed reinforcement in a rodent model of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Behav Brain Res* 2006;175:337-42.
 28. van den Bergh FS, Bloemarts E, Chan JS, et al: Spontaneously hypertensive rats do not predict symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *Pharmacol Biochem Behav* 2006; 83:380-90.
 29. Decamp E, Schneider JS: Attention and executive function deficits in chronic low-dose MPTP-treated non-human primates. *Eur J Neurosci* 2004;20:1371-8.
 30. Shang CY, Gau SS, Liu CM, et al: Association between the dopamine transporter gene and the inattentive subtype of attention deficit hyperactivity disorder in Taiwan. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010.
 31. Lesch KP, Timmesfeld N, Renner TJ, et al: Molecular genetics of adult ADHD: converging evidence from genome-wide association and extended pedigree linkage studies. *J Neural Transm* 2008;115:1573-85.
 32. Neale BM, Lasky-Su J, Anney R, et al:

- Genome-wide association scan of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008;147B:1337-44.
33. Williams NM, Zaharieva I, Martin A, et al: Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis. *Lancet* 2010;376:1401-8.
 34. Stein MA, Waldman ID, Sarampote CS, et al: Dopamine transporter genotype and methylphenidate dose response in children with ADHD. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:1374-82.
 35. Winsberg BG, Comings DE: Association of the dopamine transporter gene (DAT1) with poor methylphenidate response. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:1474-7.
 36. Langley K, Turic D, Peirce TR, et al: No support for association between the dopamine transporter (DAT1) gene and ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;139B:7-10.
 37. Durston S, Fossella JA, Mulder MJ, et al: Dopamine transporter genotype conveys familial risk of attention-deficit/hyperactivity disorder through striatal activation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47:61-7.
 38. Brown AB, Biederman J, Valera EM, et al: Effect of dopamine transporter gene (SLC6A3) variation on dorsal anterior cingulate function in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010;153B:365-75.
 39. Shaw P, Gornick M, Lerch J, et al: Polymorphisms of the dopamine D4 receptor, clinical outcome, and cortical structure in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:921-31.
 40. Monuteaux MC, Seidman LJ, Faraone SV, et al: A preliminary study of dopamine D4 receptor genotype and structural brain alterations in adults with ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008;147B:1436-41.
 41. Durston S: Imaging genetics in ADHD. *Neuroimage* 2010;53:832-8.

Attention Deficit Hyperactivity Disorder: from Behavioral Phenotypes to Endophenotypes and Genotypes

Chi-Yung Shang, Susan Shur-Fen Gau

Abstract: Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a common childhood psychiatric disorder, and has significant influence on the academic performance, occupational function, and interpersonal relationship of individuals with this disorder. Because of the advancement in research on the molecular genetics and imaging medicine, we can explore the mechanisms underlying ADHD from behavioral phenotypes to endophenotypes and genotypes, which can enhance our understanding of the pathophysiology of ADHD. Researches on the neuropsychology have shown that impairments in response inhibition, working memory, delay aversion, visual memory, and time perception are associated with ADHD. In neurophysiology, previous studies have demonstrated abnormality in cerebral cortex, neural connectivity, and electrophysiology in the brain. The majority of neuroimaging studies have found abnormality in prefrontal lobe, striatum, and cerebellum. Researches on animal models have shown that behavioral symptoms of ADHD are related to dysfunction in monoaminergic neurotransmitter systems. Spontaneously hypertensive rats (SHR) are the representative animal model for ADHD. Several methods have been used to detect the risk genes of ADHD, including association analysis, genome-wide scan, and copy number variation (CNV). Future studies with multidisciplinary approach are needed to integrate the results from neuropsychology, neurophysiology, neuroimaging, animal models, and genetics, and thus we are able to obtain more comprehensive understanding of the relationship among genotypes, endophenotypes, and behavioral phenotypes for ADHD.

Key Words: ADHD, endophenotype, genotype, neuropsychology, neurophysiology, neuroimaging
(Full text in Chinese: Formosan J Med 2011;15:375-83)

Department of Psychiatry, National Taiwan University Hospital and College of Medicine, Taipei, Taiwan

Address correspondence to: Susan Shur-Fen Gau, Department of Psychiatry, National Taiwan University Hospital and College of Medicine, Taipei, Taiwan. E-mail: gaushufe@ntu.edu.tw