

Genome-Wide Assessment for Improving Recruitment Processes in Military Environments: A Systematic Review of Attention Performance-Related Disorders

Esmail Karami ^{1*}, Valiallah Vahdaninia ²

¹ Research Center for Exercise Physiology, Lifestyle Research Institute, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran
² AJA University of Command and Staff, Tehran, Iran

Received: 29 July 2024 Accepted: 6 December 2024

Abstract

Background and Aim: Nowadays, genetic science is extensively utilized in the recruitment processes of advanced organizations to employ individuals with higher efficiency. However, genetic assessments are highly expensive, and the most appropriate genes for evaluation must be identified before their application. This study aims to identify the most suitable genes for evaluating attention performance to improve the recruitment process in military forces.

Methods: The search process was conducted without restrictions on sample size, country, language, or study design, focusing on the exposure factor and outcome. A systematic search, without time limits until March 1, 2024, was conducted in the Scopus, PubMed, and Web of Science databases. Using the PEOS framework, the population was defined as individuals with attention disorders and healthy individuals, exposure as specific alleles in the *COMT*, *SLC6A3*, and *DRD4* genes, outcome as attention-related disorders, and study design as case-control studies.

Results: After a systematic search, 295 studies on the *COMT* gene, 181 studies on the *SLC6A3* gene, and 349 studies on the *DRD4* gene were obtained. After removing duplicate studies, 691 studies remained. Ultimately, after reviewing the existing studies, 19 studies on *COMT*, 25 studies on *SLC6A3*, and 24 studies on *DRD4* were considered for discussion in this study.

Conclusion: Examining the *SLC6A3* gene as part of the pre-recruitment assessment process in military organizations can be an effective approach to improving this process and facilitating the recruitment of more efficient individuals.

Keywords: Gene, Cognitive Performance, Attention, Military Organization Recruitment.

ارزیابی در سطح ژنوم برای بهبود فرآیند استخدام و به کارگیری افراد در محیط‌های نظامی: یک مرور نظام‌مند پیرامون اختلال مرتبط با عملکرد توجه

اسماعیل کرمی^{۱*}، ولی‌اله وحدانی‌نیا^۲

^۱ مرکز تحقیقات فیزیولوژی ورزش، پژوهشکده سبک زندگی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران

^۲ دانشگاه فرماندهی و ستاد آجا، تهران، ایران

چکیده

زمینه و هدف: امروزه علم ژنتیک به طور گسترده در فرآیند استخدام سازمان‌های پیشرفته مورد استفاده قرار می‌گیرد تا با دقت بیشتر، افرادی در سازمان به کار گرفته شوند که کارآمدتر هستند. با این حال، ارزیابی‌های ژنتیکی بسیار پر هزینه است و پیش از استفاده از آن‌ها باید مناسب‌ترین ژن‌ها جهت ارزیابی تعیین شوند. در این راستا، این مطالعه باهدف تعیین مناسب‌ترین ژن‌ها جهت ارزیابی عملکرد توجه، در راستای بهبود روند استخدام نیروهای نظامی انجام شده است.

روش‌ها: فرآیند جستجو بدون محدودیت در اندازه نمونه، کشور، زبان یا طرح مطالعه، با تمرکز بر عامل مواجهه و پیامد انجام شد. جستجوی نظام‌مند، بدون محدودیت زمانی تا ۱ مارس ۲۰۲۴، در پایگاه‌های داده PubMed، Scopus و Web of Science انجام شد. با استفاده از چارچوب PEOS، جمعیت به عنوان افراد مبتلا به اختلال توجه و الزاماً همراه با افراد سالم، مواجهه به عنوان آلل مشخص در ژن‌های *COMT*، *SLC6A3* و *DRD4*، نتیجه به عنوان اختلالات مرتبط با توجه و طراحی مطالعه به عنوان مطالعات شاهد-موردی، تعریف شد.

یافته‌ها: پس از جستجوی نظام‌مند، برای ژن *COMT*، ۲۹۵ مطالعه؛ برای ژن *SLC6A3*، ۱۸۱ مطالعه و برای ژن *DRD4*، ۳۴۹ مطالعه به دست آمد که پس از حذف مطالعات تکراری، در نهایت ۶۹۱ مطالعه باقی ماند. در نهایت پس از بررسی‌های انجام شده بر روی مطالعات موجود، ۱۹ مطالعه برای *COMT*، ۲۵ مطالعه برای *SLC6A3* و ۲۴ مطالعه برای *DRD4* برای بحث در این مطالعه در نظر گرفته شدند.

نتیجه‌گیری: بررسی ژن *SLC6A3*، به عنوان بخشی از روند ارزیابی‌های پیش از استخدام در سازمان نظامی، می‌تواند یک رویکرد مؤثر در بهبود این فرآیند باشد و استخدام افراد کارآمدتر را تسهیل کند.

کلیدواژه‌ها: ژن، عملکرد شناختی، توجه، استخدامی سازمان نظامی.

مقدمه

مناسب باشد، با این حال، سازمان‌ها اصرار بر آزمایشات ژنتیکی کارکنان ندارند، زیرا میزان سرمایه‌گذاری آن‌ها در روند استخدام کارمندان جدید به اندازه کافی بزرگ نیست که چنین هزینه‌ای را تضمین کند (۱۷). آن‌ها معتقدند که با توجه به گستره وسیع ژنوم انسان و تأثیرگذاری ژن‌های متعدد در یک ویژگی خاص، شاید بررسی‌های ژنتیکی، امری مقرون‌به‌صرفه نباشد (۱۸). در این راستا، به نظر می‌رسد که جهت کاهش هزینه‌ها و عملی شدن تست‌های ژنتیکی، لازم است که هر سازمان با توجه به نیازهای خود، تنها ژن‌هایی را مورد بررسی قرار دهد که برای آن‌ها از اهمیت بالایی برخوردار است (۱۹).

از طرفی دیگر، عملکرد شناختی، در بین نیروهای نظامی از اهمیت بالایی برخوردار است (۲۴). در محیط‌های نظامی، حفظ عملکرد شناختی علی‌رغم افزایش استرس و خستگی ضروری است و حتی اجرای مهارت‌های حرکتی نیازمند حداقل نیازهای شناختی است. در محیط‌های نظامی که در آن تصمیم‌گیری، محاسبات و مهارت‌های زبانی مورد نیاز است، عملکرد شناختی از اهمیت بسیار بالایی برخوردار است (۲۰). پرسنل نظامی اغلب عملیات‌های شناختی پیچیده‌ای را تحت شرایط منحصربه‌فرد استرس شدید انجام می‌دهند (۲۱). از مهمترین مؤلفه‌های مرتبط با عملکرد شناختی می‌توان به مؤلفه توجه اشاره کرد (۲۲). توجه در واقع فرآیندهای شناختی است که امکان انتخاب، تمرکز و پردازش پایدار اطلاعات را فراهم می‌کند (۲۳). اختلالات توجه، صرف نظر از شدت آن، بر سایر عملکردهای شناختی (مثلاً حافظه و یادگیری) تأثیر می‌گذارد و مهمتر از همه به طور بالقوه در اجرای فعالیت‌ها و مهارت‌های روزانه اختلال ایجاد می‌کند (۲۴).

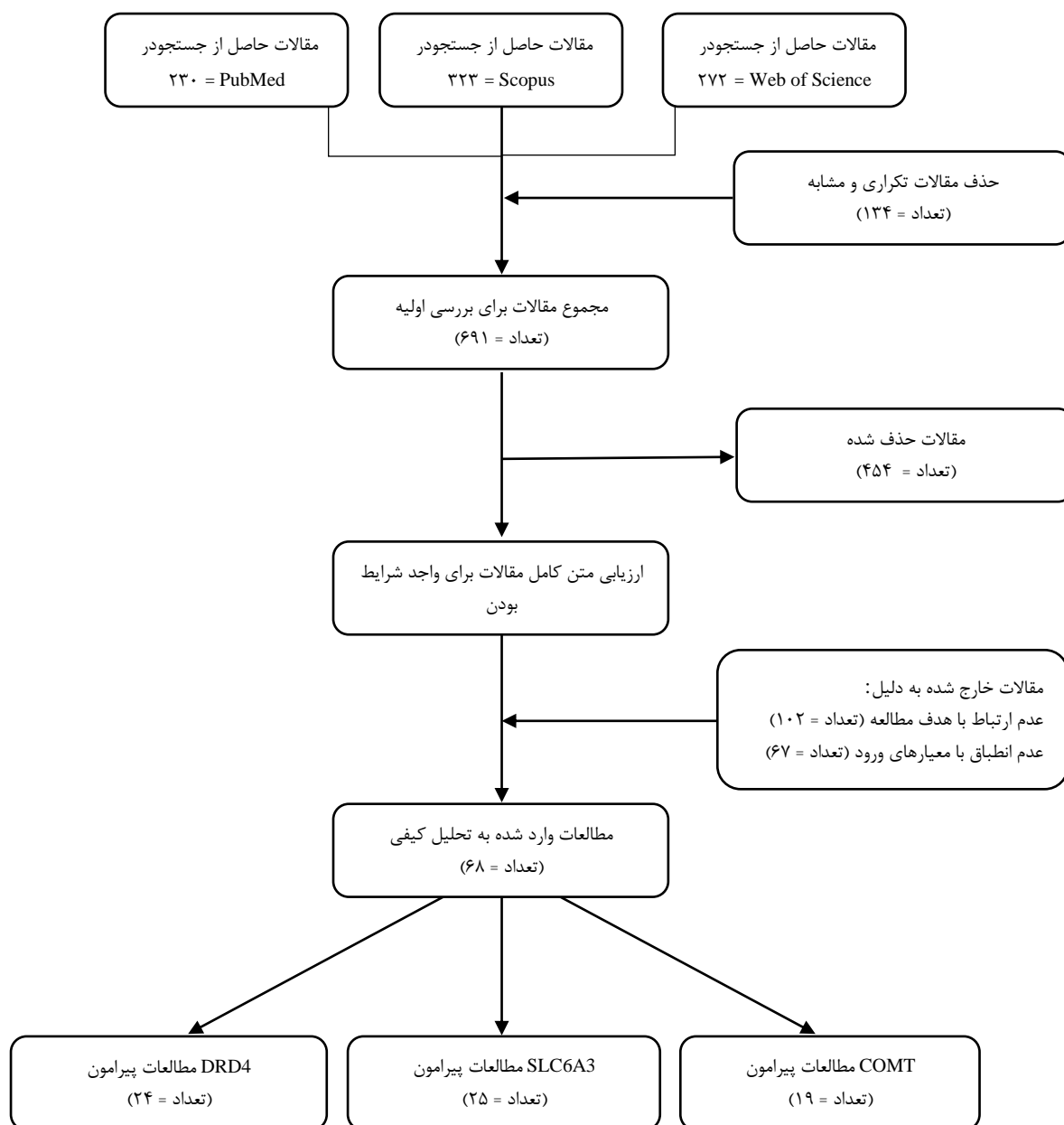
برای مثال، اختلال بیش فعالی نقص توجه (ADHD)، به عنوان یکی از رایج‌ترین اختلالات توجه، یک اختلال عصبی رشدی با شیوع تخمینی ۶ تا ۷ درصد در بین کودکان و نوجوانان و ۵ درصد در میان بزرگسالان در سراسر جهان است (۲۵). این اختلال با عوارض‌های همراه قابل توجهی مانند ناتوانی‌های یادگیری، افسردگی، اضطراب و سایر اختلالات عصبی همراه است (۲۶). تحقیقات نشان می‌دهد که افراد مبتلا به ADHD نتایج ضعیفی در عملکرد تحصیلی، شغلی و اجتماعی از خود نشان می‌دهند (۲۷). این اختلال، دلیل بخش قابل توجه‌ای از رد صلاحیت‌ها برای متقاضیان استخدام در ارتش آمریکا است. اهمیت این اختلال برای نیروهای ارتش می‌تواند تا حدی باشد که بر اساس آخرین به روزرسانی دستورالعمل‌های وزارت دفاع آمریکا در سال ۲۰۲۲، ADHD یکی از شرایط رد صلاحیت از ارتش به حساب می‌آید (۲۸). آنچه اهمیت بررسی ADHD در سطح ژنتیک را نشان می‌دهد، تشخیص آن است؛ در واقع تشخیص این اختلال بیشتر مبتنی بر خودگزارش‌دهی در ارزیابی‌ها است (۲۹،۳۰)؛ بنابراین به نظر می‌رسد که امکان آن وجود دارد تا افراد متقاضی از ارائه اطلاعات درست خودداری کنند، یا در اثر مداخلات روانشناسی و

در روند استخدام نیروهای نظامی، استفاده از روش‌های کارآمد و فراتر از معیارهای سنتی، می‌تواند در انتخاب افراد شایسته‌تر کمک کند و لازمه این امر، پذیرش استفاده از ابزار مدرن است (۱-۴). اگرچه معیارهای سنتی، بینش‌های ارزشمندی در مورد صلاحیت‌ها و قابلیت‌های یک فرد در لحظه حال را ارائه می‌دهند، با این حال هیچ تضمینی نمی‌دهند که این پتانسیل‌ها برای آینده نیز پایدار باشند (۵،۶). در کنار شاخص‌های سنتی، ارزیابی‌های ژنتیکی می‌تواند یک رویکرد کارآمد در فرآیند استخدام باشد (۷). ارزیابی ژنتیکی، می‌تواند سرمایه‌گذاری برای یک راهبرد استخدام آینده‌نگر باشد و برای پایدار بودن صلاحیت‌ها و قابلیت‌های افراد متقاضی برای آیند، تضمین مناسبی باشد (۸).

در واقع، این بررسی‌ها به ما کمک می‌کند تا افراد را از لحاظ ویژگی‌هایی که برای سازمان‌های نظامی از اهمیت بیشتری برخوردار است، به طور دقیق‌تری مورد بررسی قرار دهیم و تا حد زیادی اطمینان داشته باشیم که این ویژگی‌های برتر، پس از استخدام نیز پایدار خواهد بود و صرفاً ناشی از یک آمادگی لحظه‌ای نبوده است (۹). از این‌رو، اگرچه که عدم پوشش پرسنل نظامی در قانون عدم تبعیض اطلاعات ژنتیکی (GINA) یک نگرانی جدی را برای آن‌ها و خانواده‌هایشان به وجود آورده است (۱۰)؛ در سال‌های اخیر، استفاده و بررسی عوامل ژنتیکی، به عنوان یک روش جدید، جهت دسترسی به یک نیروی نظامی قوی‌تر در ارتش‌های دنیا رایج شده است و هر کشوری متناسب با نیاز خود و شرایط جامعه، تست‌های مختلفی را انجام می‌دهد (۱۱). برای مثال آزمایشات غربالگری ژنتیکی که به طور معمول توسط ارتش ایالات متحده در هنگام استخدام استفاده می‌شود، شامل مواردی مانند بررسی G6PD و SCT است؛ زیرا شیوع کمبود گلوکز-۶-فسفات دهیدروژناز و کم‌خونی داسی شکل در جمعیت آن‌ها بالاست و ارتش برای جلوگیری از استخدام افراد دارای چنین شرایطی، تست‌های مورد نظر را در سطح ژنوم انجام می‌دهد (۱۲،۱۳).

به طور کلی، یکی از حوزه‌های مورد علاقه در حال رشد، آزمایش ژنتیکی پیش‌بینی‌کننده (PGT) است که می‌تواند هم برای ارزیابی پزشکی و هم برای برنامه‌ریزی عملیاتی استفاده شود. PGT، احتمالاً نقش مهمی را در ارتش بازی می‌کند، هم از نظر آزمایش‌های پزشکی مرتبط برای پیش‌بینی خطر بیماری یا آسیب و هم آزمایش برای ویژگی‌های غیرپزشکی که ممکن است با عملکرد نظامی مرتبط باشد (۱۴). برای مثال، ارزیابی عملکرد جسمانی و شناختی در متقاضیان استخدامی، برای اطمینان از اینکه آن‌ها می‌توانند چالش‌های پیچیده را پشت سر بگذارند، به سرعت یاد بگیرند و به طور معناداری در سازمان کمک کنند، می‌تواند بسیار مهم باشد (۱۵،۱۶).

اگر چه مشخص است که استفاده از تست‌های ژنتیکی، همراه با سایر تست‌های سنتی، می‌تواند در امر استخدام افراد کارا تر



شکل-۱. فرایند جستجو و غربالگری مقالات وارد شده به مرور سیستماتیک (مجموع مقالات برای هر سه ژن)

روش‌ها

این مطالعه، بخشی از یک پژوهش گسترده پیرامون ارتباط ژن‌ها با مؤلفه‌های گوناگون بوده است که باتکیه بر اسناد موجود انجام گرفت. مطالعه حاضر از نوع مرور سیستماتیک و متآنالیز است که مطابق دستورالعمل PRISMA به منظور یافتن مقالات مرتبط انجام شد (۳۵).

استراتژی جستجو

برای شناسایی مطالعات مرتبط با اثر ژن بر اختلال در توجه، یعنی ADHD؛ فرآیند جستجو بدون محدودیت در اندازه نمونه، کشور، زبان یا طرح مطالعه و با تمرکز بر عامل مواجهه و پیامد انجام شد. جستجوی نظام‌مند، بدون محدودیت زمانی تا ۱ مارس ۲۰۲۴، در پایگاه‌های داده Web of Science و PubMed، Scopus

بهبودی موقت، در ارزیابی‌های اولیه به راحتی پذیرفته شوند، در حالی که از این اختلال رنج می‌برند.

با توجه به این شواهد ارائه شده و با توجه به آنکه ارتباط قوی بین ژنتیک و این اختلال توجه بارها گزارش شده است (۳۱)، ما بر آن شدید تا با مروری نظام‌مند بر مطالعات گذشته، به بررسی آن بپردازیم که کدام ژن بیشترین ارتباط را با این اختلال دارد (از بین پر استنادترین ژن‌ها شامل ژن کاتکول-O-متیل ترانسفراز (COMT)، ژن عضو ۳ خانواده حامل محلول ۶ (SLC6A3) و ژن گیرنده دوپامین D4 (DRD4) (۳۲-۳۴). نتایج این مطالعه می‌تواند یک گام بزرگ در راستای بهبود فرایند استخدام در سازمان نظامی باشد تا با استخدام افرادی کارآمدتر، نه تنها راندمان کاری را افزایش دهند بلکه از ایجاد هزینه اضافی برای این سازمان جلوگیری کنند.

(کمتر از ۶ ستاره)، ۲) خطر متوسط سوگیری (۶ ستاره) و ۳) خطر کم سوگیری (بین ۷ تا ۸ ستاره) در نظر گرفته می‌شود. این فرآیند توسط دو محقق به صورت مستقل صورت گرفت و در صورت وجود اختلاف، با فرد متخصص مشورت شد.

استخراج داده‌ها

داده‌های حیاتی به طور سیستماتیک با استفاده از یک چک لیست از پیش تنظیم شده استخراج و سپس در نرم‌افزار Excel ثبت شدند. این داده‌ها شامل مواردی مانند نام نویسنده، سال انتشار، کشور، نوع مطالعه، مشخصات شرکت کنندگان، مشخصات دقیق ژن‌ها مانند نوع چندشکلی و مکان، روش‌های ارزیابی و یافته‌های اصلی مطالعه بود. با در نظر گرفتن داده‌های استخراج شده از مطالعات وارد شده، به نظر می‌رسد که روش‌ها و پروتکل‌های مورد استفاده به طور گسترده‌ای متنوع هستند. از این رو امکان انجام متاآنالیز وجود نداشت. تجزیه و تحلیل توصیفی داده‌های استخراج شده از مطالعات بالینی مربوطه انجام شده است.

نتایج

نتایج جستجو و انتخاب مطالعه

شکل ۱ فرآیند جستجو و غربالگری مقالات را به طور کامل به تصویر می‌کشد. همانطور که در طراحی مطالعه مشخص است، جستجو و نظام‌مند در سه بخش مجزا انجام گرفت و برای ژن *COMT*، ۷۲ مطالعه از PubMed، ۱۳۴ مطالعه از Scopus و ۸۹ مطالعه از Web of Science به دست آمد که پس از حذف مطالعات تکراری، در نهایت ۲۴۶ مطالعه باقی ماند (جدول ۱). همچنین پس از جستجو و نظام‌مند، برای ژن *SLC6A3*، ۶۲ مطالعه از PubMed، ۶۷ مطالعه از Scopus و ۵۲ مطالعه از Web of Science به دست آمد که پس از حذف مطالعات تکراری، در نهایت ۱۵۳ مطالعه باقی ماند (جدول ۲) و برای ژن *DRD4*، ۹۶ مطالعه از PubMed، ۱۲۲ مطالعه از Scopus و ۱۳۱ مطالعه از Web of Science به دست آمد که پس از حذف مطالعات تکراری، در نهایت ۲۹۲ مطالعه باقی ماند (جدول ۳). در نهایت پس از بررسی‌های انجام شده بر روی مطالعات موجود، ۱۹ مطالعه برای *COMT*، ۲۵ مطالعه برای *SLC6A3* و ۲۴ مطالعه برای *DRD4* برای بحث در این مطالعه در نظر گرفته شدند (جدول ۴).

انجام شد. کلمات کلیدی به طور خاص در قسمت عنوان و چکیده قرار داده شدند. جدول ۱ تا ۳، یک نمای کلی از استراتژی جستجوی اعمال شده را نشان می‌دهند.

معیارهای ورود و خروج

معیارهای واجد شرایط بودن با استفاده از چارچوب PEOS ایجاد شد که در آن جمعیت به عنوان افراد مبتلا به ADHD همراه با افراد سالم (سایر بیماری‌ها و اختلالات در جستجو محدود شد)، مواجهه به عنوان آلل مشخص در ژن‌های *COMT*، *SLC6A3* و *DRD4*، نتیجه به عنوان اختلالات مرتبط با توجه و طراحی مطالعه به عنوان مطالعات شاهد-موردی، تعریف شد. در بررسی اسناد، مطالعاتی که تنها بر روی افراد بیمار انجام شده بودند، شاخص‌های مرتبط با عملکرد توجه را مورد ارزیابی قرار نداده بودند و یا بررسی اثرات دارویی در آن‌ها از اهداف اولیه بود، از مطالعه خارج شدند. معیارهای ورود شامل مطالعات منتشر شده با متون کامل موجود به زبان انگلیسی و انجام شده بر روی شرکت کنندگان انسانی بود.

انتخاب مطالعه

در ابتدا، اطلاعات اصلی از مطالعات شناسایی شده در پایگاه‌های داده، استخراج و به نرم‌افزار مدیریت داده Endnote وارد شد. به دنبال این، مقالات تکراری حذف شدند. متعاقباً عناوین و چکیده‌ها مورد بررسی قرار گرفتند. در مرحله بعد، متن کامل مقالات باقی‌مانده برای شناسایی مقالات قطعی بر اساس معیارهای ورود مورد ارزیابی قرار گرفت. رویکرد "گلوله برفی" نیز به کار گرفته شد، که شامل بررسی دستی منابع و استنادات مقالات موجود و مرورهای سیستماتیک با موضوعات مشابه است. مقالات به طور مشترک مورد بررسی قرار گرفتند تا هر گونه اختلاف بین داوران رسیدگی شود، و در صورت لزوم، با فردی ماهر در این زمینه برای بررسی بیشتر مشورت شد.

ارزیابی کیفیت

مقیاس ارزیابی کیفیت نیوکاسل-اتاوا (NOS) برای ارزیابی کیفیت مطالعات استفاده شد. این مقیاس که سه جنبه مهم نتیجه، قابل مقایسه بودن و انتخاب جمعیت را در نظر می‌گیرد، مطالعات را در سه گروه طبقه بندی می‌کند. برای مطالعات کوهورت و مورد شاهدی؛ ۱) خطر بالای سوگیری (کمتر از ۶ ستاره)، ۲) خطر متوسط سوگیری (بین ۶ تا ۷ ستاره) و ۳) خطر کم سوگیری (بین ۸ تا ۹ ستاره) و برای مطالعات مقطعی؛ ۱) خطر بالای سوگیری

جدول-۱. نتایج جستجوی پیشرفته برای بررسی ارتباط ژن *COMT* با عملکرد توجه

ژن	کلیدواژه	PubMed	Scopus	Web of Science
<i>COMT</i>	Attention keywords OR ADHD keywords AND Gene (<i>COMT</i>) Keywords AND NOT Related disease (like Schizophrenia) keywords	۷۲	۱۳۴	۸۹

جدول-۲. نتایج جستجوی پیشرفته برای بررسی ارتباط ژن *SLC6A3* با عملکرد توجه

ژن	کلیدواژه	PubMed	Scopus	Web of Science
<i>SLC6A3</i>	Attention keywords OR ADHD keywords AND Gene (<i>SLC6A3</i>) Keywords AND NOT Related disease (like Schizophrenia) keywords	۶۲	۶۷	۵۲

جدول-۳. نتایج جست‌وجوی پیشرفته برای بررسی ارتباط ژن *DRD4* با عملکرد توجیه

ژن	کلیدواژه	PubMed	Scopus	Web of Science
<i>DRD4</i>	<u>Attention</u> keywords OR <u>ADHD</u> keywords AND <u>Gene</u> (<i>DRD4</i>) Keywords AND NOT <u>Related disease</u> (like Schizophrenia) keywords	۹۶	۱۲۲	۱۳۱

جدول-۴. مطالعاتی که برای بحث در نظر گرفته شدند

ژن	مطالعات
<i>COMT</i>	(۳۶-۵۴)
<i>SLC6A3</i>	(۷۹-۵۵)
<i>DRD4</i>	(۱۰۲-۸۰، ۳۶)

DA درون سلولی را در نورون پیش سیناپسی تنظیم می‌کند و دینامیک مکانی و زمانی سیگنال DA را تعدیل می‌کند (۱۱۳). دوپامین، نوعی انتقال دهنده عصبی، یک عامل کلیدی در عملکرد سیستم عصبی مرکزی (CNS) است که بسیاری از فرآیندها از جمله پاداش، حرکت و شناخت را تنظیم می‌کند (۱۱۴).

در ژن *SLC6A3*، محل منطقه ترجمه نشده ۳'UTR-۳ شامل یک چندشکلی ۴۰ جفت باز VNTR است. بین ۳ تا ۱۱ نسخه از ۴۰ جفت باز VNTR در جمعیت‌های عادی شناسایی شده است (۱۱۵)، در حالی که آلل‌های ۱۰ تکرار (IOR) و ۹ تکرار (9R) رایج‌ترین هستند (۱۱۶). شواهد نشان می‌دهند که این پلی‌مورفیسم با چگالی DAT مرتبط است (۱۱۷، ۱۱۸). شواهد موجود، یک ارتباط بین پلی‌مورفیسم 3'UTR- در *SLC6A3* با اختلال توجه را نشان می‌دهند. Brown و همکاران (۵۵) در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۱ بر روی ۹۱ فرد بزرگسال، با هدف بررسی رابطه ژن DAT1 و ADHD بزرگسالان با شبکه‌های وظیفه مثبت و منفی انجام دادند، بیان کردند که آلل 9R در ناحیه 3'UTR-، با ADHD در بزرگسالان ارتباط دارد. در مطالعه Das و همکاران (۶۴) که با هدف بررسی انتقال ترجیحی آلل 9R از والدین و بروز ADHD، در جمعیتی متشکل از ۳۸۰ نفر، انجام شد، این گونه نتیجه‌گیری شد که آلل 9R با ADHD ارتباط دارد. این در حالی است که مطالعات، یک تعامل بین دو پلی‌مورفیسم VNTR در ناحیه 3'UTR- و آلل اینترون ۸ را نیز پیشنهاد کردند. Franke و همکاران (۵۷)، مطالعه‌ای با هدف بررسی تجزیه و تحلیل چند مرکزی ارتباط هاپلوتیپ VNTR در ژن *SLC6A3* با ADHD مداوم را انجام دادند. این مطالعه به طور گسترده و با یک رویکرد متاآنالیز، بر روی ۳۲۰۹ نفر انجام شد. نتایج نشان داد که علاوه بر پلی‌مورفیسم 9R/9R، هاپلوتیپ 9R/6R (آلل ۹ تکرار VNTR در ناحیه 3'UTR- به همراه آلل ۶ تکرار VNTR در اینترون ۸ ژن) نیز با بروز این اختلال توجه ارتباط دارد؛ این نتایج در مطالعات دیگری مانند مطالعه Franke و همکاران (۵۸) در سال ۲۰۰۸ و مطالعه Hoogman و همکاران (۶۰) در سال ۲۰۱۳ نیز مشاهده شد که همگی بیانگر اثر منفی آلل 9R ژن *SLC6A3*، بر این اختلال توجه هستند.

ارزیابی خطر سوگیری

بر اساس طرح مطالعه و نمرات تخصیص یافته مشخص شد برای مطالعات پیرامون *COMT*، ۱۶ مطالعه در گروه کم خطر (۳۶-۴۳، ۵۰-۴۵، ۵۴-۵۲)، ۳ مطالعه با خطر متوسط (۴۱، ۴۴، ۵۱)، برای مطالعات پیرامون *SLC6A3*، ۲۱ مطالعه در گروه کم خطر (۵۸-۵۵، ۶۰، ۶۱، ۶۳-۶۸، ۷۰-۷۳، ۷۵-۷۹)، ۳ مطالعه با خطر متوسط (۵۹، ۶۲، ۷۴) و ۱ مطالعه به عنوان پرخطر (۶۹) و برای مطالعات پیرامون *DRD4*، ۱۹ مطالعه در گروه کم خطر (۳۶، ۸۰-۹۲، ۹۸-۹۴، ۱۰۰-۱۰۲)، ۳ مطالعه با خطر متوسط (۸۱، ۸۵، ۸۸) و ۲ مطالعه به عنوان پرخطر (۹۳، ۹۹) از نظر سوگیری شناسایی شدند.

بحث

مطالعه حاضر یک مرور نظام‌مند بود که با هدف بررسی ارتباط بین نوع شایع اختلال در سطح عملکرد توجه (ADHD) و پر استنادترین ژن‌ها در این زمینه (*COMT*، *SLC6A3* و *DRD4*) انجام شد تا پس از تعیین مهم‌ترین ژن، احتمالاً بتوان از نتایج حاصل در روند استخدام استفاده کرد. رابطه احتمالی ژن‌های گوناگونی، به خاطر نقش‌های سلولی-مولکولی آن‌ها، با مؤلفه توجه، بارها مورد بررسی قرار گرفته است. توجه پایدار، توجه انتخابی، توجه متناوب و توجه تقسیم شده، چهار گروه یک تقسیم‌بندی کلی و اصلی از مؤلفه توجه هستند (۱۰۳). ما عملی، به نام ADHD، را مورد بررسی قرار دادیم که بر تمام این زیرمجموعه‌های مؤلفه توجه، اثرگذار است (۱۰۴-۱۰۸).

ژن عضو ۳ خانواده حامل محلول ۶ (*SLC6A3*) کد کننده ناقل دوپامین (*DAT1*) است. این ژن در کروموزوم 5p15.33 قرار دارد و از ۱۵ اگزون و ۱۴ اینترون تشکیل شده است (۱۰۹). در *SLC6A3*، کدون شروع در اگزون ۲ و کدون توقف در اگزون ۱۵ قرار دارد، به طوری که منطقه کدگذاری ۱۸۶۳ جفت باز آن با ۲۳ جفت باز اول اگزون ۱۵ با طول ۲ کیلوبایت به پایان می‌رسد (۱۱۰). مهم‌ترین تنظیم‌کننده دوپامین (DA)، انتقال‌دهنده DA (*DAT*) است (۱۱۱) زیرا سیگنال‌های DA را در سیناپس از طریق جذب مجدد آن به پایانه‌های پیش‌سیناپسی خاتمه می‌دهد (۱۱۲). بنابراین *DAT* غلظت DA خارج سلولی را در سیناپس و

این ژن بر مؤلفه توجه، جمعیت کودکان را در بر می‌گیرد (۳۶-۴۰) و شواهد کافی برای نتیجه‌گیری پیرامون اثر این ژن در بزرگسالان وجود نداشت.

ژن گیرنده دوپامین D4 (*DRD4*) در نزدیکی تلومر کروموزوم ۱۱ (11p15.5) قرار دارد. این ژن یک نوع گیرنده دوپامین (دارای ۳۸۷ اسید آمینه) (۱۳۴) را کد می‌کند (۱۳۵). گیرنده‌های دوپامین در بسیاری از فرآیندهای بیولوژیکی (عمدتاً عصبی)، از جمله کنترل حرکتی و همچنین تعدیل سیگنال‌های عصبی غدد درون ریز نقش دارند و بنابراین با بسیاری از عوامل روانی و عصبی مرتبط هستند. گیرنده *DRD4* بر عملکرد پس‌سیناپسی دوپامین تأثیر می‌گذارد و در بسیاری از فرآیندهای عصبی دخیل است (۱۳۶). در واقع این گیرنده یکی از پنج گیرنده شناخته شده جفت شده با پروتئین G است که دوپامین انتقال دهنده عصبی اولیه آن است (۱۳۴). ژن *DRD4* مقدار غیرمعمولی از پلی‌مورفیسم بیان شده را نشان می‌دهد. این شامل یک پلی‌مورفیسم ۴۸ جفت باز تعداد متغیر تکرار پشت سر هم (*VNTR*) در اگزون سوم است که بین ۲ تا ۱۱ بار تکرار می‌شود (۱۳۷). رایج‌ترین آن‌ها، نسخه‌های ۲ (*2R*)، ۴ (*4R*) و ۷ (*7R*) تکرار بودند. تصور می‌شود که تکرار ۴۸ جفت باز در سومین حلقه سیتوپلاسمی پروتئین گیرنده قرار دارد (۱۳۵). این پلی‌مورفیسم با تغییر در حساسیت این گیرنده‌ها همراه است (۱۳۸). مطالعات نشان دادند که پلی‌مورفیسم مذکور، به طور قابل توجه‌ای با *ADHD* در ارتباط است؛ به گونه‌ای که آلل *7R* در این پلی‌مورفیسم، به طور قابل توجه‌ای باعث افزایش خطر بروز این اختلال می‌شود (۳۶، ۸۰-۹۰)؛ با این حال با توجه به آنکه این ارتباط صرفاً در کودکان و جوانان بررسی شده و مطالعات پیرامون ارتباط آن با این اختلال در بزرگسالان بسیار محدود است؛ نتیجه‌گیری پیرامون اثر این ژن در بزرگسالان برای ما ممکن نبود.

محدودیت‌های پژوهش

مطالعه حاضر دارای چنین محدودیت بود. ما از داده‌های مطالعات دیگر جهت یافتن بهترین ژن‌ها برای ارزیابی ژنتیکی استفاده کردیم، این درحالی است که ارزیابی‌های ژنتیکی در دنیای نظامی چالش‌های جدی را به همراه دارد که باید مورد توجه قرار بگیرد؛ برای مثال، با توجه به عدم پوشش پرسنل نظامی در قانون *GINA* و نگرانی سربازان پیرامون سوءاستفاده از اطلاعات ژنتیکی آن‌ها، انجام این کار را بسیار دشوار می‌کند. از طرفی دیگر، علاوه بر ژنتیک، عوامل محیطی نیز در چگونگی بروز یک صفت تأثیرگذار هستند و انتشار اطلاعات ژنتیکی می‌تواند انگ علیه افرادی با مشخصات ژنتیکی خاص ایجاد کند و روحیه و اعتماد را در رده‌های نظامی تضعیف کند، درحالی ممکن است آن شخص از نظر سایر عوامل محیطی برای آن صفت خاص بسیار مستعد باشد و در بلند مدت عملکرد بهتری را از خود نشان دهد. همچنین هزینه بسیار بالای ارزیابی‌های ژنتیکی یک چالش جدی را در این مسیر به وجود می‌آورد و ارزیابی در جمعیت‌های گسترده را بسیار دشوار

شواهد نشان می‌دهند که تغییرات در فعالیت، چگالی، سطوح بیان و عملکرد *DAT*، تعیین کننده حیاتی غلظت سیناپسی، در دسترس بودن و همچنین عملکرد *DA* است (۱۱۹). *DA* نسبت سیگنال عصبی به نوز را تعدیل می‌کند تا منابع قشر پیش‌پیشانی را متمرکز کند و نقش مهمی در توجه بر ویژگی‌های محرک مربوطه دارد (۱۲۰). از طریق هموستاز *DA*، *DAT* عملکرد عصبی طبیعی را در مسیرهای دوپامینرژیک سیستم عصبی مرکزی حفظ می‌کند (۱۲۱). این در حالی است که مطالعات نشان دادند آلل *9R*، حتی در مقایسه با آلل *10R* که یکی از دلایل بروز اختلال توجه در کودکان به علت افزایش بیان ژن مربوطه است (۱۲۲)، با فعالیت *DAT* بالاتر در مغز مرتبط است (۱۱۸، ۱۱۷) و به نظر می‌رسد که با مهار شبکه‌های حالت پیش‌فرض، این اختلال توجه را ایجاد می‌کند (۵۵). در مجموع و با تکیه بر اسناد موجود، ما چنین نتیجه‌گیری می‌کنیم که برای ژن *SLC6A3*، در پلی‌مورفیسم *-3'UTR* احتمالاً حاملان آلل *9R* در مقایسه با سایرین، دارای ضعف قابل توجهی در سطح عملکرد توجه هستند.

ژن کاتکول -O- متیل ترانسفراز (*COMT*) در بازوی بلند کروموزوم ۲۲ در موقعیت 22q11 قرار دارد (۱۲۳) و دارای ۶ اگزون و ۲۸ کیلوباز است (۱۲۴). این ژن آنزیم *COMT* را کد می‌کند. دو ایزوفرم برای *COMT* (یک فرم متصل به غشاء و یک فرم محلول) در بدن انسان وجود دارد. شکل متصل به غشاء اهمیت ویژه‌ای برای علوم اعصاب انسان دارد در حالی که شکل محلول آن عمدتاً در کلیه و کبد مشاهده شده است (۱۲۵). این آنزیم در تخریب متابولیکی دوپامین سیناپسی و نوراپی‌نفرین نقش دارد (۱۲۶)؛ انتقال دهنده‌های عصبی که بر عملکرد شناختی انسان تأثیر می‌گذارند (۱۲۷). *COMT* این کار را با انتقال یک گروه متیل به این کاتکول‌آمین‌ها انجام می‌دهد (۱۲۳). علاوه بر این، این آنزیم می‌تواند به طور غیرمستقیم بر ۵-هیدروکسی تریپتامین مغز با توجه به تعاملات متقابل بین دوپامین و سروتونین تأثیر بگذارد (۱۲۸). در مجموع می‌توان اینطور گفت که نتیجه فعالیت *COMT*، کاهش بار این انتقال‌دهنده‌های عصبی است (۱۲۹). ژن *COMT* در کدون ۱۵۸ و در محل rs4680 حاوی پلی‌مورفیسم *Val158Met* است. یکی از پلی‌مورفیسم‌های مورد بررسی در علوم اعصاب انسانی است (۱۳۰). این پلی‌مورفیسم در اگزون ۴ و در نتیجه یک جایگزینی باز A با G صورت می‌گیرد. در نتیجه این پلی‌مورفیسم، *Val* به *Met* تغییر می‌کند (۱۳۱). تفاوت در فعالیت آنزیمی بین آلل *Val* و آلل *Met* را می‌توان با پایداری حرارتی بالاتر در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد در *Val* در مقایسه با حامل‌های آلل *Met* توضیح داد (۱۳۲). در نتیجه، می‌توان چنین گفت که این پلی‌مورفیسم، منجر به فعالیت متابولیکی پایین‌تر و پایداری کمتر آنزیم *COMT* می‌شود (۱۳۳). پیرامون ژن *COMT*، گذری بر مطالعات به ما نشان داد که به جز تعداد محدودی از مطالعات (۴۲، ۴۱)، اکثر مطالعات متمرکز بر اثر

بودن، اثرات مثبت و پیامدهای بد احتمالی آن آگاهی پیدا کرد.

می‌کند. با این حال، انجام ارزیابی ژنتیکی اگر با دستورالعمل مناسبی صورت بگیرد، قطعاً در بهبود روند استخدام مؤثر خواهد بود.

نکات بالینی کاربردی برای جوامع نظامی

- افزایش کارآمدی در فرآیند غربالگری و استخدام؛ بررسی ژنتیکی متقاضیان خدمت نظامی می‌تواند دقت و کارایی در فرآیند استخدام را افزایش دهد.
- کاهش هزینه‌ها و افزایش اثربخشی آموزش؛ با شناسایی نیروهای مستعد از نظر ژنتیکی، هزینه‌های مربوط به آموزش و تربیت نیروها کاهش می‌یابد. افرادی که از ابتدا دارای ویژگی‌های مطلوب هستند، نیاز کمتری به آموزش‌های طولانی مدت و پرهزینه دارند و سریع‌تر به مرحله بهره‌وری می‌رسند.
- بهبود سلامت و کاهش مصدومیت‌ها؛ ارزیابی ژنتیکی می‌تواند با شناسایی زودهنگام مشکلات بالقوه سلامتی به پیشگیری از بیماری‌های جسمانی کمک کند.
- با توجه به اینکه تشخیص اختلال ADHD، بیشتر مبتنی بر خودگزارش‌دهی در ارزیابی‌ها است؛ انجام ارزیابی ژنتیکی می‌تواند با غربالگری دقیق‌تر، یک گام بزرگ در راستای بهبود فرایند استخدام در سازمان نظامی باشد.

تشکر و قدردانی: ما بلییم صمیمانه قدردانی خود را از تمام

افرادی که در این مطالعه مشارکت داشتند ابراز کنیم. ما از نویسندگان مطالعاتی که در مرور نظام‌مند ما گنجانده شده‌اند به خاطر تحقیقات ارزشمندشان تشکر می‌کنیم.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ‌گونه تضاد

منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

1. Rushchenko J, Rushchenko I, Plakhova O. Mitigating hiring risks through pre-employment background screening: Methodology based on the personnel security approach. *Technium Social Sciences Journal*. 2020;9:577.
2. Moshe S, Shilo M, Yagev Y, Levy D, Slodownik D, Chodick G, et al. Comparison of three methods of pre-employment medical evaluations. *Occupational Medicine*. 2008;58(1):46-51. doi:10.1093/occmed/kqm131
3. Olinover M, Gidron M, Yarmolovsky J, Lipschits O, Geva R. Predicting leadership success in extreme organizations: A prospective study from pre-recruitment through leading in real-life. *Journal of Leadership & Organizational Studies*. 2023;30(1): 71-89. doi:10.1177/15480518221117886
4. Chen F, Arora H, Martinelli SM, Teeter E, Mayer D, Zvara DA, et al. The predictive value of pre-recruitment achievement on resident performance in anesthesiology. *Journal of Clinical Anesthesia*.

نتیجه‌گیری

بر اساس اسناد موجود، اگرچه اثرگذاری ژن‌های *DRD4* و *COMT* بر عملکرد توجه امری محرز به نظر می‌رسد، اما شواهد پیرامون اثر پلی‌مورفیسم این ژن‌ها بر مؤلفه مذکور در بزرگسالان بسیار محدود است و مطالعات در این زمینه بیشتر بر شرایط کودکان و نوجوانان تمرکز دارد. با این حال، شواهد موجود به ما نشان می‌دهد که احتمالاً یک رابطه قابل توجه بین پلی‌مورفیسم VNTR در ژن *SLC6A3* و عملکرد توجه در بزرگسالان وجود دارد؛ به گونه‌ای که احتمالاً حاملان آلل 9R دارای ضعف در سطح عملکرد توجه هستند. با این حال، بررسی‌های سلولی مولکولی بیشتر جهت دستیابی به مکانیسم دقیق، لازم به نظر می‌رسد. با توجه به شواهد موجود، ما پیشنهاد می‌کنیم که بررسی ژن *SLC6A3*، به عنوان بخشی از روند ارزیابی‌های پیش از استخدام در سازمان نظامی، می‌تواند یک رویکرد مؤثر در بهبود این فرایند باشد و استخدام افراد کارآمدتر را تسهیل کند. با این حال، انجام این کار نیازمند دستورالعمل با توجه دقیق به چالش‌ها و ابعاد گوناگون این مسئله است. برای مثال دستورالعمل باید شامل اخذ رضایت‌نامه آگاهانه باشد و حداقل در ابتدا از اجباری بودن این ارزیابی‌ها جلوگیری کند، باید در چارچوب قوانین سخت‌گیرانه‌ای تنظیم شود تا از هرگونه سوءاستفاده احتمالی جلوگیری کند، با توجه به هزینه بالا، باید به طور تدریجی و ابتدا در سطوح حیاتی‌تر مورد استفاده قرار گیرد، باید به طور دقیق زیر نظر متخصصین انجام پذیرد و همچنین در مهم‌ترین گام، باید پیش از آغاز به کارگیری، به طور محدود در ارگان‌های نظامی مورد بررسی قرار گیرد تا از قابل اجرا

2017;39:139-44. doi:10.1016/j.jclinane.2017.03.052

5. Steinberg N, Shenhar M, Witchalls J, Waddington G, Dar G, Paulman O, et al. Chronic Ankle Instability and Neuromuscular Performance in Prerecruitment Infantry Soldiers. *Journal of Athletic Training*. 2024;59(1):73-80. doi:10.4085/1062-6050-0564.22

6. Miles MR, Haider-Markel DP. Personality and genetic associations with military service. *Armed Forces & Society*. 2019;45(4):637-58. doi:10.1177/0095327X18765449

7. Beaver KM, Barnes JC, Schwartz JA, Boutwell BB. Enlisting in the military: The influential role of genetic factors. *Sage Open*. 2015;5(2):2158244015573352. doi:10.1177/2158244015573352

8. Parnell N, Rye K, Greenberg N. Health and well-being management in the military: a systematic review of genetic studies. *BMJ Military Health*. 2018;164(4):302-8. doi:10.1136/jramc-2017-000765

9. Mehlman MJ, Li TY. Ethical, legal, social, and policy issues in the use of genomic technology by the US Military. *Journal of Law and the Biosciences*. 2014;1(3):244-80. doi:10.1093/jlb/lisu021
10. Helm BM, Langley K, Spangler BB, Vergano SA. Military Health Care Dilemmas and Genetic Discrimination: A Family's Experience with Whole Exome Sequencing. *Narrative Inquiry in Bioethics*. 2015;5(2):179-86. doi:10.1353/nib.2015.0059
11. Schwartz PH. Ethics of Gene Therapy in the Military: Promise and Potential Problems. *Molecular Therapy*. 2020;28(4):987-8.
12. Thomas JE, Kang S, Wyatt CJ, Kim FS, Mangelsdorff AD, Weigel FK. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency is associated with cardiovascular disease in US military centers. *Texas Heart Institute Journal*. 2018;45(3):144-50.
13. De Castro M, Biesecker LG, Turner C, Brenner R, Witkop C, Mehlman M, et al. Genomic medicine in the military. *NPJ Genomic Medicine*. 2016;1(1):15008. doi:10.1038/npjgenmed.2015.8
14. Mehlman MJ, Parasidis E. Predictive genetic testing by the US military: legal and ethical issues. *Military Medicine*. 2021;186(7-8):726-32. doi:10.1093/milmed/usab011
15. Etemadi M, Shameli K, Hassan NA, Zakaria Z, Khairudin NB, Hara H. A review of the importance of physical fitness to company performance and productivity. *American Journal of Applied Sciences*. 2016;13(11):1104-18.
16. Shibaoka M, Masuda M, Iwasawa S, Ikezawa S, Eguchi H, Nakagome K. Relationship between objective cognitive functioning and work performance among Japanese workers. *Journal of Occupational Health*. 2023;65(1):e12385. doi:10.1002/1348-9585.12385
17. Godard B, Raeburn S, Pembrey M, Bobrow M, Farndon P, Aymé S. Genetic information and testing in insurance and employment: technical, social and ethical issues. *European Journal of Human Genetics*. 2003;11(2):S123-42. doi:10.1038/sj.ejhg.5201117
18. Goedvolk V, editor. *The Medical Examinations Act: practical experience from the Netherlands*. International Conference on Genetics and Private Life/Health Insurance, Paris; 1999.
19. Morgan S, Hurley J, Miller F, Giacomini M. Predictive genetic tests and health system costs. *Cmaj*. 2003;168(8):989-91.
20. Main LC, McLoughlin LT, Flanagan SD, Canino MC, Banks S. Monitoring cognitive function in the fatigued warfighter: A rapid review of cognitive biomarkers. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 2023;26:S54-63. doi:10.1016/j.jsams.2023.04.009
21. Sullivan-Kwantes W, Cramer M, Bouak F, Goodman L. Environmental Stress in Military Settings. In: Sookermany AM, editor. *Handbook of Military Sciences*. Cham: Springer International Publishing; 2020. pp. 1-27.
22. Kiely KM. Cognitive Function. In: Michalos AC, editor. *Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research*. Dordrecht: Springer Netherlands; 2014. pp. 974-8.
23. Cohen RA. Attention. In: Kreutzer JS, DeLuca J, Caplan B, editors. *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. New York, NY: Springer New York; 2011. pp. 282-92.
24. Allain H, Akwa Y, Lacomblez L, Lieury A, Bentué-Ferrer D. Impaired cognition and attention in adults: pharmacological management strategies. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2007;3(1):103-16.
25. Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics*. 2012;9(3):490-9. doi:10.1007/s13311-012-0135-8
26. Wu EQ, Hodgkins P, Ben-Hamadi R, Setyawan J, Xie J, Sikirica V, et al. Cost effectiveness of pharmacotherapies for attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic literature review. *CNS drugs*. 2012;26:581-600. doi:10.2165/11633900-00000000-0-00000
27. Shaw M, Hodgkins P, Caci H, Young S, Kahle J, Woods AG, et al. A systematic review and analysis of long-term outcomes in attention deficit hyperactivity disorder: effects of treatment and non-treatment. *BMC Medicine*. 2012;10:99. doi:10.1186/1741-7015-10-99
28. Schiffman B. Exploring the Military's Medical Standards in the Context of Low Recruitment Numbers. *J. Nat'l Sec. L. & Pol'y*. 2023;14:313.
29. Du Rietz E, Cheung CH, McLoughlin G, Brandeis D, Banaschewski T, Asherson P, et al. Self-report of ADHD shows limited agreement with objective markers of persistence and remittance. *Journal of Psychiatric Research*. 2016;82:91-9.
30. Abdelnour E, Jansen MO, Gold JA. ADHD diagnostic trends: increased recognition or overdiagnosis?. *Missouri Medicine*. 2022;119(5):467-73.
31. Grimm O, Kranz TM, Reif A. Genetics of ADHD: what should the clinician know?. *Current Psychiatry Reports*. 2020;22:18. doi:10.1007/s11920-020-1141-x
32. Thapar A, Stergiakouli E. An Overview on the Genetics of ADHD. *Xin li xue bao. Acta Psychologica Sinica*. 2008;40(10):1088-98. doi:10.3724/SP.J.1041.2008.01088
33. Balogh L, Pulay AJ, Réthelyi JM. Genetics in the ADHD clinic: how can genetic testing support the current clinical practice?. *Frontiers in Psychology*. 2022;13:751041.
34. Yadav SK, Bhat AA, Hashem S, Nisar S, Kamal M, Syed N, et al. Genetic variations influence brain changes in patients with attention-deficit hyperactivity disorder. *Translational Psychiatry*. 2021;11(1):349. doi:10.1038/s41398-021-01473-w
35. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj*. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71
36. Pekcanlar Akay A, Eresen Yazıcıoğlu Ç, Alşen Güney S, Özek Erkuran H, Kızıldağ S, Baykara B, et al. Allele frequencies of dopamine D4 receptor gene (DRD4) and Catechol-O-methyltransferase

- (COMT) Val158Met polymorphism are associated with methylphenidate response in adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder: a case control preliminary study. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*. 2018;28(2):177-84. doi:10.1080/24750573.2017.1418134
37. Jin J, Liu L, Gao Q, Chan RC, Li H, Chen Y, et al. The divergent impact of *COMT* Val158Met on executive function in children with and without attention-deficit/hyperactivity disorder. *Genes, Brain and Behavior*. 2016;15(2):271-9. doi:10.1111/gbb.12270
38. Nikolac Perkovic M, Kiive E, Nedic Erjavec G, Veidebaum T, Curkovic M, Dodig-Curkovic K, et al. The association between the catechol-O-methyltransferase Val108/158Met polymorphism and hyperactive-impulsive and inattentive symptoms in youth. *Psychopharmacology*. 2013;230:69-76. doi:10.1007/s00213-013-3138-1
39. Das M, Bhowmik AD, Bhaduri N, Sarkar K, Ghosh P, Sinha S, et al. Role of gene-gene/gene-environment interaction in the etiology of eastern Indian ADHD probands. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2011;35(2):577-87. doi:10.1016/j.pnpbp.2010.12.027
40. Kang P, Luo L, Peng X, Wang Y. Association of Val158Met polymorphism in *COMT* gene with attention-deficit hyperactive disorder: An updated meta-analysis. *Medicine*. 2020;99(48):e23400. doi:10.1097/MD.00000000000023400
41. Carpentier PJ, Vasquez AA, Hoogman M, Onnink M, Kan CC, Kooij JJ, et al. Shared and unique genetic contributions to attention deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders: a pilot study of six candidate genes. *European Neuropsychopharmacology*. 2013;23(6):448-57. doi:10.1016/j.euroneuro.2012.07.003
42. Halleland H, Lundervold AJ, Halmøy A, Haavik J, Johansson S. Association between catechol O-methyltransferase (*COMT*) haplotypes and severity of hyperactivity symptoms in adults. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2009;150(3):403-10. doi:10.1002/ajmg.b.30831
43. Qian Q, Wang Y, Zhou R, Li J, Wang B, Glatz S, et al. Family-based and case-control association studies of catechol-O-methyltransferase in attention deficit hyperactivity disorder suggest genetic sexual dimorphism. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2003;118(1):103-9. doi:10.1002/ajmg.b.10064
44. Zhang XN, Ruan LM, Le YP, Zhang Y. Association analysis between attention-deficit hyperactivity disorder and Val158Met polymorphism of catechol-O-methyltransferase gene. *Chinese Journal of Medical Genetics*. 2003;20(4):322-4.
45. Gao X. Association Analysis Between Catechol-o-methyltransferase (*COMT*) Gene and ADHD. *Chinese Journal of Clinical Psychology*. 2006;14(1):94.
46. Chen J, Lipska BK, Halim N, Ma QD, Matsumoto M, Melhem S, et al. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (*COMT*): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *The American Journal of Human Genetics*. 2004;75(5):807-21.
47. Kereszturi E, Tarnok Z, Bognar E, Lakatos K, Farkas L, Gadoros J, et al. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism is associated with methylphenidate response in ADHD children. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2008;147(8):1431-5. doi:10.1002/ajmg.b.30704
48. Song EY, Paik KC, Kim HW, Lim MH. Association between catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and attention-deficit hyperactivity disorder in Korean population. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2009;13(2):233-6. doi:10.1089/gtmb.2008.0110
49. Xiong ZG, Hu XW, Xu HQ, Wang F, Shi SH. Controlled study of polymorphism of catechol-O-methyltransferase gene on children with attention deficit hyperactivity disorder. *Zhongguo Er Tong Bao Jian Za Zhi*. 2011;3:222-3.
50. Nikolac Perković M, Nedić Erjavec G, Kocijan Hercigonja D, Hranilović D, Čurković M, Štefulj J, et al. Association between the polymorphisms of the selected genes encoding dopaminergic system with ADHD and autism. 2013.
51. Biehl SC, Gschwendtner KM, Guhn A, Müller LD, Reichert S, Heupel J, et al. Does adult ADHD interact with *COMT* val 158 met genotype to influence working memory performance?. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*. 2015;7:19-25. doi:10.1007/s12402-014-0148-8
52. Xiong Z, Yan J, Shi S. Val158Met polymorphisms of *COMT* gene and serum concentrations of catecholaminergic neurotransmitters of ADHD in Chinese children and adolescents. *Medicine*. 2021;100(49):e27867. doi:10.1097/MD.00000000000027867
53. Fageera W, Chaumette B, Fortier MÈ, Grizenko N, Labbe A, Sengupta SM, et al. Association between *COMT* methylation and response to treatment in children with ADHD. *Journal of Psychiatric Research*. 2021;135:86-93. doi:10.1016/j.jpsychires.2021.01.008
54. Ansari MA, Naqvi HA, Khidri FF, Rajput AH, Mahmood A, Waryah AM. Gene-gene and gene-environmental interaction of dopaminergic system genes in Pakistani children with attention deficit hyperactivity disorder. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2024;104045. doi:10.1016/j.sjbs.2024.104045
55. Brown AB, Biederman J, Valera E, Makris N, Doyle A, Whitfield-Gabrieli S, et al. Relationship of *DAT1* and adult ADHD to task-positive and task-negative working memory networks. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2011;193(1):7-16. doi:10.1016/j.pscychresns.2011.01.006
56. Barkley RA, Smith KM, Fischer M, Navia B. An examination of the behavioral and neuropsychological correlates of three ADHD candidate gene polymorphisms (*DRD4* 7+, *DBH* TaqI A2, and *DAT1* 40 bp VNTR) in hyperactive and normal

- children followed to adulthood. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2006;141(5):487-98. doi:10.1002/ajmg.b.30326
57. Franke B, Vasquez AA, Johansson S, Hoogman M, Romanos J, Boreatti-Hümmer A, et al. Multicenter analysis of the SLC6A3/DAT1 VNTR haplotype in persistent ADHD suggests differential involvement of the gene in childhood and persistent ADHD. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(3):656-64. doi:10.1038/npp.2009.170
58. Franke B, Hoogman M, Arias Vasquez A, Heister JG, Savelkoul PJ, Naber M, et al. Association of the dopamine transporter (*SLC6A3/DAT1*) gene 9–6 haplotype with adult ADHD. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2008;147(8):1576-9. doi:10.1002/ajmg.b.30861
59. Spencer TJ, Biederman J, Faraone SV, Madras BK, Bonab AA, Dougherty DD, et al. Functional genomics of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) risk alleles on dopamine transporter binding in ADHD and healthy control subjects. *Biological Psychiatry*. 2013;74(2):84-9. doi:10.1016/j.biopsych.2012.11.010
60. Hoogman M, Onnink M, Cools R, Aarts E, Kan C, Vasquez AA, et al. The dopamine transporter haplotype and reward-related striatal responses in adult ADHD. *European Neuropsychopharmacology*. 2013;23(6):469-78. doi:10.1016/j.euroneuro.2012.05.011
61. Franke B, Faraone SV, Asherson P, Buitelaar J, Bau CH, Ramos-Quiroga JA, et al. The genetics of attention deficit/hyperactivity disorder in adults, a review. *Molecular Psychiatry*. 2012;17(10):960-87. doi:10.1038/mp.2011.138
62. Banaschewski T, Becker K, Scherag S, Franke B, Coghill D. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2010;19:237-57. doi:10.1007/s00787-010-0090-z
63. Grünblatt E, Werling AM, Roth A, Romanos M, Walitza S. Association study and a systematic meta-analysis of the VNTR polymorphism in the 3'-UTR of dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Neural Transmission*. 2019;126:517-29. doi:10.1007/s00702-019-01998-x
64. Das M, Mukhopadhyay K. DAT1 3'-UTR 9R allele: Preferential transmission in Indian children with attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2007;144(6):826-9. doi:10.1002/ajmg.b.30513
65. Karama S, Grizenko N, Sonuga-Barke E, Doyle A, Biederman J, Mbekou V, et al. Dopamine transporter 3'UTR VNTR genotype is a marker of performance on executive function tasks in children with ADHD. *BMC Psychiatry*. 2008;8:45. doi:10.1186/1471-244X-8-45
66. Maher BS, Marazita ML, Ferrell RE, Vanyukov MM. Dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *Psychiatric Genetics*. 2002;12(4):207-15.
67. Galili-Weisstub E, Levy S, Frisch A, Gross-Tsur V, Michaelovsky E, Kosov A, et al. Dopamine transporter haplotype and attention-deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*. 2005;10(7):617-8. doi:10.1038/sj.mp.4001655
68. Niederhofer H, Menzel F, Göbel K, Hackenberg B, Richter R, Walter MH, et al. A preliminary report of the dopamine receptor D4 and the dopamine transporter 1 gene polymorphism and its association with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2008;4(4):701-5.
69. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Human Genetics*. 2009;126:51-90. doi:10.1007/s00439-009-0694-x
70. El-Tarras AE, Alsulaimani AA, Awad NS, Mitwaly N, Said MM, Sabry AM. Association study between the dopamine-related candidate gene polymorphisms and ADHD among Saudi Arabia population via PCR technique. *Molecular Biology Reports*. 2012;39:11081-6. doi:10.1007/s11033-012-2012-2
71. Bidwell LC, Willcutt EG, McQueen MB, DeFries JC, Olson RK, Smith SD, et al. A family based association study of DRD4, DAT1, and 5HTT and continuous traits of attention-deficit hyperactivity disorder. *Behavior Genetics*. 2011;41:165-74. doi:10.1007/s10519-010-9437-y
72. Shang CY, Gau SS. Association between the *DAT1* gene and spatial working memory in attention deficit hyperactivity disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2014;17(1):9-21. doi:10.1017/S1461145713000783
73. Fonseca DJ, Mateus HE, Gálvez JM, Forero DA, Talero-Gutierrez C, Velez-van-Meerbeke A. Lack of association of polymorphisms in six candidate genes in colombian adhd patients. *Annals of Neurosciences*. 2015;22(4):217-21. doi:10.5214/ans.0972.7531.220405
74. Onnink AM, Franke B, van Hulzen K, Zwiers MP, Mostert JC, Schene AH, et al. Enlarged striatal volume in adults with ADHD carrying the 9-6 haplotype of the dopamine transporter gene DAT1. *Journal of Neural Transmission*. 2016;123:905-15. doi:10.1007/s00702-016-1521-x
75. Wiguna T, Ismail RI, Winarsih NS, Kaligis F, Hapsari A, Budiyanti L, et al. Dopamine transporter gene polymorphism in children with ADHD: a pilot study in Indonesian samples. *Asian Journal of Psychiatry*. 2017;29:35-8. doi:10.1016/j.ajp.2017.03.041
76. Hong JH, Hwang IW, Lim MH, Kwon HJ, Jin HJ. Genetic associations between ADHD and dopaminergic genes (*DAT1* and *DRD4*) VNTRs in Korean children. *Genes & Genomics*. 2018;40:1309-17. doi:10.1007/s13258-018-0726-9
77. Safavi P, Farsani HS, Farrokhi E, Tehrani AM, Khoshdel N, Khoshdel A. Study of changes in rs2283265 polymorphisms in dopamine receptor d2 and rs27072 in dopamine transporter gene (*slc6a3*) in patients with attention-deficit hyperactivity

- disorder. *Iranian Journal of Child Neurology*. 2022;16(3):121-32. doi:10.22037/ijcn.v15i4.25340
78. Carpentieri V, Cugno S, Lockic K, Pascale E, Adriani W. *DAT1 5'-Un-Translated-Region Methylation Patterns as Bio-Markers of ADHD Psycho-Pathology: Contribution to Disease Prognosis and to Monitoring of a Successful Therapy*. *Biomedicines*. 2023;11(9):2546. doi:10.3390/biomedicines11092546
79. Seymari A, Naseh A, Rezaei S, Salehi Z, Kousha M. The Relationship between Gene SLC6A3 Variable Number of Tandem Repeat (VNTR) and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Iranian Journal of Psychiatry*. 2024;19(1):99-106. doi:10.18502/ijps.v19i1.14345
80. Auerbach JG, Benjamin J, Faroy M, Geller V, Ebstein R. DRD4 related to infant attention and information processing: a developmental link to ADHD?. *Psychiatric Genetics*. 2001;11(1):31-5.
81. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*. 2005;57(11):1313-23. doi:10.1016/j.biopsych.2004.11.024
82. Amiri S, Farhang S, Khaniani MS, Derakhshan SM, Zadfattah A, Bina ZM, et al. Analysis of Association Between the Effects of Methylphenidate and DRD4 Gene Polymorphisms in Patients with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of Comprehensive Pediatrics*. 2021;12(4):e109377.
83. Palaniyappan L, Batty MJ, Liddle PF, Liddle EB, Groom MJ, Hollis C, et al. Reduced prefrontal gyrification in carriers of the dopamine D4 receptor 7-repeat allele with attention deficit/hyperactivity disorder: a preliminary report. *Frontiers in Psychiatry*. 2019;10:235. doi:10.3389/fpsyt.2019.00235
84. Tovo-Rodrigues L, Rohde LA, Menezes AM, Polanczyk GV, Kieling C, Genro JP, et al. DRD4 rare variants in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): further evidence from a birth cohort study. *PLoS One*. 2013;8(12):e85164. doi:10.1371/journal.pone.0085164
85. Shaw P, Gornick M, Lerch J, Addington A, Seal J, Greenstein D, et al. Polymorphisms of the dopamine D4 receptor, clinical outcome, and cortical structure in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*. 2007;64(8):921-31. doi:10.1001/archpsyc.64.8.921
86. Grady DL, Chi HC, Ding YC, Smith M, Wang E, Schuck S, et al. High prevalence of rare dopamine receptor D4 alleles in children diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*. 2003;8(5):536-45. doi:10.1038/sj.mp.4001350
87. Faraone SV, Doyle AE, Mick E, Biederman J. Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D4 receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2001;158(7):1052-7. doi:10.1176/appi.ajp.158.7.1052
88. Roman T, Schmitz M, Polanczyk G, Eizirik M, Rohde LA, Hutz MH. Attention-deficit hyperactivity disorder: A study of association with both the dopamine transporter gene and the dopamine D4 receptor gene. *American journal of Medical Genetics*. 2001;105(5):471-8. doi:10.1002/ajmg.1408
89. Holmes J, Payton A, Barrett J, Harrington R, McGuffin P, Owen M, et al. Association of DRD4 in children with ADHD and comorbid conduct problems. *American Journal of Medical Genetics*. 2002;114(2):150-3. doi:10.1002/ajmg.10149
90. Li D, Sham PC, Owen MJ, He L. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Human Molecular Genetics*. 2006;15(14):2276-84. doi:10.1093/hmg/ddl152
91. Bhaduri N, Das M, Das AB, Mukhopadhyay K. Dopamine receptor D4 exon 3 variable number of tandem repeat polymorphism: distribution in eastern Indian population. *Indian Journal of Human Genetics*. 2007;13(2):54-8. doi:10.4103/0971-6866.34707
92. Sonuga-Barke EJ, Brookes KJ, Buitelaar J, Anney R, Bitsakou P, Baeyens D, et al. Intelligence in DSM-IV combined type attention-deficit/hyperactivity disorder is not predicted by either dopamine receptor/transporter genes or other previously identified risk alleles for attention-deficit/hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2008;147(3):316-9. doi:10.1002/ajmg.b.30596
93. Mill J, Caspi A, Williams BS, Craig I, Taylor A, Polo-Tomas M, et al. Prediction of heterogeneity in intelligence and adult prognosis by genetic polymorphisms in the dopamine system among children with attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence from 2 birth cohorts. *Archives of General Psychiatry*. 2006;63(4):462-9. doi:10.1001/archpsyc.63.4.462
94. Swanson JM, Sunohara GA, Kennedy JL, Regino R, Fineberg E, Wigal T, et al. Association of the dopamine receptor D4 (DRD4) gene with a refined phenotype of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a family-based approach. *Molecular Psychiatry*. 1998;3(1):38-41. doi:10.1038/sj.mp.4000354
95. Smalley SL, Bailey JN, Palmer CG, Cantwell DP, McGough JJ, Del'Homme MA, et al. Evidence that the dopamine D4 receptor is a susceptibility gene in attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*. 1998;3(5):427-30. doi:10.1038/sj.mp.4000457
96. Castellanos FX, Lau E, Tayebi N, Lee P, Long RE, Giedd JN, et al. Lack of an association between a dopamine-4 receptor polymorphism and attention-deficit/hyperactivity disorder: genetic and brain morphometric analyses. *Molecular Psychiatry*. 1998;3(5):431-4. doi:10.1038/sj.mp.4000430
97. Carrasco X, Rothhammer P, Moraga M, Henríquez H, Chakraborty R, Aboitiz F, et al. Genotypic interaction between DRD4 and DAT1 loci is a high risk factor for attention-deficit/hyperactivity disorder in Chilean families. *American*

- Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. 2006;141(1):51-4. doi:10.1002/ajmg.b.30259
98. Carrasco X, Rothhammer P, Moraga M, Henríquez H, Aboitiz F, Rothhammer F. Presence of DRD4/7R and DAT1/10R allele in Chilean family members with attention deficit hyperactivity disorder. *Revista Médica de Chile*. 2004;132(9):1047-52. doi:10.4067/s0034-98872004000900004
99. Arcos-Burgos M, Castellanos FX, Konecki D, Lopera F, Pineda D, Palacio JD, et al. Pedigree disequilibrium test (PDT) replicates association and linkage between DRD4 and ADHD in multigenerational and extended pedigrees from a genetic isolate. *Molecular Psychiatry*. 2004;9(3):252-9. doi:10.1038/sj.mp.4001396
100. Baum L, Lee CC, Ye R, Zhong Y, Hung SF, Tang CP, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder and dopamine receptor D4 (DRD4) exon 3 variable number of tandem repeats (VNTR) 2-repeat allele. *Annals of Human Genetics*. 2024. doi:10.1111/ahg.12560
101. Chen S, Qian A, Tao J, Zhou R, Fu C, Yang C, et al. Different effects of the DRD4 genotype on intrinsic brain network connectivity strength in drug-naïve children with ADHD and healthy controls. *Brain Imaging and Behavior*. 2022;16(1):464-75. doi:10.1007/s11682-021-00521-9
102. Bolat H, Ercan ES, Ünsel-Bolat G, Tahillioğlu A, Yazici KU, Bacanlı A, et al. *DRD4* genotyping may differentiate symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and sluggish cognitive tempo. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2020;42:630-7. doi:10.1590/1516-4446-2019-0630
103. Chung-Fat-Yim A, Calvo N, Grundy JG. The multifaceted nature of bilingualism and attention. *Frontiers in Psychology*. 2022;13:910382. doi:10.3389/fpsyg.2022.910382
104. Capelatto IV, Lima RF, Ciasca SM, Salgado-Azoni CA. Cognitive functions, self-esteem and self-concept of children with attention deficit and hyperactivity disorder. *Psicologia: reflexão e Crítica*. 2014;27(02):331-40. doi:10.1590/1678-7153.201427214
105. Tucha L, Fuermaier AB, Koerts J, Buggenthin R, Aschenbrenner S, Weisbrod M, et al. Sustained attention in adult ADHD: time-on-task effects of various measures of attention. *Journal of Neural Transmission*. 2017;124:39-53. doi:10.1007/s00702-015-1426-0
106. Fu T, Li B, Yin W, Huang S, Liu H, Song Y, et al. Sound localization and auditory selective attention in school-aged children with ADHD. *Frontiers in Neuroscience*. 2022;16:1051585. doi:10.3389/fnins.2022.1051585
107. Sroubek A, Kelly M, Li X. Inattentiveness in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroscience bulletin*. 2013;29:103-10. doi:10.1007/s12264-012-1295-6
108. Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*. 1997;121(1):65.
109. Vandenbergh DJ, Persico AM, Hawkins AL, Griffin CA, Li X, Jabs EW, et al. Human dopamine transporter gene (DAT1) maps to chromosome 5p15.3 and displays a VNTR. *Genomics*. 1992;14(4):1104-6. doi:10.1016/S0888-7543(05)80138-7
110. Reith ME, Kortagere S, Wiers CE, Sun H, Kurian MA, Galli A, et al. The dopamine transporter gene *SLC6A3*: multidisease risks. *Molecular Psychiatry*. 2022;27(2):1031-46. doi:10.1038/s41380-021-01341-5
111. Sesack SR, Hawrylak VA, Matus C, Guido MA, Levey AI. Dopamine axon varicosities in the prelimbic division of the rat prefrontal cortex exhibit sparse immunoreactivity for the dopamine transporter. *Journal of Neuroscience*. 1998;18(7):2697-708. doi:10.1523/JNEUROSCI.18-07-02697.1998
112. Lewis DA, Melchitzky DS, Sesack SR, Whitehead RE, Auh S, Sampson A. Dopamine transporter immunoreactivity in monkey cerebral cortex: regional, laminar, and ultrastructural localization. *Journal of Comparative Neurology*. 2001;432(1):119-36. doi:10.1002/cne.1092
113. Hersch SM, Yi H, Heilman CJ, Edwards RH, Levey AI. Subcellular localization and molecular topology of the dopamine transporter in the striatum and substantia nigra. *Journal of Comparative Neurology*. 1997;388(2):211-27. doi:10.1002/(SICI)1096-9861(19971117)388:2<211::AID-CNE3>3.0.CO;2-4
114. Channer B, Matt SM, Nickoloff-Bybel EA, Pappa V, Agarwal Y, Wickman J, et al. Dopamine, immunity, and disease. *Pharmacological Reviews*. 2023;75(1):62-158.
115. Uhl GR. Dopamine transporter: basic science and human variation of a key molecule for dopaminergic function, locomotion, and parkinsonism. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2003;18(S7):S71-80. doi:10.1002/mds.10578
116. Doucette-Stamm LA, Blakely DJ, Tian J, Mockus S, Mao JJ. Population genetic study of the human dopamine transporter gene (DAT1). *Genetic Epidemiology*. 1995;12(3):303-8. doi:10.1002/gepi.1370120307
117. Costa A, Riedel M, Müller U, Möller HJ, Ettinger U. Relationship between SLC6A3 genotype and striatal dopamine transporter availability: A meta-analysis of human single photon emission computed tomography studies. *Synapse*. 2011;65(10):998-1005. doi:10.1002/syn.20927
118. Faraone SV, Spencer TJ, Madras BK, Zhang-James Y, Biederman J. Functional effects of dopamine transporter gene genotypes on in vivo dopamine transporter functioning: a meta-analysis. *Molecular Psychiatry*. 2014;19(8):880-9. doi:10.1038/mp.2013.126
119. Shumay E, Fowler JS, Volkow ND. Genomic features of the human dopamine transporter gene and its potential epigenetic states: implications for phenotypic diversity. *PLoS One*. 2010;5(6):e11067. doi:10.1371/journal.pone.0011067
120. Bender S, Rellum T, Freitag C, Resch F,

- Rietschel M, Treutlein J, et al. Dopamine inactivation efficacy related to functional DAT1 and COMT variants influences motor response evaluation. *PLoS One*. 2012;7(5):e37814. doi:10.1371/journal.pone.0037814
121. McHugh PC, Buckley DA. The structure and function of the dopamine transporter and its role in CNS diseases. *Vitamins & Hormones*. 2015;98:339-69. doi:10.1016/bs.vh.2014.12.009
122. Cómbita LM, Voelker P, Abundis-Gutiérrez A, Pozuelos JP, Rueda MR. Influence of the SLC6A3-DAT1 gene on multifaceted measures of self-regulation in preschool children. *Frontiers in Psychology*. 2017;8:26. doi:10.3389/fpsyg.2017.00026
123. Shifman S, Bronstein M, Sternfeld M, Pisanté-Shalom A, Lev-Lehman E, Weizman A, et al. A highly significant association between a COMT haplotype and schizophrenia. *The American Journal of Human Genetics*. 2002;71(6):1296-302.
124. Grossman MH, Emanuel BS, Budarf ML. Chromosomal mapping of the human catechol-O-methyltransferase gene to 22q11. 1→ q11. 2. *Genomics*. 1992;12(4):822-5. doi:10.1016/0888-7543(92)90316-K
125. Tenhunen J, Salminen M, Lundström K, Kiviluoto T, Savolainen R, Ulmanen I. Genomic organization of the human catechol O-methyltransferase gene and its expression from two distinct promoters. *European Journal of Biochemistry*. 1994;223(3):1049-59. doi:10.1111/j.1432-1033.1994.tb19083.x
126. Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics and Genomics*. 1996;6(3):243-50.
127. Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, et al. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98(12):6917-22. doi:10.1073/pnas.111134598
128. Serretti A, Gibiino S, Olgiati P. Pharmacogenetics of antidepressants and mood stabilizers. *Handbook of Clinical Neurology*. 2012;106:715-44.
129. Brotchie J, Bezard E, Jenner P. *Pathophysiology, pharmacology and biochemistry of dyskinesia*: Academic Press; 2011.
130. Malik S, Walker SA, Malik S, Namerow L. *Pharmacogenomics in the Treatment of Child and Adolescent Psychiatric Disorders. Understanding Uniqueness and Diversity in Child and Adolescent Mental Health*: Elsevier; 2018. pp. 239-61. doi:10.1016/B978-0-12-815310-9.00010-1
131. Lin CC, Huang TL. *Epigenetic biomarkers in neuropsychiatric disorders. Neuropsychiatric Disorders and Epigenetics*: Elsevier; 2017. pp. 35-66.
132. Montag C, Jurkiewicz M, Reuter M. The role of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene in personality and related psychopathological disorders. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*. 2012;11(3):236-50. doi:10.2174/187152712800672382
133. Bakker PR, Van Harten PN, Van Os J. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and polymorphic variations in COMT, DRD2, CYP1A2 and MnSOD genes: a meta-analysis of pharmacogenetic interactions. *Molecular Psychiatry*. 2008;13(5):544-56. doi:10.1038/sj.mp.4002142
134. Peroutka SJ. *Genetic Disorders of the Autonomic Nervous System. Molecular Neurology*: Elsevier; 2007. pp. 321-32.
135. Tol HH, Wu CM, Guan HC, Ohara K, Bunzow JR, Civelli O, et al. Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population. *Nature*. 1992;358(6382):149-52. doi:10.1038/358149a0
136. Ptáček R, Kuželová H, Stefano GB. Dopamine D4 receptor gene DRD4 and its association with psychiatric disorders. *Medical Science Monitor*. 2011;17(9):RA215-20. doi:10.12659/MSM.881925
137. Neve K, Sibley DR. D4 Dopamine Receptor. In: Enna SJ, Bylund DB, editors. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*. New York: Elsevier; 2007. pp. 1-12.
138. Ding YC, Chi HC, Grady DL, Morishima A, Kidd JR, Kidd KK, et al. Evidence of positive selection acting at the human dopamine receptor D4 gene locus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002;99(1):309-14. doi:10.1073/pnas.012464099