

# DİKKAT EKSİKLİĞİ HIPERAKTİVİTE BOZUKLUĞUNUN ETİYOLOJİSİNDE GENETİK ETKENLER

Eyüp Sabri Ercan\* Atilla Turgay\*\*

## ÖZET

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) oldukça sık görülen bir psikiyatrik bozukluktur. Tedavi edilmezse birçok sosyal ve psikiyatrik soruna yol açan DEHB'nin etiolojisinin belirlenmesi uzun yıllardan beri çocuk psikiyatristinin gündeminde yer almıştır. Bugüne kadar yapılmış olan çok sayıda araştırmanın sonucunda DEHB'nin oluşum nedeni tam olarak saptanamamış olmasına karşın kalıtımın DEHB'nin etiolojisindeki en önemli etken olduğu belirlenmiştir. Bu yazıda DEHB'de kalıtımın rolünün belirlenmesine yönelik aile, evlat edinme, ikiz, segregasyon analizi çalışmaları ve DEHB ile özgül genetik bozuklukların ilişkilerini araştıran çalışmalara yer verilecektir.

**Anahtar Sözcükler:** Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, etiyoloji, genetik.

## SUMMARY

### GENETIC ETIOLOGY OF ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a frequently diagnosed psychiatric disorder. The etiology of ADHD has been on the agenda of the child psychiatry. ADHD may lead to many social and psychiatric problems if not treated. Although the causes of ADHD has not been specified clearly, yet, the findings of many related studies suggest that heredity plays a crucial role in etiology of the disorder. The present review focuses on the family, adoption, twin and segregation analyses studies that aim to specify the role of heredity on ADHD and the studies that investigate the relation between ADHD and specific genetic disorders.

**Key words:** Attention deficit hyperactivity disorder, etiology, genetic.

## GİRİŞ

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik belirtileriyle giden bir bozukluktur. Bugüne kadar yapılmış olan çalışmalarda hastalığın sıklığı konusunda görüş birliğine varılmamış olmasına karşın, okul çağındaki çocuk ve ergenlerde ortalama %3-5 arasında görüldüğü bildirilmektedir (Amerikan Psikiyatri Birliği 1994). DEHB belirtileri geçmişteki inanışların aksine olguların büyük bir bölümünde ergenlik ve erişkinlik döneminde sonlanmamaktadır. Olguların yaklaşık %40'ının erişkin dönemde DEHB belirtilerini göstermeye devam ettiği, %30'unun ise DEHB belirtilerine ek olarak alkolizm, madde kötüye kullanımı ve antisosyal kişilik bozukluğu gibi psikopatolojileri geliştirdikleri görülmektedir (Cantwell 1996). DEHB tedavi edilmediğinde doğal gidişi oldukça kötü olan bir bozukluk olmasına karşın, uygun teda-

vi yaklaşımlarıyla çok iyi sonuçlar elde edilebilmektedir. DEHB'nin etiolojisinin aydınlatılması tedavisi ve önleyici çalışmalar için son derece yararlı olacaktır.

## Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun Genetik Etiyolojisi

DEHB etiolojisinde genetik özelliklerin çok önemli bir rolü olduğu kesinlik kazanmış olmasına karşın bu genetik geçişin nasıl gerçekleştiği henüz belirlenmemiştir (Castellanos ve Rapaport 1992). DEHB etiolojisinde genetik etmelerin ve psikososyal yaşantıların rolünü araştırmak için aile, ikiz, evlat edinme ve segregasyon analizi çalışmaları yapılmıştır. Bu bölümün başında kısaca bu çalışmaların özellikleri hakkında bilgi verilmeye çalışılacaktır. Daha sonra her bir yöntemle ilgili çalışmalar gözetilirdikten sonra DEHB etiolojisinde genetik etmenlerin rolü özetlenecektir.

\*Uzm. Dr., Ege Üniv. Tıp Fak. Çocuk Psikiyatristi Anabilim Dalı, İzmir.

\*\* Prof. Dr., Scarborough Genel Hastanesi Çocuk Psikiyatristi ve Ruh Sağlığı Bilim Dalı, Toronto-Kanada

### Ailesel Yüklülük, Evlat Edinme ve İkiz Çalışmalarının Genel Özellikleri

Eğer bir bozukluğun ortaya çıkmasında katılımın rolü bulunuyorsa, probandin biyolojik akrabalarında bu bozukluğun toplumdan daha sık görülmesi gerekir. Ayrıca kalıtsal bir bozukluğu taşıyan probandin birinci derece akrabalarında bu hastalığın görülme olasılığının ikinci ve üçüncü derece akrabalarından daha yüksek olması beklenir. Yani daha yakın akrabalarda kalıtsal bir bozukluğun görülme olasılığı daha yüksektir. Ailesel yüklülük çalışmaları temel olarak bu varsayımlara dayanmaktadır. Ailesel yüklülük çalışmalarına yöneltilen en önemli eleştiri, bu yöntemle çevresel etmenlerin etiyolojideki rolünün dışlanmasıdır.

Evlat edinme çalışmaları, ailesel yüklülük çalışmalarının yetersiz olduğu çevresel-genetik etkenleri ayırtmak amacıyla yapılmaktadır. Evlat edinme çalışmalarının temel hareket noktası "bir bozuklukta genetik etmenlerin rolü daha fazlaysa bozukluk biyolojik akrabalarda, çevresel etmenlerin rolü daha fazlaysa evlat edinen ailede daha fazla görülür" varsayımına dayanmaktadır.

Çocukluk çağı psikiyatrik bozukluklarının etiyolojisinde genetik etmenlerin rolünü belirlemede ikiz çalışmaları önemli katkılar sağlamaktadır. İkiz çalışmalarının kuramsal temeli göreceli olarak kolaydır. Tek yumurta (TY) ikizleri, tek yumurtadan oluşup aynı genleri taşıırken; çift yumurta (ÇY) ikizleri, iki ayrı yumurtadan oluşup genlerinin ortalama olarak yüzde ellisini paylaşmaktadırlar. Böylece genetik etmenlerin önemi, tek ve çift yumurta ikiz eşlerinin ne oranda benzer fenotiplere sahip olduklarının karşılaştırılmasıyla değerlendirilebilir. TY ikizlerinin ikisinde birden genetik bir bozukluğun bulunma olasılığı, ÇY ikizlerinden yüksek olmalıdır. Çevresel etmenlerin çok az rol aldığı bozukluklarda tek yumurta ikizleri için konkordans oranı %100'lere yaklaşırken, ÇY ikizleri için en yüksek konkordans %50'dir (tam geçişli tek gen bozuklukları).

### Aile Çalışmaları

DEHB ile ilgili ilk aile çalışmalarında tanı grubu olarak hiperaktif çocuklar alınmış, tanı alt tipleri

ve eşlik eden tanılara dikkat edilmemiştir. Morrison ve Stewart (1971), 59 hiperaktif ve 41 sağlıklı kontrol olgunun ailelerinde psikiyatrik bozuklukları değerlendirmişler, hiperaktif olguların ebeveynlerinde ve birinci derece akrabalarında hiperaktiviteye rastlanma oranını, kontrollerden anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır. Çalışmada ayrıca diğer psikiyatrik bozukluklar bakımından ebeveynler incelenmiştir. Hiperaktif olguların ebeveynlerinin üçte biri başta alkolizm, antisosyal kişilik bozukluğu ve histeri olmak üzere en az bir psikiyatrik tanı alırken, kontrol grubunun ebeveynlerinde bu oran yaklaşık iki kat düşük bulunmuştur.

Cantwell (1972), 50 hiperaktif ve 50 sağlıklı çocuğun akrabalarını incelediği çalışmada oldukça benzer sonuçlar elde etmiştir. Hiperaktif olguların ailelerinde başta alkolizm, sosyopati ve histeri olmak üzere psikiyatrik bozukluk bulunma oranı kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca hiperaktif olguların ebeveynlerinin %10'unun çocukluklarında hiperaktivite tanısı aldığı ve bu ebeveynlerin neredeyse tümünün erişkinliklerinde, alkolizm, sosyopati ve histeri tanılarında en az birisini karşıladığı görülmüştür. Kontrol grubunun ebeveynlerinde ise çocukluklarında hiperaktif tanısı alanların oranı %1 olarak bulunmuştur.

Hiperaktivite tanılı 43 erkek çocukla 38 sağlıklı kontrolün kardeşlerinin değerlendirildiği bir çalışmada (Welner ve ark. 1977), hiperaktif olguların erkek kardeşlerinde kontrollere oranla üç kat fazla hiperaktiviteye rastlanmıştır. Ayrıca hiperaktif olguların ve kontrol grubunun hiperaktif olmayan erkek kardeşlerinde depresyon görülme oranı karşılaştırılmıştır. Hiperaktif olguların hiperaktif olmayan erkek kardeşlerinde depresyon görülme oranı kontrollerden 6 kat fazla bulunmuştur. Ancak her iki grubun kız kardeşleri arasında psikiyatrik tanı bakımından anlamlı farklılığa rastlanmamıştır.

Bu çalışmalarda hiperaktif olguların ailelerinde yüksek oranda psikopatoloji gözlenmesinin hiperaktiviteye özgül olup olmadığı; yani probandin DEHB tanısı almasına mı yoksa herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmasına mı bağlı olduğu belirgin değildir. Bu soruya yanıt arayan bir çalışmada (Morrison 1980), 140 hiperaktif çocuğun

ebeveynleriyle değişik psikiyatrik tanıları almış olan 91 olgunun ebeveynleri karşılaştırılmıştır. Hiperaktif olguların ebeveynlerinde antisosyal kişilik bozukluğu ve histeri, kontrol grubunun ebeveynlerinden anlamlı olarak daha sık görülmüştür. Ayrıca hiperaktif olguların ikinci derece akrabalarında unipolar depresyon görülme oranının kontrol grubundan yüksek olduğu belirtilmiştir.

Stewart ve arkadaşları (1980) ise çocuk psikiyatrisine ardı sıra başvuruda bulunan 126 erkek olguyu gruplara ayırarak bu olguların ebeveynlerinde psikopatoloji sıklığını incelemişlerdir. Çalışma gruplarını agresif, hiperaktif ve hiperaktif+agresif olgulardan oluşturmuşlar, kontrol grubunu ise fobi, depresyon, enürezis, enkoprezis ve tanı almamış olgulardan oluşturmuşlardır. Çalışmanın sonucunda hiperaktif olguların babalarında alkolizm diğer tüm gruplardan anlamlı olarak daha yüksek oranda görülmüştür. İstatistiksel anlamlılığa tam olarak ulaşmamakla beraber hiperaktif olguların annelerinde histeri görülme olasılığı diğer gruplardan üç kat yüksek bulunmuştur. Agresif olguların babalarında antisosyal kişilik bozukluğu diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

August ve Stewart (1983) hiperkinetik erkek çocukları, ailelerinde antisosyal kişilik bozukluğu bulunanlar ve bulunmayanlar olmak üzere ikiye ayırarak incelemiştir. Her iki grupta yer alan olgular psikolojik ve davranışsal özellikleri açısından değerlendirilmiş ve anneleriyle yapılandırılmış psikiyatrik görüşme yapılmıştır. Gruplar arasında dikkat eksikliği, hiperaktivite veya depresyon bulunması bakımından farklılık bulunmazken, ailelerinde antisosyal kişilik bozukluğu bulunanlarda agresyon, uyumsuzluk, antisosyal davranışlar ve ben merkezliğe daha fazla rastlanmıştır.

Biederman ve arkadaşları (1990), dikkat eksikliği bozukluğu (DEB) tanılı olgular 73 olguyu DEB dışında psikiyatrik tanı almış olan olgular 26 olguyu 26 normal kontrolle karşılaştırmışlar ve bu olguların birinci derece akrabalarını ailesel, genetik ve psikososyal risk etkenleri bakımından incelemişlerdir. DEB tanılı olguların ailelerinde DEB görülme oranı (%25.3), kontrol gruplarından (%5.3 ve 4.6) anlamlı olarak yüksek bulun-

muştur. Ayrıca DEB tanılı probandların ailelerinde antisosyal kişilik bozukluğu ve duygulanım bozukluğu görülme oranı da kontrol gruplarından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Araştırmacılar, bu sonuçların yaş, cinsiyet, akrabalık derecesi, sosyal sınıf veya parçalanmış aileden gelme gibi etmenlerden bağımsız olduğunu bildirmişlerdir.

Aynı grubun gerçekleştirildiği diğer bir çalışmada (Faraone ve ark. 1991), olgular dikkat eksikliği bozukluğu (DEB), DEB+karşıt olma karşıt gelme bozukluğu (KOKGB) ve DEB+davranım bozukluğu (DVB) olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Toplam 73 probandın ebeveynlerinin ve kardeşlerinin değerlendirildiği çalışmada, kontrol grupları DEB dışında psikiyatrik tanı almış olan olgular ve normal kontrollerin ebeveynleri ve kardeşlerinden oluşturulmuştur. Çalışmada psikiyatrik görüşmeler, tanıyı bilmeyen araştırmacılar tarafından yapılmıştır. Her üç DEB tanılı gruptaki olguların birinci derece akrabalarında DEB görülme oranı kontrol gruplarından yüksek olarak bulunmuştur. DEB-KOKGB grubunun birinci derece akrabalarında DEB görülme oranı %38 iken, sadece DEB grubunda bu oran %24 ve DEB+DVB grubunda %17 olarak belirlenmiştir. Kontrol gruplarının birinci derece akrabalarında DEB görülme oranı ise her iki grup için %5 olarak bulunmuştur. Antisosyal bozukluk riski DEB+DVB (%34) ve DEB-KOKGB olan olguların birinci derece akrabalarında diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Sadece DEB grubunun birinci derece akrabalarında antisosyal bozukluk görülme oranı %11, normal kontrollerde %4 ve psikiyatrik kontrollerde ise %7'dir.

Yine aynı grubun gerçekleştirildiği iki çalışmada (Biederman ve ark. 1991a ve 1991b), DEHB ile anksiyete ve duygulanım bozuklukları arasındaki ilişki incelenmiştir. Her iki çalışmada DEHB probandların ailelerinde DEHB, anksiyete ve duygulanım bozuklukları normal kontrollerin ailelerinde görülenden daha yüksek bulunmuştur.

Biederman grubunun gerçekleştirdiği en geniş aile çalışmasında (Biederman ve ark. 1992), DEHB tanılı 140 olgu, 120 normal kontrol ve bu olguların birinci derece akrabaları (n=622) değerlendiril-

rilmiştir. DEHB tanılı olguların akrabalarında DEHB, antisosyal bozukluklar, majör depresyon, madde bağımlılığı ve anksiyete bozuklukları kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Araştırmacılar komorbid DEHB ve DVB'nin farklı bir tanı olabileceğini belirtmişlerdir. Komorbid DEHB ve majör depresyonun ortak genetik yatkınlık gösterebileceğini; komorbid DEHB ve anksiyete bozukluklarının ise birbirlerinden bağımsız olarak katıldıklarını öne sürmüşlerdir.

DEHB ve DVB arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada (Lahey ve ark. 1988) DEHB, DEHB+DVB, DVB ve çeşitli psikiyatrik tanılar almış olan klinik kontrollerin ebeveynleri incelenmiştir. DVB ve DEHB+DVB gruplarının annelerinde distimi, majör depresyon, antisosyal kişilik bozukluğu, polis ve yasalarla başın derde girmesi, sadece DEHB tanısı alan olguların ve klinik kontrollerin annelerinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Benzer biçimde DVB ve DEHB+DVB tanılı olguların babalarında antisosyal kişilik bozukluğu, madde kötüye kullanımı, polis ve yasalarla başın derde girmesi, sadece DEHB tanısı alan olgular ve kontrollerin babalarından anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Sadece DEHB tanısı olan oğuların ebeveynlerinde hiçbir psikiyatrik tanı kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulunmamıştır.

Barkley ve arkadaşları (1991) 8 yıllık izleme çalışmasında DEHB tanılı olguların babalarını değerlendirmişlerdir. DEHB tanılı olguların babalarında antisosyal davranışların, madde kötüye kullanımı, polis ve yasalarla başın derde girmesinin normal kontrollerin babalarından anlamlı olarak daha yüksek görüldüğünü belirtmişlerdir. Bu farklılığın, özellikle komorbid DVB tanısı aldığı görülen çocukların babalarında daha belirgin olduğu belirtilmiştir. Ayrıca DEHB tanılı olguların babalarında düzenli bir işe sahip olma ve parasal sorumluluklarını yerine getirme bakımından yetersizlik bulunduğu belirtilmiştir.

DEHB probandların kardeşlerinde DEHB görülmesi konusunda yapılmış olan çalışmalar gözden geçirildiğinde (Faraone ve Biederman 1994), DEHB tanılı olguların kardeşlerinin kontrollere oranla 2-3 kat daha fazla DEHB tanısı aldıkları görülmektedir (Tablo-1). Tablo-1'de belirtilmiş

olan çalışmalardan özellikle Manshadi ve arkadaşları (1983)'nin çalışmasında bulunan büyük farklılık dikkat çekicidir. Çalışmada DEHB tanılı 22 erişkin olgu yaşa ve komorbiditeye göre eşlenmiş başka psikiyatrik tanılar almış 20 olguyla karşılaştırılmıştır. Kontrol grubundaki olguların kardeşlerinden hiçbirisi DEHB tanısı almazken, DEHB tanılı olguların kardeşlerinin %41'i DEHB tanısı almıştır. Bu bulgu erişkinliğe kadar devam eden DEHB'nin fazla genetik geçişe yol açabileceğini düşündürmektedir.

**Tablo 1:** DEHB tanılı probandlar ve kontrollerin kardeşlerinde DEHB görülme oranı (Faraone ve Biederman 1994).

Çalışma	Olguların Tanısı		
	DEHB	Kontrol	Görece Risk
Welner ve ark (1977)	17	8	2.1
Manshadi ve ark. (1983)	41	0	Belirsiz
Pauls ve ark. (1983)	25	-	Belirsiz
Biederman ve ark. (1990)	21	6	3.5
Biederman ve ark. (1992)	15	5	3

DEHB tanılı probandların ebeveynleri kontrollerin ebeveynleri ile DEHB görülme riski bakımından karşılaştırılan çalışmalar incelendiğinde (Tablo-2), DEHB'nin ailesel geçişi olduğu görüşü desteklenmektedir. DEHB tanılı olguların babalarında görece risk 1.9 ile 8.0, annelerinde 2.1 ile 7.6 kat daha fazla olarak bildirilmiştir. Ancak Tablo-2'de yer alan yedi çalışmanın ikisinde (Reeves ve ark. 1987, Klain ve Manuzza 1990) DEHB probandlarla kontrollerin ebeveynleri arasında DEHB görülmesi riski bakımından farklılığa rastlanmamıştır.

Aile çalışmalarının tümü gözden geçirildiğinde, DEHB tanılı olguların akrabalarında DEHB ve antisosyal kişilik bozukluğu özelliklerinin daha yüksek oranda bulunduğu görülmektedir. DEHB tanılı olgular eşlik eden DVB bulunup bulunmamasına göre gruplandırılırsa, DEHB+DVB grubunun akrabalarında belirgin oranda yüksek antisosyal kişilik bozukluğu özellikleri olduğu görülmektedir. Sadece DEHB tanılı olguların akrabalarında daha yüksek oranda antisosyal kişilik

**Tablo 2:** DEHB tanılı probandlar ve kontrollerin ebeveynlerinde DEHB görülme oranları (Farone ve Biederman 1994).

Çalışma	DEHB Probandlar		Kontrol Probandlar		Görece Risk	
	Baba	Anne	Baba	Anne	Baba	Anne
Morrison ve Stewart (1971)	15	5	2	2	3.5	7.5
Cantwell (1972) Reeves ve ark. (1987)	16	4	2	0	8	belirsiz
Biederman ve ark. (1990)	0	1	0	0	0	belirsiz
Schacar ve Wachsmuth (1990)	44	18	8	0	5.5	belirsiz
Frick ve ark. (1991)	37	38	19	5	7.6	1.9
Biederman ve ark. (1992)	44	27	18	13	2.1	2.4
Klain ve Manuzza (1990)	17	11	3	2	5.5	5.7
	219 DEHB probandın ebeveynleri				Anlamlı bir fark bulunmamış	

lik bozukluğu görülüp görülmediği ise açıklık kazanmamıştır.

### İkiz Çalışmaları

DEHB tanılı probandlarla yapılmış olan az sayıda ikiz çalışmasına rastlanmaktadır. Küçük bir örnekleme gerçekleştirilmiş olan bir çalışmada (Lopez 1965), tüm tek yumurta ikizlerinde hiperaktivite her iki eşte birlikte görülürken (toplam 4 ikiz çifti), çift yumurta ikizlerinin sadece birinde her iki eşte birden hiperaktiviteye rastlanmıştır (toplam 6 ikiz çifti). Doksan üç ikiz çiftiyle yapılan bir çalışmada (Willerman 1973), ikizler arasında hiperaktivite konkordansının tek yumurta ikizlerinde %90 çift yumurta ikizlerinde %57 olduğu bildirilmiştir.

Bazı çalışmalarda DEHB'nun çeşitli belirtilerinin kalıtımı araştırılmıştır. Örneğin Rutter ve arkadaşları (1963), psikomotor aktivite bakımından tek yumurta ikizlerinin çift yumurta ikizlerine oranla birbirlerine daha çok benzerlik gösterdik-

leri belirtmiştir. Torgersen ve Kringlen (1978), aktiflik düzeyinde ve dikkat dağınıklığında genetik geçişin önemli bir yeri olduğunu bildirmişlerdir.

Oldukça kapsamlı bir çalışmada, Goodman ve Stevenson (1989) en az bir ikiz eşinde belirgin hiperaktivite olan 29 tek yumurta ikizini ve 45 çift yumurta ikizinde DEHB konkordansını araştırmışlardır. Tek yumurta ikizleri için konkordans %59, çift yumurta ikizleri için %33 olarak bulunmuştur. Perinatal, ailesel ve çevresel etmenlerin de göz önüne alındığı çalışmada, bu etmenlerin DEHB konkordansını ancak küçük bir oranda etkileyebileceği belirtilmiştir. Ayrıca araştırmacılar, DEHB belirtileri şiddetlendikçe hastalığın etiolojisinde kalıtımın rolünün arttığını belirtmişlerdir.

Öğrenme bozukluğu da bulunan DEHB tanılı ikizlerle yapılan bir çalışmada (Gülger ve ark. 1992), 32 tek yumurta ikizinde DEHB konkordansı %81 olarak bulunurken, çift yumurta ikizlerinde bu oran %29 olarak bulunmuştur. Öğ-

renme bozukluğu bakımından konkordans tek yumurta ikizleri için %84, çift yumurta ikizleri için ise %66 olarak bulunmuştur. Hem öğrenme bozukluğu hem DEHB için konkordansın ise tek yumurta ikizlerinde %44, çift yumurta ikizlerinde %30 olduğu görülmüştür. Aynı örneklem üzerinde yapılan bir diğer çalışmada ise (Gillis ve ark. 1992), 37 tek yumurta ikizi ve 37 aynı cins çift yumurta ikizi incelemeye alınmıştır. Çalışmaya alınan tüm ikiz çiftlerinde bir eş daha önce DEHB tanısı almıştır. Tek yumurta ikizlerinde DEHB konkordansı %79, çift yumurta ikizlerinde ise %32 olarak bulunmuştur. Bu bulguların, olguların zeka düzeyi ve okuma performansından bağımsız olduğu belirtilmiştir. Araştırmacılar çalışmadan elde edilen sonuçlarla, DEHB'nin çok yüksek oranda genetik geçişli bir bozukluk olduğunu ve öğrenme bozukluklarından bağımsız olarak katıldığını bildirmişlerdir.

Gjone ve arkadaşları (1996), Norveç'te 915 çift ikiz örneklemeyle oldukça geniş bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. 526 tek yumurta ikizi ve 389 çift yumurta ikizinin yer aldığı çalışmada, ikizlerin tek veya çift yumurta ikizi oldukları, ikiz benzerlik formu kullanılarak belirlenmiştir. Örneklem 5-9 ve 12-15 yaş grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Ebeveynler tarafından doldurulan Çocuk Davranış Değerlendirme Ölçeği kullanılarak dikkat problemlerinin belirlendiği çalışmada, her iki cins ve yaş grubu için genetik etmenlerin dikkat problemleri üzerinde etkili olduğu görülmüştür. Konkordansın erkeklerde %73, kızlarda %76 olduğu belirtilmiştir.

Sherman ve arkadaşları (1997), 194 tek yumurta ve 94 çift yumurta ikizi olmak üzere toplam 288 erkek ikiz çiftiyle gerçekleştirdikleri çalışmalarında, anne ve öğretmen değerlendirmelerine göre eş hastalanma oranını belirlemişlerdir. DEHB konkordansının tek yumurta ikizlerinde öğretmenin değerlendirmelerine göre %53, annelerin değerlendirmelerine göre %67, çift yumurta ikizlerinde ise öğretmenin değerlendirmelerine göre %0, annelerin değerlendirmelerine göre %37 olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak, ailesel yüklülük çalışmaları gibi ikiz çalışmaları da DEHB'nin etiolojisinde genetik özelliklerin çok önemli rol oynadığını göstermektedir. Bugüne kadar yapılmış ikiz çalış-

maları gözden geçirildiğinde, DEHB görülmesinde genetik dışı etmenlerin yaklaşık olarak %15-20 dolaylarında etkili olduğu bildirilmiştir (Silberg ve ark. 1996). Ayrıca Hudziak (1997), toplam 574 kız ikizle yaptığı çalışmada (347 tek yumurta ikizi, 227 çift yumurta ikizi), DEHB'nin additif genetik etkiyle katıldığını, hiperaktif-impulsif belirtilerle dikkat eksikliği belirtilerinin kalıtımının birbirinden bağımsız olduğunu belirtmiştir.

### Evlat Edinme Çalışmaları

DEHB ile ilgili ilk evlat edinme çalışmalarından birisi Safer (1973) tarafından gerçekleştirilmiştir. Bakımevlerinde kalmakta olan 17 minimal beyin hasarı tanımlı olgunun kardeşleri psikopatoloji yönünden değerlendirilmiştir. Probandların yarısında çeşitli nörolojik bozukluklara rastlandığı, %80'inde ise antisosyal davranış özellikleri bulunduğu belirtilmiştir. Probandların özkardeşlerinin %50'sinde, üvey kardeşlerinin %10'unda minimal beyin hasarına rastlanmıştır. Öz ve üvey kardeşler arasında minimal beyin hasarı bulunması arasındaki fark anlamlı olmasına rağmen, probandların önemli bir bölümünde nörolojik bozuklukların bulunması sonuçların yorumlanmasında göz önüne alınmalıdır.

Morrison ve Stewart (1973), kendi hiperaktif çocuklarını yetiştiren ebeveynlerle, hiperaktif bir çocuğu evlat edinmiş olan ebeveynler ve normal kontrollerin ebeveynlerini karşılaştırmışlardır. Toplam 135 çocuğun ebeveynleri ve normal kontrollerin ebeveynlerini karşılaştırmışlardır. Toplam 135 çocuğun ebeveynleri psikiyatrik açıdan değerlendirilmiştir. Kendi hiperaktif çocuklarını yetiştiren ebeveynlerde, başta alkolizm olmak üzere sosyopati ve histeri gibi psikiyatrik bozuklukların anlamlı olarak daha yüksek oranda görüldüğü belirlenmiştir.

Benzer bir çalışmada, Cantwell (1975) 139 hiperaktif erkek çocuğun ebeveynleri 3 gruba ayrılarak incelemiştir. Birinci grupta evlat edindikleri hiperaktif çocuğu yetiştiren 39 ebeveyn, ikinci grupta kendi hiperaktif çocuklarını yetiştiren 50 ebeveyn ve üçüncü grupta sağlıklı 50 ebeveyn yer almıştır. İkinci grupta yer alan ebeveynlerin %33'ü alkolizm, sosyopati veya histeri tanılarının

dan birini alırken, bu oran hiperaktif çocukları evlat edinen ebeveynlerde %5, sağlıklı kontrolle- rin ebeveynlerinde %10 olarak bulunmuştur. Ayrıca hiperaktif olguların biyolojik ebeveynle- rinin %12'sinin çocuklarında hiperaktivite tanısı aldıkları görülürken kontrol gruplarında bu oran %1 olarak belirmiştir.

Cadoret ve Stewart (1991) evlat edinilmiş 283 er- kek çocuk ve bu çocukları evlat edinen ebeveyn- lerle psikiyatrik görüşme yapmışlardır. Olgula- rın biyolojik ebeveynlerinin psikiyatrik ve adli öyküleri ise evlat edinme başvurularındaki ka- yıtlardan sağlanmıştır. Sonuçlar DEHB'da gene- tik etkinin önemini desteklerken, agresyonun daha çok sosyoekonomik düzey ve aile özellikle- rine bağlı olduğunu ortaya koymuştur.

Evlat edinme çalışmaları, DEHB'nin ailesel ta- şınmasında evlat edinen ailelerin değil biyolojik ailelerin öneli rol oynadığını göstermektedir. Bu çalışmalarda aynı probandin biyolojik ve evlat edinen aileleri incelenmediği için bu çıkarıma kesin gözüyle bakılmamalıdır. Ancak genel ola- rak değerlendirildiğinde evlat edinme çalışmaları, aile ve ikiz çalışmalarında olduğu gibi DEHB'da genetik etiyojijiyi desteklemektedir.

#### Segregasyon Analizi Çalışmaları

Segregasyon analizi, hastalığın aile içerisinde bi- lilen genetik mekanizmalara uygun biçimde or- taya çıktığını göstererek genetik geçişe kanıt sağ- lar. Segregasyon analizi yaklaşımıyla yapılmış ilk çalışmalardan biri Morrison ve Stewart (1974) tarafından gerçekleştirilmiştir. Çalışmada on iki hiperaktif çocuğun ailelerinde hiperaktivite ve diğer psikiyatrik hastalıklar incelenmiştir. Hipe- raktif olguların hem anne hem de ababa tarafın- daki akrabalarında hiperaktivite ve hiperaktivi- teyle ilişkili psikiyatrik bozuklukların oldukça sık olarak görüldüğü bulunmuştur. Bu sonuç, DEHB'nun sadece bir baskın genle kalıtılmış ola- mayacağını göstermektedir. Araştırmacılar, DEHB'da genetik aktarımın poligenik kalıtımla gerçekleşebileceğini belirtmişlerdir.

Bu görüşe karşı bir çalışma Deutsch ve arkadaş- ları (1990) tarafından yayımlanmıştır. Kırk sekiz aile ile yapılan çalışmada, DEHB ve minör fizik- sel anomalilerin kalıtımını düzenleyen tek bir

baskın gen olabileceğini bildirmişlerdir. Araştır- macılar, çalışmanın küçük bir örnekleme yapı- lması ve Mendelyan Kalıtımı doğrulamak için gerekli istatistiksel anlamlılığın sağlanama- mış olması nedeniyle kesin bir sonuca gideme- mişlerdir.

Segregasyon analizi konusundaki kapsamlı bir çalışmada (Faraone ve ark. 1992), DEHB'da aile- sel geçişin tek bir temel genle gerçekleştiği öne sürülmüştür. Araştırmacılar çoğul etmenli poli- genik (çok genli) kalıtım, aile dışı çevresel kalıtım ve kültürel kalıtımın DEHB'deki genetik ge- çişten sorumlu olamayacağını belirtmişlerdir. Bu çalışmada DEHB'nin ortaya çıkmasında genetik etmenlerin temel bir rolü olduğu belirtilmesine rağmen patogeneizde çevresel etmenlerin de yer aldığı belirtilmiştir. Mendelyan genetik modelle, DEHB'ye sebep olduğu kabul edilen geni taşı- yan erkek çocukların %46'sının, kız çocuklarının ise %32'sinin DEHB olduklarını belirtmişlerdir. Bu oran Deutch ve ark. (1990) tarafından bildiri- len %43'lük oranla uyumludur. Bu veriler, DEHB geni taşıyanlarda hastalığın ortaya çıkabilmesi için çevresel etmenlerin tetik çekici rol oynaması gerektirdiğini düşündürmektedir. Ay- rıca, Faraone ve arkadaşlarının (1992) çalışmaları- ndaki sonuçlar, DEHB geni taşımayan %2.3'lük bir olgu grubunda da DEHB görüldüğünü gös- termektedir. Yani genetik etmenler yer almadan da bazı olgularda DEHB görülebilmektedir. Araştırmacılar çalışmadan elde edilen sonuçlara göre, erkek olguların %38'inin DEHB genini taşı- mayabileceğini, ancak kızların bepsininin DEHB genini taşımaları gerektiğini belirtmişlerdir. Ya- ni DEHB'nin erkeklerde daha sık görülmesinin çevresel etmenlere bağlı olduğu düşüncesi des- teklenmektedir. Ancak istatistiksel anlamlılığın düşük olması nedeniyle bu sonuçlara kesin gö- züyle bakılmamalıdır.

#### DEHB ile Özgül Genetik Bozuklukların İlişkileri

Frajl X sendromu, Sanfilippo sendromu, idiopa- tik infantil hipokalsemi ve fenilketonüri gibi bir- çok genetik bozukluk ve sendromda, hiperakti- vitenin en belirgin özelliklerden biri olduğu bi- linmektedir. Bu nedenle DEHB'nin ne şekilde kalıtıldığıın bulunabilmesi için çeşitli genetik sendromlarla DEHB'nin ilişkisi araştırılmıştır.

Einfeld ve arkadaşları (1991), frajil X sendromu tanımlı mental retarde 45 olguyla, yaş, cins ve zeka düzeyine göre eşitlenmiş kontrol grubunu dikkat eksikliği, impulsivite, hiperaktivite ve agresyon bakımından karşılaştırmışlardır. Gruplar arasında bu özellikler bakımından farklılığa rastlanmamıştır. Her iki gruptaki olguların üçte birlik kısmı DSM-III DEHB ölçütlerini karşılamıştır. Mental retardasyonla DEHB arasında çok belirgin bir ilişki olduğu bilindiğinden, bu çalışmanın sonuçları frajil X sendromu ile DEHB arasında bir bağlantı olduğunu belirtmekten uzaktır.

Amerikan Sağlık Örgütü tarafından yürütülen bir çalışmada (Hauser ve ark. 1993), baskın olarak kalıtılan tiroid hormonuna yaygın direnç hastalığı bulunan olgular ve ailelerinde DEHB sıklığı değerlendirilmiştir. On sekiz proband ve bunların 49'u etkilenmiş, 55'i etkilenmemiş toplam 104 akrabası çalışmaya alınmıştır. Tanıyı bilmeyen gözlemciler tarafından yapılan değerlendirmeler sonucunda, tiroid hormonuna yaygın direnç hastalığı bulunanlarda DEHB'na %61 oranında rastlanmıştır. Kontrol grubunu oluşturan, hastalığı taşımayan akrabalarda ise bu oran %13 olarak bulunmuştur. Araştırmacılar bu bulguların DEHB hakkındaki ilk moleküler model olduğunu belirtmişlerdir.

Biederman ve arkadaşları (1994), DEHB ve astım arasında etiyolojik bir ilişki bulunup bulunmadığını araştırmışlardır. Altı-on yedi yaşları arasındaki DEHB tanımlı 140 olgu ve 120 kontrol, kendilerinde ve birinci derece akrabalarında astım bulunması açısından değerlendirilmiştir. Araştırmacılar DEHB ve astım arasında etiyolojik veya patofizyolojik bir ilişkiye rastlanmadığını, bu hastalıkların birbirlerinden bağımsız ailesel geçişe sahip olduklarını belirtmişlerdir.

Comings ve arkadaşları (1991) oldukça ilgi çekici bir çalışma bildirmişlerdir. Araştırmacılar dopamin<sub>2</sub> geninin genetik olarak farklı bir tipini bulmuşlardır. Bu genin Tourette bozukluğu olan olgularda %44, DEHB olan olgularda %46.2, otistik bozukluğu olanlarda %54.5, alkoliklerde %42.3 ve posttravmatik stres bozukluğu olanlarda %45.7 oranında bulunduğunu belirtmişlerdir. Normal kontrollerde dopamin<sub>2</sub> geninin anlamlı olarak yüksek oranda görüldüğü bozukluklarda da bunun hastalığı oluşturan temel neden olma-

dığı, hastalığa neden olan genin etkisini düzenlediği düşünülmektedir.

Genetik sendromlarla ilişkili çalışmalar gözden geçirildiğinde, DEHB'nun anormal kromozom yapısını, frajilitesine, transmutasyonuna veya ek kromozomal materyale bağlı olarak ortaya çıktığını düşündürecek herhangi bir kanıtı rastlanmamaktadır. Kromozomal bozukluğu olanlarda sık olarak DEHB belirtileri görülebilmeye karşın, DEHB tanımlı olgularda bu kromozom anomalilerine çok nadir olarak rastlanmaktadır (Barkley 1997)

## SONUÇLAR

- 1- DEHB sağaltılabilirliği son derece yüksek olan bir hastalıktır. Yaklaşık iki aylık bir tedavi sürecinde olguların yaklaşık %80'inde belirgin düzelme elde edildiği bilinmektedir. Ancak herhangi bir nedenle tanı konamayan veya sağaltıma alınmayan olgularda DEHB'nun doğal gidişi oldukça kötüdür. Bu nedenle genetik etkenler başta olmak üzere DEHB'nun etiyolojisinin daha iyi aydınlatılması ileriki yıllarda tedavi ve önleyici çalışmalar için son derece yararlı olacaktır.
- 2- Bugüne kadar yapılmış olan araştırmalar, DEHB'nun kalıtsal bir belirtiler grubu olduğunu ve kalıtımın DEHB etiyolojisindeki en iyi tanımlanmış etmen olduğunu göstermektedir (Barkley 1997). Ayrıca bugüne kadar elde edilmiş olan bilgilerin ışığında, DEHB etiyolojisinde genetik etkinin en az %50 dolaylarında olduğu kabul edilirken, geriye kalanlarda çevresel etmenlerin sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Bu etmenlerin anne-baba tutumu, aile işleyişi, kişisel özellikler, diyet, gestasyonel ve perinatal olayları içerdiği düşünülmektedir.
- 3- DEHB tanımlı olguların yakın akrabalarında DEHB görülme riski %10 ile %35 arasında değişmektedir. DEHB tanımlı olguların kardeşlerinde DEHB görülme riskinin yaklaşık %32 olduğu belirtilmektedir (Biederman ve ark. 1990, 1992, Faraone ve ark. 1992). Ebevyenlerde DEHB varsa çocuklarında DEHB görülme riskinin ise %57 olduğu bildirilmektedir (Biederman ve ark. 1995). Bu veriler geliştirilerek genetik danışmanlık alanında kullanılabilir.



4- DEHB ile ilgili yapılmış olan kalıtsal çalışmaların ışığında yeni olguların belirlenerek tedaviye alınmaları olanağı elde edilebilir. Ebeveynlerde bozukluk belirlendiğinde çocuklarda, çocuklarda bozukluk belirlendiğinde anne baba ve kardeşlerde aranması DEHB olan olguların atlanmasını önleyebilir ve olabildiğince erken dönemlerde tedavi edilebilmelerini olanaklı kılabilir.

5-DEHB'da ailesel geçiş bulunduğu kesin olarak bilinmesine karşın bu geçişin nasıl gerçekleştiğinin anlaşılması gerekmektedir. Eğer DEHB farklı genetik temelleri olan heterojen bir tanı grubu ise bunların belirlenerek tedavi aşamasında bu özelliklerden yararlanmak oldukça yararlı olacaktır (Weiss 1996). Örneğin, DVB+DEHB genetik geçiş ve klinik görünüm olarak farklı bir yapı gösterdiğinden yalnızca DEHB bulunan bireylere göre daha değişik bir tedavi yaklaşımıyla ele alınması düşünülebilir.

6- Kromozomal düzeyde genetik geçişin daha iyi ayırt edilmesiyle ileriki yıllarda genetik tedavilerden yararlanılabilir.

7- Ailede DEHB olan birden fazla bireyin bulunduğu, kalıtımın daha etkin olduğu düşünülen durumlarda tedavi yaklaşımının tüm aileyi kapsayacak biçimde düzenlenmesi gereklidir.

8- DEHB konusundaki araştırmaların en önemli eksikliklerinden birisi klinik, nörolojik, biyolojik ve genetik çalışmaların çoğunlukla ayrı ayrı yapılmış olmasıdır. Tüm disiplinlerin bir arada yapacağı çalışmalar tüm etmenlerin karşılıklı etkileşimlerini ortaya koyabilir. Ayrıca genetik geçişin yoğun olduğu durumlarda, birlikte bulunan patofizyolojik bozuklukların sıklık ve niteliği de araştırılabilir.

## TEŞEKKÜR

Yazarlar Scarborough Genel Hastanesi, Kütüphane Şefi Miss Bonnie'ye literatür taraması sırasındaki katkılarından dolayı teşekkür ederler.

## KAYNAKLAR

Amerikan Psikiyatri Birliği (1994) *Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı*, dördüncü baskı E. Köroğlu (Çev. ed.), Hekimler Yayın Birliği, Ankara 1995.

August GJ, Stewart MA (1983) Familial subtypes of childhood hyperactivity. *J Nerv Mental Dis* 171: 362-368.

Barkley RA, Fischer M, Edelbrock CS ve ark. (1991) The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria III: mother-child interactions, family conflicts and maternal psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry* 32: 233-255.

Barkley Ra (1997) *ADHD and the nature of self control*. The Guilford Press, New York.

Biederman J, Faraone SV, Keenan K ve ark. (1990) Family-genetic and psychosocial risk factors in DSM-III Attention Deficit Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 29: 526-533.

Biederman J, Faraone SV, Keenan K ve ark. (1991b) Evidence of familial association between attention deficit disorder and major affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 48: 633-642.

Biederman J, Faraone SV, Keenan K ve ark. (1992) Further evidence for family-genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): patterns of comorbidity in probands and relatives in psychiatrically and pediatrically referred samples. *Arch Gen Psychiatry* 49: 728-738.

Biederman J, Milberger S, Faraone SV ve ark. (1994). Associations between childhood asthma and ADHD: issues of psychiatric comorbidity and familiarity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 33: 842-848.

Biederman J, Faraone SV, Mick E ve ark. (1995) High risk for ADHD among children of parents with childhood onset of the disorder: a pilot study. *Am J Psychiatry* 152: 431-435.

Cadore RJ, Stewart MA (1991) An adoption study of attention deficit hyperactivity/aggression and their relationship to adult antisocial personality. *Comp Psychiatry* 32:73-82.

Cantwell DP (1972) Psychiatric illness in the families of hyperactive children. *Arch Gen Psychiatry* 27:414-417.

Cantwell DP (1975) Genetics of hyperactivity. *J Child Psychol Psychiatry* 16:261-264.

Cantwell DP (1996) Attention deficit disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35: 978-987.

Castellanos FX, Rapoport JL (1992) Etiology of attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Clin North Am* 1: 373-384.

Comings DE, Comings BG, Mittelman D ve ark. (1991) The Dopamine D<sub>2</sub> receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorder. *J Am Med Association* 266: 1973-1800.

- Deustch CK, Matthysse S, Swanson JM ve ark. (1990) Genetic latent structure analysis of dysmorphology in attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 29: 189-194.
- Einfield S, Hall W, Levy F (1991) Separation of DSM-III attention deficit disorder and conduct disorder: evindence from a family-genetic study of American child psychatric patients. *Psychol Med* 21: 109-121.
- Faraone S, Biederman J, Chen WJ ve ark. (1992) Segregation analysis of attention deficit hyperactivity disorder: evidence for single gene transmisson *Psychiat Genet* 2: 257-275.
- Faraone SV, Biederman J (1994) Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am* 3: 285-299.
- Gilger JW, Pennington BF, DeFries JC (1992) Twin study of the etiology of comorbidity: Attention-deficit hyperactivity disorder and dyslexia *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 31: 343-359.
- Gillis JJ, Gilger JW, Pennington BF, DeFries JC (1992) Attention deficit disorder in reading-disabled twins: evidence for a genetic etiology. *J Abnorm Child Psychology* 20: 303-315.
- Gjone H, Stevenson J, Sundet JM (1996) Genetic influence on parent-reported attention - related problems in a Norwegian general population twin sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35: 588-596.
- Goodman R, Stevenson J (1989) A twin study of hyperactivity I: An examination of hyperactivity scores and categories derived from Rutter teacher and parent questionnaires. *J Child Psychol Psychiatry* 30: 671-689.
- Hauser P, Zametkin A, Marnitez P ve ark. (1993) Attention deficit-hyperactivity disorder in people with generalized resistance to thyroid hormone. *N Engl J Med* 328: 997-1001.
- Hudziak JJ (1997) Genetics of attention deficit / Hyperactivity disorder: inattention as a separate disorder. *American and Canadian Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 44. Kongre Kitapçığı, 14-19 Ekim, s: 40.
- Lahey BB- Piacentini JC, McBurnett K ve ark. (1988) Psychopathology in the parents of children with conduct disorder and hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 27: 163-170.
- Lopez Re (1965) Hyperactivity in twins. *Can Psychiat Assoc J* 10: 421-426.
- Manshadi M, Lippmann S, O'Daniel RG ve ark. (1983) Alcohol abuse and attention deficit disorder. *J Clin Psychiatry* 44: 379-380.
- Morrison JR, Stewart MA (1973) Bilateral inheritance as evidence for polygenicity in the hyperactive child syndrome. *J Nerv Ment Dis* 158: 226-228.
- Morrison JR, Stewart MA (1974) The psychiatric status of the legal families of adopted hyperactive child syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 28: 888-891.
- Morrison JL (1980) Adult psychiatric disorders in parents of hyperactive children. *Am J Psychiatry* 137: 825-827.
- Reeves JC, Werry JS, Elkind GS ve ark. (1987) Attention deficit; conduct, oppositional and anxiety disorders in children: clinical characteristics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 26: 144-155.
- Rutter M, Korn S, Birch HG (19637) Genetic and environmental factors in the development of "primary reaction patterns". *British Journal of Social and Clinical Psychology* 2:161-173.
- Safer D (1973) A familial factor in minimal brain dysfunction. *Behav Gen* 3: 175-186.
- Sherman KD, McGue MK, Iacono WG (1997) Twin concordance for attention deficit-hyperactivity disorder: a comparison of teacher' and mothers' reports. *Am J Psychiatry*, 154: 532-535.
- Silberg J, Rutter M, Meyer J (1996) Genetic and environmental influences on the covariation between hyperactivity and conduct disturbance in juvenile twins. *J Child Psychol Psychiatry* 37: 803-816.
- Stewart MA, deBlois CS, Cummings C (1980) Psychiatric disorder in the parents of hyperactive boys and those with conduct disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 21: 283-292.
- Torgersen AM, Kringlen E (1978) Genetic aspects of temperamental differences in infants. *J Am Acad Child Psychiatry* 17:433-444.
- Weiss G (1996) Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Child and Adolescent Psychiatry içinde M. Lewis (ed), Williams & Wilkins, Philedelphia: 544-564.*
- Welner Z, Welner A, Stewart M ve ark. (1977) A controlled study of siblings of hyperactive children. *J Nerv Ment Dis* 165: 110-117.
- Willerman L (1973) Activity level and hyperactivity in twins. *Child Dev* 44: 288-293.