

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu ve İnflamasyon: İnflamazom Komplekleri

Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Inflammation: Inflammasome Complexes

© Begüm Şahbudak¹, © Nagihan Cevher Binici²

¹Manisa Şehir Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatri Kliniği, Manisa, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye

ÖZ

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik ile karakterize, çocuk ve ergenlerde sık görülen nörogelişimsel bozukluklardan biridir. Nöroinflamasyon beyin gelişimini inflamazom aktivasyonu üzerinden etkileyerek nörogelişimsel hastalıklara neden olabilir. İnflamasyon yanıtı ile ilişkili olarak tanımlanan hücre içi multimerik protein komplekslerine inflamazom adı verilir. Etiyolojide inflamazom ve ilişkili olarak nöroinflamasyon üzerinden ortaya çıkan epigenetik değişikliklerin rol oynayabileceği düşünülse de bu alanda yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bunun yanında inflamazomların tanıda biyobelirteç olarak kullanılabilmesi ve inflamazom inhibisyonu üzerinden tedavi seçeneklerinin DEHB tanılı bireylerde umut vaat edici tedavi seçeneklerinden olabileceği düşünülmektedir. Bu derlemede DEHB etiyojisinde, nöroinflamasyon ve inflamazomların DEHB ile ilişkisi tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, inflamazom, nöroinflamasyon, epigenetik

ABSTRACT

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a prevalent neurodevelopmental disorder in children and adolescents that is characterized with attention deficit, hyperactivity, and impulsiveness. Emerging evidence suggests that neuroinflammation mediated by inflammasome activation can influence brain development and potentially precipitate neurodevelopmental disorders. Inflammasomes are intracellular multimeric protein complexes that are intimately involved in the inflammatory response. Although epigenetic alterations associated with neuroinflammation and inflammasome have been postulated to contribute to ADHD's etiology, extant research in this domain remains scant. Notably, inflammasome are being considered as both potential biomarkers for ADHD diagnosis and therapeutic targets, with inflammasome inhibition being a promising treatment avenue for patients with ADHD. This review aimed to elucidate the relationship between neuroinflammation, inflammasome, and ADHD etiology.

Keywords: Attention deficit hyperactivity disorder, inflammasome, neuroinflammation, epigenetics

Giriş

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik ile karakterize, çocuk ve ergenlerde sık görülen nörogelişimsel bozukluklardan biridir.¹ Süreğen bir gidiş gösterir.² Çocuk ve ergen yaş grubunda görülme oranı %1,0 ila 7,0 oranında değişkenlik göstermektedir.³ Akademik başarısızlık, alkol ve madde bağımlılığı riski, sık sık kaza geçirme gibi olumsuz sonuçlara yol açarak hem aile hem topluluklar için belirgin ekonomik yük oluşturmaktadır.⁴⁻⁸

Çocukluk çağı DEHB'sinde genetik kalıtılabilirlik oranı %75,0 civarındadır.⁹ Etiyolojide genetiğin önemli rolü olduğu ikiz çalışmalarında gösterilmiştir. Yazında genetik faktörlerin DEHB etiyojisine katkısına dair birçok çalışma bulunmaktadır.

DEHB etiyojisinin multifaktöriyel ve poligenik olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte; poliklorürlü bifeniller ve kurşun maruziyeti, gebelikte organofosfat ester maruziyeti, düşük doğum ağırlığı, prenatal nikotin maruziyeti, stres ve alkol gibi çevresel faktörler de DEHB'nin görülme sıklığını artırır.¹⁰⁻¹⁵

Dopaminerjik, serotonerjik ve glutamat sinyal yolları, sinaptik vezikül, nörit büyümesi, hücre adezyon yolları gibi biyolojik mekanizmaların DEHB etiyojisinde rol aldığı gösterilmiştir.¹⁶ DEHB'nin genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında ise hücreler arası iletişim, oksidatif stres yanıtı, çok hücreli organizma gelişimi, sinir sistemi gelişimi ile ilişkili genler DEHB etiyojisinde öne çıkmaktadır.¹⁷ DEHB aday genlerin analizinde ise sinaptik iletim, katekolamin metabolik süreçleri, hücre göçü, G-protein sinyal yolları DEHB etiyojisi ile ilişkilendirilmiştir.¹⁸

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Begüm Şahbudak, Manisa Şehir Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatri Kliniği, Manisa, Türkiye

E-posta: begumsahbudak@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0003-4928-780X

Geliş Tarihi/Received: 18.09.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 15.03.2024



Erişkinlerde DEHB görülme sıklığı çocuklara oranla daha azdır.¹⁹ Çocukluk çağında DEHB tanısı alan bireylerin %15,0'ında belirtiler devam ederken, %40,0'ında kısmi düzelme, %40,0'ında ise tam düzelme gözlenir.^{20,21} Çocukluk çağı DEHB ile erişkin dönem DEHB etiolojisinde farklı gen varyantlarının rol alabileceği gösterilmiştir.²² Bu sonuçlar nörogelişimsel bir bozukluk olan DEHB'nin görünümünde yaşla birlikte olan değişikliklerin gen-çevre etkileşimleri ve epigenetik mekanizmalar ile açıklanabileceğini düşündürmektedir.

Genetik bağlantı çalışmaları, aday gen ilişkilendirme çalışmaları, genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, gen varyant çalışmaları, tedavi yanıtı ile ilişkili gen çalışmalarında DEHB etiolojisine yönelik birçok aday molekül gösterilmiştir.²³ Ancak son zamanlarda gen-çevre etkileşimleri daha çok vurgulanmaktadır. Çünkü tek bir etiyolojik faktöre bağlı olmaksızın DEHB etiopatogenezinde mevcut aday genlerin çevre etkileşimleri ile etkinleşebileceği düşünülmektedir.²⁴ *DAT1*, *DRD4*, *COMT* ve *ADGRL3* gibi aday genler ile prenatal sigara kullanımı, gebelikte alkol kullanımı, düşük doğum ağırlığı, doğumun gerçekleştiği mevsim, maternal stres gibi çevresel faktörlerin etkileşimi araştırmalarda çalışılmıştır. Ancak elde edilen veriler genellikle birbiriyle tutarsız bulunmuştur.²⁵⁻³²

Bu derleme ile 2000-2022 yılları arasında "PubMed", "Medline", "Google Scholar" arama motorlarında "inflammasome", "ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)", "inflammation", "epigenetics" anahtar kelimelerinin kullanıldığı araştırma makalesi, derleme ve sistematik derlemeler taranmıştır. Bu tarama sonrası toplam 335 İngilizce makaleye ulaşılarak ayrıntılı değerlendirme sonrası toplam 53 makale üzerinden DEHB etiolojisinin inflamasyon ve enflamozom kompleksleri açısından aydınlatılması amaçlanmıştır.

DEHB'de Epigenetik ve Transkripsiyonel Değişiklikler

Epigenetik mekanizmalar, doku özelleşmesi yanı sıra hücre çoğalması ve farklılaşması gibi süreçleri yönlendirerek doğum öncesi gelişimin düzenlenmesinde rol oynar. Epigenetik değişiklikler kısmen çevresel faktörlere bağlıdır ve gen ekspresyonu modülasyonu ile fenotipi etkileyebilir. DEHB'nin altında yatan nedenler belirsiz kaldığından, epigenetik değişiklikler, gen ekspresyonu açısından çevrenin rolünü hesaba katar. Bazı çevresel koşullar veya dalgalanmalar, genomun epigenetik değişikliklerini uyarabilir. Bu nedenle, epigenetik mekanizmalar, DEHB'ye yol açan karmaşık nörobiyolojiyi ve görülme sıklığının artışı, çocuk ve ergenlerde yaygınlık farklılığını açıklamak için umut verici adaylardır.

Epigenetik kavramı, DNA'nın nükleotid dizisinde herhangi bir değişim olmadan gen ifadesinde ve işlevinde değişikliklere neden olan kromatin yapısı değişikliklerini ifade eder. Organizmanın gelişim sürecinde epigenetik mekanizmalar çevresel etkilere bağlı olarak gen ifadesinde değişikliklere neden olmaktadır. İnsan genomunun yaklaşık %80,0'inde RNA transkripsiyonu gerçekleşmekte ancak bu transkriptlerin %2,0'sinden azı protein olarak ifade edilmektedir. Kalan transkriptler ise

protein kodlamak yerine gen ifadesinin değişimine katkıda bulunmaktadır.³³

Bir açık okuma çerçevesi bulunmayan ve proteine çevrilemeyen RNA transkriptlerine kodlamayan RNA (ncRNA) adı verilmiştir. Kodlamayan RNA'lar transkripsiyon düzeyinde gen ekspresyonu, RNA işleme ve translasyonu düzenler.³⁴ Kodlamayan RNA'ların nörogelişimsel bozukluklarda değişen gen ekspresyonları ve hastalığın seyri ile ilişki göstermesi nedeniyle, ncRNA'lar yeni ilaç geliştirme çalışmalarının hedef moleküllerinden biri olarak değerlendirilmektedir. Kodlamayan RNA'lar ile DEHB arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar çoğunlukla miRNA üzerine yoğunlaşmıştır. DEHB tanılı olgular ile kontrolleri karşılaştıran bir araştırmada 134 miRNA çalışılmış ve miR-34b/c lokusu ile DEHB arasında anlamlı ilişki olduğu; ayrıca DEHB tanılı bireylerin beyaz kan hücrelerinde miR-34c-3p'nin aşırı üretildiği bildirilmiştir.³⁵ Ayrıca çalışmalarda plazmada birçok miRNA ile DEHB ilişkisi gösterilmiştir.³⁶⁻³⁸ Ancak bu ncRNA'ların beyin ve periferik dokudaki ekspresyonları farklılık gösterdiği için psikiyatrik bozukluklarda biyobelirteç olarak rolleri tartışmalıdır.³⁹ Bunun yanında ncRNA'lar nöroinflamasyon ile ilişkili olarak inflamazom aktivitesini düzenleyerek DEHB belirtilerini ortaya çıkarabilir.

DEHB ve İnflamasyon

Nöral dokuda inflamasyon mikrogliya, astrosit, sitokin, kemokin ve ilişkili moleküler süreçler ile ilişkilidir. Bu değişiklikler bakteri, parazit, virüs gibi enfeksiyöz ajanlara karşı inflamatuvar yanıtla sınırlı değildir. Nöroinflamasyon, mikrogliyal aktivasyon veya nöral immün aktivasyon anlamına gelir.⁴⁰ Nöroinflamasyon beyin gelişimini etkiler ve glial aktivasyon, artmış oksidatif stres, normalden farklı nöronal gelişim, azalmış nörotropik faktörler ve nörotransmitter işlevlerinde değişiklikler aracılığı ile nörogelişimsel hastalıklara neden olabilir.⁴¹⁻⁴⁴

DEHB etiolojisinde inflamasyon ilişkili durumların rolüne dair kanıtlar bulunmaktadır. Çalışmalarda DEHB ile *IL-1RA* geni ve gen ekspresyonu, hücre adezyonu ve inflamasyonda görevli genler arasında ilişki gösterilmiştir.^{45,46} Bununla birlikte; egzema, astım, romatoid artrit, tip 1 diyabetes mellitus, hipotiroidi gibi atopik immün hastalıklarda DEHB sıklığının arttığı bulunmuştur.⁴⁷⁻⁵⁰ Metaanalizlerde DEHB ile atopik immün hastalıklar arasında ilişki gösterilmekle birlikte bu ilişkinin gücüne dair net veriler elde edilememiştir. Metaanalizlerde en tutarlı ilişki çevresel dokularda enflamasyon ile DEHB arasında saptanmıştır.^{51,52} Bir sistematik derlemede; DEHB tanılı kişilerde sitokin gen polimorfizmi, periferik kan sitokin düzeylerini karşılaştıran çalışmalar değerlendirilmiş; DEHB'de inflamasyonun rolü olabileceği belirtilmiştir.⁵³

Metilfenidat tedavisi alan DEHB tanılı çocuklar ile tedaviye başlamamış DEHB tanılı çocuklarda plazma sitokin düzeyini karşılaştıran bir çalışmada; etkin tedavi ile birlikte düzelen semptomlar ile sitokin düzeylerinin de azaldığı bildirilmiştir.⁵⁴

Normal koşullarda kan-beyin bariyeri periferik immün hücrelerin santral sinir sistemine (SSS) geçişine izin vermez.

Yaralanma veya belirgin psikolojik stres varlığında bu hücreler SSS'ye girerek nöron ve diğer glia hücrelerinin işlevlerinde değişiklik yapabilir.⁵⁵ Periferik monositlerin kan beyin bariyerini geçebildiği maternal immün aktivasyon ile bebeğin kan beyin bariyerinde periferik monositlerin görüldüğü çalışmalar ile de desteklenmiştir.⁵⁶

Prenatal inflamasyon ile sonraki süreçte bebeğin davranışsal değişiklikleri arasındaki ilişki oldukça önemlidir. Maternal immün aktivasyonun gebelikte başladığı hayvan modeli çalışmalarında prenatal enfeksiyon ile bebekte oluşan anksiyete benzeri davranışlar, uzun süreli dikkat, bilişsel esneklik ve sosyal davranışlarda değişiklikler gözlenmiş olup maternal inflamasyonun nöronal gelişime etki edeceği düşünülmüştür.⁵⁷⁻⁶² Bununla birlikte; gebeliğin ikinci üç aylık döneminden postnatal 48-72. aya kadar süren bir kohort çalışmasında gebeliğin üçüncü üç ayında ölçülen sitokin düzeylerinin postnatal 48-72 ay arasında DEHB semptomlarını yordayacağı bulunmuştur. Maternal prenatal sitokin düzeylerinin DEHB riski açısından bir biyobelirteç olabileceği düşünülmüştür.⁶³ Bununla birlikte ilk ve ikinci üç ay erken dönemde ölçülen maternal C-reaktif protein (CRP) düzeyinin çocuklarda DEHB ile ilişkisini değerlendiren bir kohort çalışmasında erken dönem CRP düzeyi ile DEHB belirtileri arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bu durum, gebeliğin geç dönemlerindeki inflamasyon ile DEHB belirtilerinin daha çok ilişkili olabileceği şeklinde açıklanmıştır.⁶⁴ Etiyolojiye yönelik araştırmalar, DEHB'de çok sayıda erken dönem çevresel risk faktörünün intrauterin inflamasyonu artırdığını göstermiştir. Gelişim dönemlerinde maruz kalınan nöroinflamasyonun DEHB patofizyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmüştür.⁶⁵⁻⁶⁷

İnflamazom

Herhangi bir patojen veya doku yaralanması durumunda doğal bağışıklık sistemi harekete geçer. Doğal bağışık yanıtı ortaya çıkaran faktörler; patojen ilişkili moleküler protein (PAMPs) ve non-mikrobiyal tehlike ilişkili protein (DAMPs) olarak adlandırılır. Hücrel distresi gösteren, enfeksiyöz ajan (PAMPs) veya hasar ilişkili (DAMPs) bileşikleridir. İnflamazom ilk kez 2002 yılında aktive olmuş immün hücrelerin sitoplazmasında proinflamatuvar kaspazların proteolitik aktivasyonuna önderlik eden supramoleküler yapı olarak tanımlanmıştır.⁶⁸ İnflamasyon yanıtı ile ilişkili olarak tanımlanan hücre içi multimerik protein komplekslerine inflamazom adı verilir. Tanımlanan inflamazom kompleksleri şunlardır; NLRP1, NLRP3, IPAF, IFI16, NLRC4 ve AIM2.

İnflamazom aktivasyonu, konağın savunmasını göstermekle birlikte hücreyi hasardan korumak için de gereklidir. İnflamazom aktivasyonu bakteri, virüs, mantar, parazit gibi patojen ilişkili aktifleyici sinyaller veya doku hasarı ile gerçekleşir. Doku hasarı ile ilişkili hücre içi sinyaller iyon çıkışı, mitokondriyal işlev bozukluğu, reaktif oksijen metabolitleri ve sterol biyosentezi ve glikoliz ile ilişkili metabolik faktörler olarak sınıflandırılmıştır.

Bazı sitoplazmik patern tanıyıcı reseptörler (PRR); inflamazom toplama, bulma becerisine sahiptir ve protein bölge yapısına göre

sınıflandırılır. İnflamazom toplayıcı PRR makrofajlar, dentritik hücreler, nötrofiller ve epitelyal hücrelerden salınır. İnflamazom aktivasyonunda son yolak inflamatuvar kaspaz aktivasyonudur. Kaspaz aktivasyonu ile interlökin-1beta (IL-1beta) ve/veya IL-18 gibi proinflamatuvar sitokinlerin proteolitik aktivasyonu olur. Özellikle IL-18'in inflamasyonun aktivasyonu ve düzenlenmesinde önemli rol aldığı düşünülmektedir. Aktif inflamazom, IL-1 ailesi sitokinleri (IL-1beta ve IL-18) salınımı yapar. Apoptoz ve proptoz de aktif inflamazomun işlevlerindedir. İnflamazom aktivasyonu ateşleme basamağında posttranskripsiyonel ve posttranslasyonel olarak düzenlenir.^{69,70}

İnflamazomların epigenetik olarak posttranskripsiyonel düzenlenmesi çalışmalarda gösterilmiştir. DNA metilasyonu ve histon asetilasyonu gibi epigenetik faktörlerin mikobakteri tuberculosis enfeksiyonunda ve borteomibin başlattığı nöropatide NLRP3 mRNA ekspresyonunu düzenlediği bulunmuştur. Bağırsak inflamasyonu, akut akciğer zedelenmesi, nöroinflamasyon, Parkinson hastalığı, koroner kalp hastalığı, oral skuamöz hücreli karsinom gibi patolojilerde miRNA'ların inflamazom inhibisyonu yaparak epigenetik değişikliklere sebep olduğu gösterilmiştir.⁷¹ Yazında DEHB ve inflamazom aktivitesi üzerinden ncRNA'lar ile ilgili yapılmış çalışma bulunmamaktadır ancak prenatal beyin gelişiminde inflamazom aktivitesi ve epigenetik değişimler olabileceği gösterilmiştir. Gelişmekte olan striatum ve talamustaki mikroglialar kaspaz-1 aktivasyonu ve inflamazom aktivasyonu ile proptozu uğrar. Fetal beyin gelişimi sırasında proptoz, zaman ve konuma göre değişkenlik gösterir ve kaspaz-1 bağımlıdır. Bir hayvan çalışmasında kaspaz-1 veya inflamazom düzenleyici NLRP3, IL-1R ve Gasdermin yokluğunda hipeaktivite, dikkatsizlik ve dürtüsellik ile karakterize davranışsal değişiklikler gözlenmiştir. Bununla birlikte NLRP3 inhibitör enjeksiyonu ile DEHB benzeri belirtilerin oluştuğu ve kaspaz-1'in re-ekspresyonu ile birlikte DEHB belirtilerinin ortadan kalktığı gösterilmiştir. Mikroglial inflamazom aktivitesi ve proptozun normal gelişim için gerekli olduğu, bu yolaktaki sapmaların DEHB için bir risk faktörü oluşturabileceği düşünülmüştür.⁷²

Önceki çalışmalarda depresyon, bipolar, şizofreni, postpartum depresyon gibi psikiyatrik bozukluklarda erişkinlerde inflamazom aktivitesi gösterilmiştir.⁷³⁻⁷⁸ Postmortem yapılmış bir çalışmada NLRP3 inflamazomun nöroinflamasyonu tetikleyerek depresyon benzeri belirtiler oluşturduğu bildirilmiştir.⁷⁹ Başka bir çalışmada ise fluoksetinin NLRP3-ASC inflamazom aktivitesini durdurduğu bulunmuştur.⁸⁰ NLRP3 bağımlı proptoz inhibisyonunun depresyon tedavisinde seçenek olabileceği düşünülmüştür.⁸¹

DEHB tanımlı çocuklarda inflamazom komplekslerinin değerlendirildiği bir çalışmada; AIM2 ve NLRP3 inflamazomlarının artırılarak düzenlenmesi ile IL-1beta ve IL-18 gibi inflamatuvar sitokin üretiminin arttığı, antiinflamatuvar özellikteki IL-33'ün ise azaldığı gösterilmiştir.⁸²

Sonuç

Sonuç olarak; yazında DEHB ve nöroinflamasyon ilişkisi oldukça sık olarak çalışılsa da DEHB ve nöroinflamasyon etiyojisi üzerinden çocuklarda ve yetişkinlerde inflamazom aktivitesini değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Bugüne kadar yapılmış çalışmalar belirli inflamazomların tanıda biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini ve inflamazom inhibisyonu üzerinden tedavi seçeneklerinin DEHB tanılı bireylerde umut vaat edici tedavi seçeneklerinden olabileceğini düşündürmektedir. İlerleyen yıllarda bu alanda yapılacak çalışmalar inflamazomların DEHB tanısında ve tedavisinde önemli bir seçenek olarak yer alıp alamayacağını gösterecektir.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Tıbbi Uygulamalar: B.Ş., N.C.B., Konsept: B.Ş., N.C.B., Dizayn: B.Ş., N.C.B., Veri Toplama veya İşleme: B.Ş., Analiz veya Yorumlama: B.Ş., N.C.B., Literatür Arama: B.Ş., Yazan: B.Ş., N.C.B.

Çıkar Çatışması: Bu makalenin yazarlarından biri olan Nagihan Cevher Binici, Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi'nin Editörler Kurulu üyesidir. Ancak, makalenin editöryal kararının herhangi bir aşamasında yer almamıştır. Bu makaleyi değerlendiren editörler farklı kurumlardan gelmektedir. Diğer yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW, Corners CK, Emslie GJ, Jensen PS, McCracken JT, Swanson JM, Lopez M; TEXAS CONSENSUS CONFERENCE PANEL ON PHARMACOTHERAPY OF CHILDHOOD ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER. The Texas Children's Medication Algorithm Project: revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45:642-657.
- Castells X, Ramon M, Cunill R, Olivé C, Serrano D. Relationship Between Treatment Duration and Efficacy of Pharmacological Treatment for ADHD: A Meta-Analysis and Meta-Regression of 87 Randomized Controlled Clinical Trials. *J Atten Disord*. 2021;25:1352-1361.
- Thomas R, Sanders S, Doust J, Beller E, Glasziou P. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;135:e994-e1001.
- Gupte-Singh K, Singh RR, Lawson KA. Economic Burden of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder among Pediatric Patients in the United States. *Value Health*. 2017;20:602-609.
- Dalsgaard S, Østergaard SD, Leckman JF, Mortensen PB, Pedersen MG. Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. *Lancet*. 2015;385:2190-2196.
- Charach A, Yeung E, Climans T, Lillie E. Childhood attention-deficit/hyperactivity disorder and future substance use disorders: comparative meta-analyses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50:9-21.
- Daley D, Birchwood J. ADHD and academic performance: why does ADHD impact on academic performance and what can be done to support ADHD children in the classroom? *Child Care Health Dev*. 2010;36:455-464.
- Barkley RA, Murphy KR, Dupaul GI, Bush T. Driving in young adults with attention deficit hyperactivity disorder: knowledge, performance, adverse outcomes, and the role of executive functioning. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002;8:655-672.
- Faraone SV, Mick E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2010;33:159-180.
- Choi G, Keil AP, Richardson DB, Daniels JL, Hoffman K, Villanger GD, Sakhi AK, Thomsen C, Reichborn-Kjennerud T, Aase H, Engel SM. Pregnancy exposure to organophosphate esters and the risk of attention-deficit hyperactivity disorder in the Norwegian mother, father and child cohort study. *Environ Int*. 2021;154:106549.
- Han JY, Kwon HJ, Ha M, Paik KC, Lim MH, Gyu Lee S, Yoo SJ, Kim EJ. The effects of prenatal exposure to alcohol and environmental tobacco smoke on risk for ADHD: a large population-based study. *Psychiatry Res*. 2015;225:164-168.
- Eubig PA, Aguiar A, Schantz SL. Lead and PCBs as risk factors for attention deficit/hyperactivity disorder. *Environ Health Perspect*. 2010;118:1654-1667.
- Hack M, Taylor HG, Schluchter M, Andreias L, Drotar D, Klein N. Behavioral outcomes of extremely low birth weight children at age 8 years. *J Dev Behav Pediatr*. 2009;30:122-130.
- Rodriguez A, Bohlin G. Are maternal smoking and stress during pregnancy related to ADHD symptoms in children? *J Child Psychol Psychiatry*. 2005;46:246-254.
- Ernst M, Moolchan ET, Robinson ML. Behavioral and neural consequences of prenatal exposure to nicotine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40:630-641.
- Bonvicini C, Faraone SV, Scassellati C. Attention-deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and meta-analysis of genetic, pharmacogenetic and biochemical studies. *Mol Psychiatry*. 2016;21:872-884.
- Hawi Z, Cummins TD, Tong J, Johnson B, Lau R, Samarraï W, Bellgrove MA. The molecular genetic architecture of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 2015;20:289-297.
- Cristino AS, Williams SM, Hawi Z, An JY, Bellgrove MA, Schwartz CE, Costa Lda F, Cladianos C. Neurodevelopmental and neuropsychiatric disorders represent an interconnected molecular system. *Mol Psychiatry*. 2014;19:294-301.
- Ramos-Quiroga JA, Nasillo V, Fernández-Aranda F, Casas M. Addressing the lack of studies in attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Expert Rev Neurother*. 2014;14:553-567.
- Franke B, Michelini G, Asherson P, Banaschewski T, Bilbow A, Buitelaar JK, Corman B, Faraone SV, Ginsberg Y, Haavik J, Kuntsi J, Larsson H, Lesch KP, Ramos-Quiroga JA, Réthelyi JM, Ribases M, Reif A. Live fast, die young? A review on the developmental trajectories of ADHD across the lifespan. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2018;28:1059-1088.
- Moffitt TE, Houts R, Asherson P, Belsky DW, Corcoran DL, Hammerle M, Harrington H, Hogan S, Meier MH, Polanczyk GV, Poulton R, Ramrakha S, Sugden K, Williams B, Rohde LA, Caspi A. Is Adult ADHD a Childhood-Onset Neurodevelopmental Disorder? Evidence From a Four-Decade Longitudinal Cohort Study. *Am J Psychiatry*. 2015;172:967-977.
- Franke B, Vasquez AA, Johansson S, Hoogman M, Romanos J, Boreatti-Hümmer A, Heine M, Jacob CP, Lesch KP, Casas M, Ribases M, Bosch R, Sánchez-Mora C, Gómez-Barros N, Fernández-Castillo N, Bayés M, Halmøy A, Helleland H, Landaas ET, Fasmer OB, Knappskog PM, Heister AJ, Kiemeny LA, Kooij JJ, Boonstra AM, Kan CC, Asherson P, Faraone SV, Buitelaar JK, Haavik J, Corman B, Ramos-Quiroga JA, Reif A. Multicenter analysis of the SLC6A3/DAT1 VNTR haplotype in persistent ADHD suggests differential involvement of the gene in childhood and persistent ADHD. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35:656-664.
- Palladino VS, McNeill R, Reif A, Kittel-Schneider S. Genetic risk factors and gene-environment interactions in adult and childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet*. 2019;29:63-78.

24. Gould KL, Coventry WL, Olson RK, Byrne B. Gene-Environment Interactions in ADHD: The Roles of SES and Chaos. *J Abnorm Child Psychol.* 2018;46:251-263.
25. Choudhry Z, Sengupta SM, Grizenko N, Fortier ME, Thakur GA, Bellingham J, Joober R. LPHN3 and attention-deficit/hyperactivity disorder: interaction with maternal stress during pregnancy. *J Child Psychol Psychiatry.* 2012;53:892-902.
26. Langley K, Turic D, Rice F, Holmans P, van den Bree MB, Craddock N, Kent L, Owen MJ, O'Donovan MC, Thapar A. Testing for gene x environment interaction effects in attention deficit hyperactivity disorder and associated antisocial behavior. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008;147B:49-53.
27. Brookes KJ, Neale B, Xu X, Thapar A, Gill M, Langley K, Hawi Z, Mill J, Taylor E, Franke B, Chen W, Ebstein R, Buitelaar J, Banaschewski T, Sonuga-Barke E, Eisenberg J, Manor I, Miranda A, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Faraone SV, Asherson P. Differential dopamine receptor D4 allele association with ADHD dependent of proband season of birth. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008;147B:94-99.
28. Altink ME, Arias-Vásquez A, Franke B, Slaats-Willemse DI, Buschgens CJ, Rommelse NN, Fliers EA, Anney R, Brookes KJ, Chen W, Gill M, Mulligan A, Sonuga-Barke E, Thompson M, Sergeant JA, Faraone SV, Asherson P, Buitelaar JK. The dopamine receptor D4 7-repeat allele and prenatal smoking in ADHD-affected children and their unaffected siblings: no gene-environment interaction. *J Child Psychol Psychiatry.* 2008;49:1053-1060.
29. Neuman RJ, Lobos E, Reich W, Henderson CA, Sun LW, Todd RD. Prenatal smoking exposure and dopaminergic genotypes interact to cause a severe ADHD subtype. *Biol Psychiatry.* 2007;61:1320-1328.
30. Brookes KJ, Mill J, Guindalini C, Curran S, Xu X, Knight J, Chen CK, Huang YS, Sethna V, Taylor E, Chen W, Breen G, Asherson P. A common haplotype of the dopamine transporter gene associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and interacting with maternal use of alcohol during pregnancy. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63:74-81.
31. Thapar A, Langley K, Fowler T, Rice F, Turic D, Whittinger N, Aggleton J, Van den Bree M, Owen M, O'Donovan M. Catechol O-methyltransferase gene variant and birth weight predict early-onset antisocial behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62:1275-1278.
32. Kahn RS, Khoury J, Nichols WC, Lanphear BP. Role of dopamine transporter genotype and maternal prenatal smoking in childhood hyperactive-impulsive, inattentive, and oppositional behaviors. *J Pediatr.* 2003;143:104-110.
33. Djebali S, Davis CA, Merkel A, Dobin A, Lassmann T, Mortazavi A, Tanzer A, Lagarde J, Lin W, Schlesinger F, Xue C, Marinov GK, Khatun J, Williams BA, Zaleski C, Rozowsky J, Röder M, Kokocinski F, Abdelhamid RF, Alioto T, Antoshechkin I, Baer MT, Bar NS, Batut B, Bell K, Bell I, Chakraborty S, Chen X, Chrast J, Curado J, Derrien T, Drenkow J, Dumais E, Dumais J, Duttagupta R, Falconnet E, Fastuca M, Fejes-Toth K, Ferreira P, Foissac S, Fullwood MJ, Gao H, Gonzalez D, Gordon A, Gunawardena H, Howald C, Jha S, Johnson R, Kapranov P, King B, Kingswood C, Luo OJ, Park E, Persaud K, Preall JB, Ribeca P, Risk B, Robyr D, Sammeth M, Schaffer L, See LH, Shahab A, Skancke J, Suzuki AM, Takahashi H, Tilgner H, Trout D, Walters N, Wang H, Wrobel J, Yu Y, Ruan X, Hayashizaki Y, Harrow J, Gerstein M, Hubbard T, Reymond A, Antonarakis SE, Hannon G, Giddings MC, Ruan Y, Wold B, Carninci P, Guigó R, Gingeras TR. Landscape of transcription in human cells. *Nature.* 2012;489:101-108.
34. Cech TR, Steitz JA. The noncoding RNA revolution-trashing old rules to forge new ones. *Cell.* 2014;157:77-94.
35. Garcia-Martínez I, Sánchez-Mora C, Págerols M, Richarte V, Corrales M, Fadeuilhe C, Cormand B, Casas M, Ramos-Quiroga JA, Ribasés M. Preliminary evidence for association of genetic variants in pri-miR-34b/c and abnormal miR-34c expression with attention deficit and hyperactivity disorder. *Transl Psychiatry.* 2016;6:e879.
36. Wang LJ, Li SC, Lee MJ, Chou MC, Chou WJ, Lee SY, Hsu CW, Huang LH, Kuo HC. Blood-borne MicroRNA biomarker evaluation in attention-deficit/hyperactivity disorder of Han Chinese individuals: an exploratory study. *Frontiers in psychiatry.* 2018;9:227.
37. Wu LH, Peng M, Yu M, Zhao QL, Li C, Jin YT, Jiang Y, Chen ZY, Deng NH, Sun H, Wu XZ. Circulating MicroRNA Let-7d in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neuromolecular Med.* 2015;17:137-146.
38. Kandemir H, Erdal ME, Selek S, Ay Öİ, Karababa İF, Kandemir SB, Ay ME, Yılmaz ŞG, Bayazıt H, Taşdelen B. Evaluation of several micro RNA (miRNA) levels in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Lett.* 2014;580:158-162.
39. Zhang HP, Liu XL, Chen JJ, Cheng K, Bai SJ, Zheng P, Zhou CJ, Wang W, Wang HY, Zhong LM, Xie P. Circulating microRNA 134 sheds light on the diagnosis of major depressive disorder. *Transl Psychiatry.* 2020;10:95.
40. Dunn GA, Nigg JT, Sullivan EL. Neuroinflammation as a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder. *Pharmacol Biochem Behav.* 2019;182:22-34.
41. Belmadani A, Tran PB, Ren D, Miller RJ. Chemokines regulate the migration of neural progenitors to sites of neuroinflammation. *J Neurosci.* 2006;26:3182-3191.
42. Réus GZ, Fries GR, Stertz L, Badawy M, Passos IC, Barichello T, Kapczinski F, Quevedo J. The role of inflammation and microglial activation in the pathophysiology of psychiatric disorders. *Neuroscience.* 2015;300:141-154.
43. Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry.* 2008;64:527-532.
44. Kronfol Z, Remick DG. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry.* 2000;157:683-694.
45. Zayats T, Athanasiu L, Sonderby I, Djurovic S, Westlye LT, Tamnes CK, Fladby T, Aase H, Zeiner P, Reichborn-Kjennerud T, Knappskog PM, Knudsen GP, Andreassen OA, Johansson S, Haavik J. Genome-wide analysis of attention deficit hyperactivity disorder in Norway. *PLoS One.* 2015;10:e0122501.
46. Segman RH, Meltzer A, Gross-Tsur V, Kosov A, Frisch A, Inbar E, Darvasi A, Levy S, Goltser T, Weizman A, Galili-Weisstub E. Preferential transmission of interleukin-1 receptor antagonist alleles in attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry.* 2002;7:72-74.
47. Schmitt J, Romanos M, Schmitt NM, Meurer M, Kirch W. Atopic eczema and attention-deficit/hyperactivity disorder in a population-based sample of children and adolescents. *JAMA.* 2009;301:724-726.
48. Lin YT, Chen YC, Gau SS, Yeh TH, Fan HY, Hwang YY, Lee YL. Associations between allergic diseases and attention deficit hyperactivity/oppositional defiant disorders in children. *Pediatr Res.* 2016;80:480-485.
49. Liao TC, Lien YT, Wang S, Huang SL, Chen CY. Comorbidity of Atopic Disorders with Autism Spectrum Disorder and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Pediatr.* 2016;171:248-255.
50. Buske-Kirschbaum A, Schmitt J, Plessow F, Romanos M, Weidinger S, Roessner V. Psychoendocrine and psychoneuroimmunological mechanisms in the comorbidity of atopic eczema and attention deficit/hyperactivity disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2013;38:12-23.
51. Schans JV, Çiçek R, de Vries TW, Hak E, Hoekstra PJ. Association of atopic diseases and attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analyses. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;74:139-148.
52. Miyazaki C, Koyama M, Ota E, Swa T, Mlunde LB, Amiya RM, Tachibana Y, Yamamoto-Hanada K, Mori R. Allergic diseases in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2017;17:120.

53. Anand D, Colpo GD, Zeni G, Zeni CP, Teixeira AL. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder And Inflammation: What Does Current Knowledge Tell Us? A Systematic Review. *Front Psychiatry*. 2017;8:228.
54. Oades RD, Myint AM, Dauvermann MR, Schimmelmann BG, Schwarz MJ. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: an exploration of associations of cytokines and kynurenine metabolites with symptoms and attention. *Behav Brain Funct*. 2010;6:32.
55. Wohleb ES, McKim DB, Sheridan JF, Godbout JP. Monocyte trafficking to the brain with stress and inflammation: a novel axis of immune-to-brain communication that influences mood and behavior. *Front Neurosci*. 2015;8:447.
56. Stolp HB, Dziegielewska KM. Review: Role of developmental inflammation and blood-brain barrier dysfunction in neurodevelopmental and neurodegenerative diseases. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2009;35:132-146.
57. Malkova NV, Yu CZ, Hsiao EY, Moore MJ, Patterson PH. Maternal immune activation yields offspring displaying mouse versions of the three core symptoms of autism. *Brain Behav Immun*. 2012;26:607-616.
58. Machado CJ, Whitaker AM, Smith SE, Patterson PH, Bauman MD. Maternal immune activation in nonhuman primates alters social attention in juvenile offspring. *Biol Psychiatry*. 2015;77:823-832.
59. Bitanhirwe BK, Peleg-Raibstein D, Mouttet F, Feldon J, Meyer U. Late prenatal immune activation in mice leads to behavioral and neurochemical abnormalities relevant to the negative symptoms of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35:2462-2478.
60. Vuillermot S, Joodmardi E, Perlmann T, Ögren SO, Feldon J, Meyer U. Prenatal immune activation interacts with genetic *Nurr1* deficiency in the development of attentional impairments. *J Neurosci*. 2012;32:436-451.
61. Makinson R, Lloyd K, Rayasam A, McKee S, Brown A, Barila G, Grissom N, George R, Marini M, Fabry Z, Elovitz M, Reyes TM. Intrauterine inflammation induces sex-specific effects on neuroinflammation, white matter, and behavior. *Brain Behav Immun*. 2017;66:277-288.
62. Arsenault D, St-Amour I, Cisbani G, Rousseau LS, Cicchetti F. The different effects of LPS and poly I:C prenatal immune challenges on the behavior, development and inflammatory responses in pregnant mice and their offspring. *Brain Behav Immun*. 2014;38:77-90.
63. Gustafsson HC, Sullivan EL, Battison EAJ, Holton KF, Graham AM, Karalunas SL, Fair DA, Loftis JM, Nigg JT. Evaluation of maternal inflammation as a marker of future offspring ADHD symptoms: A prospective investigation. *Brain Behav Immun*. 2020;89:350-356.
64. Chudal R, Brown AS, Gyllenberg D, Hinkka-Yli-Salomäki S, Sucksdorff M, Surcel HM, Upadhyaya S, Sourander A. Maternal serum C-reactive protein (CRP) and offspring attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2020;29:239-247.
65. Terasaki LS, Schwarz JM. Effects of Moderate Prenatal Alcohol Exposure during Early Gestation in Rats on Inflammation across the Maternal-Fetal-Immune Interface and Later-Life Immune Function in the Offspring. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2016;11:680-692.
66. Shankar K, Zhong Y, Kang P, Lau F, Blackburn ML, Chen JR, Borengasser SJ, Ronis MJ, Badger TM. Maternal obesity promotes a proinflammatory signature in rat uterus and blastocyst. *Endocrinology*. 2011;152:4158-4170.
67. Costenbader KH, Karlson EW. Cigarette smoking and autoimmune disease: what can we learn from epidemiology? *Lupus*. 2006;15:737-745.
68. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell*. 2002;10:417-426.
69. Rathinam VA, Vanaja SK, Fitzgerald KA. Regulation of inflammasome signaling. *Nat Immunol*. 2012;13:333-342.
70. Song N, Li T. Regulation of NLRP3 Inflammasome by Phosphorylation. *Front Immunol*. 2018;9:2305.
71. Tezcan G, Martynova EV, Gilazieva ZE, McIntyre A, Rizvanov AA, Khaiboullina SF. MicroRNA Post-transcriptional Regulation of the NLRP3 Inflammasome in Immunopathologies. *Front Pharmacol*. 2019;10:451.
72. Chuang H-C, Nichols EK, Rauch I, Chang W-C, Misra R, Lin PM, Kitaoka M, Vance RE, Saijo K. Defective cell death of distinct microglial subsets contributes to ADHD-like behavior in mice. *bioRxiv*. 2019:749390.
73. Scaini G, Barichello T, Fries GR, Kennon EA, Andrews T, Nix BR, Zunta-Soares G, Valvassori SS, Soares JC, Quevedo J. TSP0 upregulation in bipolar disorder and concomitant downregulation of mitophagic proteins and NLRP3 inflammasome activation. *Neuropsychopharmacology*. 2019;44:1291-1299.
74. Vizlin-Hodzic D, Zhai Q, Illes S, Södersten K, Truvé K, Parris TZ, Sobhan PK, Salmela S, Koslaj ST, Kanduri C, Strandberg J, Seth H, Bontell TO, Hanse E, Ågren H, Funa K. Early onset of inflammation during ontogeny of bipolar disorder: the NLRP2 inflammasome gene distinctly differentiates between patients and healthy controls in the transition between iPS cell and neural stem cell stages. *Transl Psychiatry*. 2017;7:e1010.
75. Taene A, Khalili-Tanha G, Esmaeili A, Mobasheri L, Kooshkaki O, Jafari S, Shokouhifar A, Sarab GA. The Association of Major Depressive Disorder with Activation of NLRP3 Inflammasome, Lipid Peroxidation, and Total Antioxidant Capacity. *J Mol Neurosci*. 2020;70:65-70.
76. Kaufmann FN, Costa AP, Ghisleni G, Diaz AP, Rodrigues ALS, Peluffo H, Kaster MP. NLRP3 inflammasome-driven pathways in depression: Clinical and preclinical findings. *Brain Behav Immun*. 2017;64:367-383.
77. Zhu J, Tang J. LncRNA Gm14205 induces astrocytic NLRP3 inflammasome activation via inhibiting oxytocin receptor in postpartum depression. *Biosci Rep*. 2020;40:BSR20200672.
78. Mohammadi A, Rashidi E, Amoeian VG. Brain, blood, cerebrospinal fluid, and serum biomarkers in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2018;265:25-38.
79. Pandey GN, Zhang H, Sharma A, Ren X. Innate immunity receptors in depression and suicide: upregulated NOD-like receptors containing pyrin (NLRPs) and hyperactive inflammasomes in the postmortem brains of people who were depressed and died by suicide. *J Psychiatry Neurosci*. 2021;46:E538-E547.
80. Ambati M, Apicella I, Wang SB, Narendran S, Leung H, Pereira F, Nagasaka Y, Huang P, Varshney A, Baker KL, Marion KM, Shadmehr M, Stains CI, Werner BC, Satta SR, Taylor EW, Sutton SS, Magagnoli J, Gelfand BD. Identification of fluoxetine as a direct NLRP3 inhibitor to treat atrophic macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118:e2102975118.
81. Wan T, Li X, Fu M, Gao X, Li P, Guo W. NLRP3-Dependent Pyroptosis: A Candidate Therapeutic Target for Depression. *Front Cell Neurosci*. 2022;16:863426.
82. Saresella M, Piancone F, Marventano I, Zoppis M, Hernis A, Zanette M, Trabattoni D, Chiappedi M, Ghezzi A, Canevini MP, la Rosa F, Esposito S, Clerici M. Multiple inflammasome complexes are activated in autistic spectrum disorders. *Brain Behav Immun*. 2016;57:125-133.