

주의력결핍-과잉행동장애의 신경발달학적 고찰

NEURODEVELOPMENTAL PERSPECTIVE OF ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER(ADHD)

안 동 현*†

Dong Hyun Ahn, M.D., Ph.D.*†

요 약 : ADHD는 소아정신질환 가운데 가장 흔한 신경발달학적 질환으로 간주되고 있다. ADHD의 원인은 아직 명확하게 밝혀지지는 않았지만 다양한 유전적 및 신경학적 요인들이 관여하는 것은 틀림없고, 이들이 신경계의 특정 부위와 경로에 이상을 초래하는 것으로 알려져 있다. 이 논문에서는 최근의 연구들을 중심으로 ADHD의 원인과 관련한 신경발달학적 측면을 고찰하고자 한다.

방법은 Medline검색을 통해 최근 발표된 논문들, ADHD 관련 단행본, ADHD를 특집으로 한 몇 개의 잡지에 실린 중설 논문들 및 연관 참고문헌 등을 토대로 조사하였다.

결과는 ADHD의 신경발달학적 측면에서 일부 유전적인 요인과 임신 및 출생전후의 환경적 요인 등이 복합적으로 작용하여 발달하는 뇌를 변형시킴으로서 주로 대뇌의 prefrontal cortex-striatal network를 구조적으로 혹은 기능적으로 저하되어 발생하는 것으로 생각할 수 있다. 임신 2기에 ADHD의 발생과 관련한 대뇌 및 소뇌 이상을 초래한다는 주장을 하기도 하였으며, 이들 이상은 더 이상 진행하지 않고 고정된 것이라는 주장도 있지만, ADHD의 원인과 관련하여 신경발달학적으로 어떤 시기에, 어떤 손상이나 영향에 의해, 어떤 이상이 초래하여 발생하는지에 대해서는 아직 연구가 매우 부족하다.

결론적으로 주의력 체계와 관련한 신경전달회로의 차이, 도파민계와 노에피네프린계의 기능이나 증상과 관련한 차이 등을 포함하여 신경발달학적인 면에 대한 보다 심도 있는 연구들이 시행되어야 할 것이다.

중심 단어 : 주의력결핍-과잉행동장애 · 발달 · 신경생물학.

신경발달학적 장애로서의 ADHD

주의력결핍-과잉행동장애(attention-deficit/hyperactivity disorder, 이하 ADHD)의 핵심증상은 주의력과 충동조절의 결함, 과잉행동으로 아동기 초기부터 그 증상을 나타내는 아동 및 청소년기 정신질환 가운데 가장 흔하고 중요하다.¹⁾ 오래전부터 널리 알려져 왔고 많은 연구가 진행되었음에도 불구하고 이 장애의 원인은 아직 밝혀지지 못하고 있지만, 이와 관련한 여러 요인들은 상당히 연구되어 있다.

이러한 여러 관련 요인들을 고려할 때 ADHD는 다양한 원인에 의한 이질적인 증후군으로 복합적인 뇌발달과정의 이상이나 결함에 의한 최종경로(final common pathway)로 간

주 된다.²⁾ 이런 근거에서 흔히 “발달학적 지연” 혹은 생애 초기발달에 이상으로 초래되는 것으로 여겨지고 있다. 하지만 이러한 발달 과정에서의 이상이 어떤 시기나 과정에 어떻게 작용하여 변화를 가져오는가? 하는 면에서는 아직 많은 연구가 부족한 편이다. 최근 아동기의 ADHD뿐 아니라, 청소년기 및 성인기에서의 ADHD에 대해서도 관심을 갖게 되고 연구가 진행하면서 특히 ADHD의 발달학적 측면이 생애 초기는 물론 아동기를 거쳐 청소년 및 성인기까지 전 생애의 발달학적 측면에 대한 관심³⁾이 높아지고 있다. 하지만 여기서는 성인기로의 이행이나 경과에 대해서보다는 주로 생애 초기의 발생부터 아동기까지 ADHD의 원인과 연관된 면에 초점을 맞추어 논의한다. 또 ADHD뿐 아니라 다른 정신질환⁴⁾에서도 신경발달학적 측면에 대해 많은 관심이 일어나고 있다.

*한양대학교 의과대학 신경정신과학교실 Department of Psychiatry, College of Medicine, Hanyang University, Seoul

†교신저자 : 안동현, 133-792 서울 성동구 행당동 17 한양대학교 의과대학 신경정신과학교실

전화 : (02) 2290-8425 · 전송 : (02) 2298-2055 · E-mail : ahndh@hanyang.ac.kr

정상 대뇌발달

1. 대뇌발달의 개괄

인간의 뇌는 수 십억개의 신경세포와 수 백억개의 시냅스 연결로 구성된다. 유전자(gene)에 의해 기본 골격이 짜여 지기는 하지만, 아주 구체적인 것은 유전적으로 결정된 토대를 바탕으로 경험에 의해 최종적인 형태와 연결을 이룬다. 이러한 과정을 “발달학적 가소성(developmental plasticity)”이라고 부른다⁵⁾.

뇌는 크게 몇 단계를 걸쳐 발달한다. 먼저 출생 전에, 뇌는 미성숙한 신경세포가 성인의 2~3배 갖는데, 최종 위치로 이동하고 적절한 연결을 수행하려는 시도에서 arborize된다. 가장 놀라운 것은, 이러한 신경세포의 50% 이상이 세포사망 혹은 apoptosis로 알려진 과정을 통해 출생 전에 제거된다. corticosteroid의 정도 변화가 이 과정을 시작하고 종료하는데 결정적인 역할을 하는 것⁶⁾으로 알려져 있다.

출생 시, 해마 dentate gyrus에서는 전 생애에 걸쳐 줄기 세포(stem cell)가 신경세포를 생산하기도 하지만⁷⁾, 대부분의 뇌 영역에서 신경세포의 생산(neurogenesis)은 멈춘다. 출생부터 5세까지, 뇌의 크기는 3배가 느는데, 그 대부분은 fiber tract의 수초화(myelination)에 의한 것으로, 이러한 수초화로 인하여 정보 교환의 속도가 급격히 증가한다. 이러한 수초화율은 뇌 부위에 따라 아주 다른데, 필수적인 운동계는 생애초기에 수초화되는데 비해, 전전두엽 피질은 매우 늦게 진행된다. 같은 부위라고 하더라도 뇌량, 해마 등에서는 성별에 따라 수초화가 달라지기도 한다.

아동기에는 axonal and dendritic arborization이 급격하게 증가하고, 시냅스 연결이 매우 빠르게 늘어난다. 이 과정은 마치 출생 전 신경세포의 과생산과 제거와 비슷하다. 이때 시냅스, 수용체, dendrites, axons의 과생산(overproduction)이 있고, 세포사망은 일어나지 않지만 성인기로 이행하면서 prune back한다. Pruning율과 정도는 부위에 따라 다르다. 실험쥐의 nigrostriatal system에서 DA수용체가 사춘기가 시작하면서 즉시 prune하고, 성인기 초기에 전전두엽에서 prune하지만, NA로의 변연계 연결에서는 prune하지 않는다⁸⁾⁹⁾. 이러한 pruning의 결과로 시냅스 연결에서 특정 유형이 제거될 수 있다. 예를 들어, 자가수용체(autoceptor) 기능을 조절하는 도파민 합성이 사춘기 이전에는 전전두엽에 존재하지만, 성인기에는 존재하지 않는다¹⁰⁾. 더욱이 신경세포간 회로(interneuron circuit)가 미성숙한 전전두엽에서는 도파민 합성을 자극하지만, 성인의 전전두엽에서는 그렇지 않다. 이러한 pruning과정의 이상으로 일부 정신질환의 발현을 설

명하기도 한다.

2. 대뇌의 시냅스, 수용체, 신경연결의 과생산 및 pruning

Jacobson¹¹⁾은 “선택적 고갈에 의한 신경 조절(neuronal modification by selective depletion)”이라는 설을 제안하였다. 그는 여기에서 시냅스의 과생산은 유전적으로 미리 계획되어 있고, 회로의 마지막 형성은 세포 상호작용에 근거한 시냅스의 제거에 의해 일어난다고 주장하였다. 이에 비해 Teicher 등¹²⁾은 발달하는 포유류의 대뇌는 새로운 정보를 획득하고 기술을 발달시키기 위한 풍부한 신경망(neural network)이 존재하고, 이 풍부한 신경망은 많은 대사활동에 의해 서서히 작동하고, 장기간의 깊은 수면을 필요로 한다고 주장한다. 어떤 특정 발달단계에서, 지나치고 불필요한 연결은 획득한 기술을 수행 능력을 높이기 위해 재구성된다. 대뇌가 이런 방식으로 발달하도록 고안되어 있기 때문에, 초기 경험의 효과에 의해 대뇌는 내부적으로 변형되고, 부적절하거나 혹은 나쁜 경험의 결과가 지속하고 비가역적이 될 수 있다.

ADHD의 원인과 관련한 신경발달학적 요인들

1. 유전 요인

ADHD는 가족력을 분명하게 갖고, 유전적 소인이 매우 중요하다. 우선 가계도 연구에서 ADHD 아동의 부모 및 친척들 가운데 ADHD를 포함하여 품행장애, 약물남용, 우울장애가 높은 빈도로 보고된다. 이 가운데 ADHD를 보면 형제는 대략 30%내외의 발현율, 부모가 ADHD인 경우에 그 자녀는 57%의 위험율¹³⁾을 나타낸다. 최근에 그들은 ADHD아동의 가족들 가운데 주요우울장애의 빈도가 높게 나타나면서, ADHD에 관여하는 동일한 유전자의 비특이적인 표현 가능성을 시사하였다.

두 번째는 입양아동에 대한 연구로 Cadoret과 Stewart의 연구¹⁴⁾에서 283명의 입양아를 조사하였을 때, 친부모가 비행 혹은 범죄인이었을 경우, 입양 보낸 자녀가 ADHD로 진단될 가능성이 높았다. 이것은 다른 몇몇 연구에서도 상당히 유력한 관련이 있었다.

세 번째는 쌍생아연구인데, 1970년대와 80년대 시행된 초기 연구들에서도 유전적 요인이 매우 높은 것으로 시사되었다. Goodman과 Stevenson¹⁵⁾이 많은 수의 쌍생아를 대상으로 시행하였는데, 과잉행동과 주의산만 요인이 약 50%의 유전적 요인으로 밝혀졌다. 임상적으로 상당한 정도의 ADHD를 대상으로 했을 때는 유전적 요인비율이 65%로 높았다. 이후 ADHD의 유전율(heritability)에 관한 18개의 연구를

요약하여 Biederman¹⁶⁾은 평균 유전비율이 0.77이라고 추계하였다.

2. 분자유전학 연구

ADHD의 원인을 분자유전학적으로 접근하는데는 2가지 방법이 있다. 먼저 ADHD가 위치하는 유전자라고 미리 추정하지 않고 모든 염색체 위치를 검사하는 게놈스캔(genome-wide linkage scan)방법인데, Faraone 등¹⁷⁾에 의하면 3개의 연구가 있고 그 가운데 16p13을 지목한 연구, 또한 15p15, 7p13, 9q33등을 지목한 연구 등이 있음을 소개하였다.

두 번째는 실험 결과 혹은 이론적 추정에 의해 근거하여 1~2개의 유전자를 검사하는 candidate gene 연구가 있으며, 이 연구는 사례-통제 혹은 가족-기반 디자인을 사용한다. 맨 처음 도파민-2형(dopamine type2, DRD2)유전자가 알코올중독, 뚜렛장애, ADHD와 관련이 있는 것으로 제시되었지만, 이 후 다른 연구들에서 증명되지 못하였다. Cook 등¹⁸⁾, Gill 등¹⁹⁾에 의해 도파민전달유전자(dopamine transporter gene, DAT1)가 제시되었지만, 이것 또한 다른 연구에서 증명되지 않았다.

최근 11번 염색체(11p15.5)에 위치한 도파민 4번 수용체 유전자(dopamine D4 receptor gene ; DRD4)가 ADHD 아동에서 3번 축색(III axon)의 48 염기쌍의 7번 반복(7-repeat) 변형과 관련이 있는 것으로 보고되었다. 초기에는 이것이 ADHD뿐 아니라 뚜렛장애, 신기함-추구(novelty seeking)경향에서도 연구가 되었다. ADHD와 이 유전자의 연관성에 대한 초기 유전 연구에서 몇 개의 연구²⁰⁻²³⁾에서는 연관성이 밝혀졌고, Castellanos 등²⁴⁾ 다른 연구는 관련성을 밝히는 데 실패하였다. 현재까지 완전히 밝혀지지 않았지만, 이것은 ADHD에서 유전적으로 관련을 갖는 가장 유력한 유전자로서 앞으로 더 많은 연구가 필요하다.

지금까지 연구된 유전자들 가운데 3개 이상의 연구에서 제안된 유력한 유전자들의 Odds Ratios값을 정리한 표이다 (Table 1)¹⁷⁾.

갑상선호르몬저항증후군(Generalized resistance to thyroid hormone ; GRTH)은 갑상선호르몬에 대해 반응하지 않는 유전질환으로, 우성 유전을 하고 있으며, 갑상선호르몬베타 수용체 유전자의 돌연변이와 관련이 있었는데, Hauser 등²⁵⁾은 이 증후군의 70%에서 ADHD가 발견됨을 보고하였다. 일부 연구에서는 이 결과의 입증에 실패하기도 하였지만, 일부 다른 연구자들은 이 증후군에서 과잉행동, 학습장애 등을 관찰하였다. 일반적으로 이 증후군에서 보여 지는 ADHD의 증상 정도는 임상적으로 관찰되는 ADHD 아동들에서 보다 경한 것으로 알려져 있고, 이 증상보다는 오히려 학습 장애나 인지 장애가 더 심한 것으로 보고 된다.

3. 신경학적 요인

대뇌 감염, 외상, 임신 혹은 출산 중의 손상이나 합병증과 같은 대뇌 손상은 ADHD의 원인으로 오래 전부터 연구되어 왔다. 이 가운데 특히 저산소증을 유발하는 손상이 중요하게 거론되어 왔으며, 많은 연구자들이 대뇌 가운데 전두엽, 그 중에서도 전전두엽 피질(prefrontal cortex)의 손상에 주목해왔다. 전전두엽은 주의력 유지, 억제, 감정 및 동기 조절, 행동의 조직화 능력 등과 관련하여 중요한 기능을 한다. 대뇌영상 연구들을 중심으로 ADHD와 관련된 신경학적 요인들을 살펴본다.

뇌전산화단층촬영술(brain CTscan)에 의한 대뇌의 구조적 이상 여부를 살펴 본 연구에서는 정상군에 비해 이상을 발견하지 못하였다. 이후에 자기공명술(MRI)에 의한 대뇌영상 검사에서는 주로 우측 전두엽, cingulate cortex, striatum, cerebellum, corpus callosum 등의 부위에 이상을 보고하고 있고, 전체적으로 우측 대뇌가 일반 아동에 비해 3~5% 가량 적은 것으로 알려져 있다²⁶⁾.

1) 전두엽

대뇌관심부위(brain regions of interest, 이하 ROIs)에 관한 연구들을 살펴보면 먼저 전두엽은 5개의 주요 하위영역(orbital, dorsolateral, mesial, premotor, motor)으로 구

Table 1. 3개 이상의 연구에서 제안된 유력한 유전자들의 Odds Ratios값

유전자	연구디자인	OR합계치	95%CI
DRD4(exon III VNTR, 7-repeat)	Family	1.16	1.03-1.31
DRD4(exon III VNTR, 7-repeat)	Case-control	1.45	1.27-1.65
DRD5(CA repeat, 148bt)	Family	1.24	1.12-1.38
DAT(VNTR, 10-repeat)	Family	1.13	1.03-1.24
DBH(TaqI A)	Case-control	1.33	1.11-1.59
SNAP-25(T1065G)	Family	1.19	1.03-1.38
5-HTT(5-HTTLPR long)	Case-control	1.31	1.09-1.59
HTR1B(G861C)	Family	1.44	1.14-1.83

OR : odds ratio, CI : confidence interval (신뢰구간), VNTR : variable number of tandem repeats

분하고, 전자의 3개 영역을 전전두엽피질(prefrontal cortex, 이하 PFC)로 부른다. 이 가운데 Orbital(OF)영역은 사회적 탈억제 및 충동조절과 DLPFC영역은 조직화, 계획세우기, 실행기억, 주의력과 관련을 맺어 ADHD에서 주로 이 두 하위 영역이 관여하는 것으로 알려져 있다. MRI를 이용한 여러 뇌 영상연구에서 전전두엽, 특히 DLPFC(우측 혹은 좌측)가 작아져 있음을 보고하고 있다²⁶⁾²⁷⁾. 그 외에 Overmeyer 등²⁸⁾은 VBM(voxel-based morphometry)을 이용하여 우측 superior frontal gyrus volume의 감소를 보고하였고, Sowell 등²⁹⁾은 자동화된 전산화 이미지분석을 통해 좌우 양측 DLPFC의 아래 부위의 대뇌표면이 감소되었음을 보고하였다.

2) dACC

두 번째 ROIs로 전두엽의 안쪽 측면(medial)에 위치한 dorsal anterior cingulate cortex(이하 dACC)는 DLPFC와 밀접한 연관을 맺으며, 복잡하고 노력을 요하는 인지과정-특히 목표 찾기, 반응 선택, 오류 찾기, 수행의 모니터링 등에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 하지만 ADHD 아동에서 보고된 것은 우측 posterior cingulate gyrus가 작아져 있는 1편의 논문²⁸⁾밖에 없다.

3) 뇌량(corpus callosum, CC)

대부분 수초화된 axon으로 구성된 뇌량은 대뇌 반구를 이어주는 역할을 한다. ADHD아동들에서 뇌량의 이상에 대해서 많은 연구들이 있었는데, 일부는 5개 구역으로 나눈 O'Kusky방법으로, 일부는 7개 구역으로 나눈 Witelson방법으로 연구를 하였기 때문에 비교가 매우 어렵다. 하지만 비교적 일관되게 보고하는 것으로 splenium에서 측두 및 두정부 피질과 연결된 후반부 영역의 이상이다²⁶⁾.

4) 기저핵(basal ganglia, 주로 striatum)

기저핵에서 caudate, putamen, globus pallidus는 실행기능에 필수적인 PFC-basal ganglia-thalamic loop회로에 위치하는 영역이다. 이 부위가 ADHD의 원인과 밀접하게 관련된다고 하는 것은 a) 이 부위가 ADHD의 원인중 하나로 지목되고 있는 출산전후의 저산소에 의한 손상에 취약하다는 점, b) 동물실험에서 이 부위가 손상되면 과활동과 실행기억 및 반응억제과제에서 수행이 저하된다는 점, c) 이 부위는 도파민시냅스가 가장 풍부하다는 점, d) ADHD치료제로 널리 사용되는 각성제가 striatum에 작용한다는 점 등이다. Seidman 등²⁶⁾이 요약한 것을 보면 13개의 연구 가운데 9개(69%)에서 좌측이든 우측이든 caudate가 작아져 있었으며, 마찬가지로 4개의 연구에서 좌 혹은 우측 pallidum이 작아져 있었다.

5) Nucleus accumbens(NA)

NA는 아직 ADHD에서 연구된 적이 없지만, 보상기전(reward mechanism)에서 핵심적인 역할을 하기 때문에 중요하다. 기능적으로 NA는 amygdala 및 hippocampus, 또한 dACC로부터 정보를 받고, substance nigra, ventral pallidum으로 전달하여 변연계와 운동계 사이에 연결을 담당한다. 이것은 해부학적으로 ventral-striatal loop에서 중요한 역할을 담당하며, 기능적으로 동기 및 정서자극과 운동반응의 연관에 관여한다. 더욱이 보상기전은 유전적으로 ADHD와 연관된 것으로 알려진 DRD4 도파민유전자와 연관된다. 이러한 근거로 인하여 NA에 대한 연구는 ADHD의 정신생리를 이해하는데 중요하다²⁷⁾.

6) Thalamus

이것은 주의력의 과정을 조정(modulation)하는데 관여한다. Seidman 등²⁷⁾에 의하면 장기언어기억 및 언어실행기억에 관한 과제 수행 시 thalamus가 활성화된다. Thalamus의 3개의 핵(medial, intralaminar, lateral)이 실행기억과제의 인지적 측면에 관여하는데, medial dorsal nucleus는 언어장기기억에, intralaminar thalamic nuclei는 attentional tone을 조절하고 각성도(vigilance)에 관여하며, pulvinar는 방해물을 거르는데 중요한 역할을 한다. 해부학적으로도 thalamus는 인간의 주의력네트워크(PFC, posterior parietal cortex, 소뇌, 기저핵)와 상호연결되어 있고, 특히 행동억제(behavioral inhibition)에 중요하다. 아직 이 부위에 대한 연구도 없지만 그는 앞으로 많은 연구가 필요하다고 주장하고 있다.

7) 소뇌(Cerebellum)

소뇌는 오랫동안 운동조절을 담당하는 것으로 알려져 왔지만, 최근 20여 년 동안의 연구에 의해 인지 및 정서 과정에도 관여하는 것이 알려졌고, Schmahmann & Sherman³⁰⁾은 소뇌손상 환자에서 인지 및 정서장애가 일어남을 인지하고 "cerebellar cognitive-affective syndrome"이라고 하기 까지 하였다. 이런 이유로 ADHD아동에서 소뇌에 관한 연구가 5편 발표되었는데 그들 모두 소뇌 vermis의 posterior inferior lobules, VIII-X의 감소를 보고하였다. 일부는 lobules VI-VII의 감소를 보고하기도 하였지만, 대부분은 차이를 발견하지 못했다.

8) 기능적 뇌영상검사

흔히 기능적 뇌영상검사에는 SPECT/PET, fMRI, MRS, QEERG/ERPs를 포함한다. 먼저 단일양광자방출전산화단층촬영(single photon emission computed tomography, SPE-

CT)는 xenon-133, iodine-123, technitium-99m 등 방사선약제를 주사하거나 흡입하여 대뇌 혈류량을 측정한다. SP-ECT을 이용하여 ADHD 아동과 정상 아동에서 대뇌 혈류량을 비교한 연구들의 결과를 보면 대체적으로 전전두엽과 이부위로부터 미상핵(striatum), (caudate)를 거쳐 변연계에 이르는 경로의 혈류량 감소를 보여준다. 초기에 Lou 등³¹⁾은 체논 흡인에 의한 대뇌 혈류량을 조사하여, 전두엽과 미상핵에서 이것이 감소함을 보여주었다. 최근의 연구³²⁾에 이르기까지 13편의 논문이 발표되었지만 연구 방법의 문제로 명확한 결론을 내리지 못하고 있다³³⁾.

유사한 방법으로 양성자방출단층촬영술(positron emission tomography, PET)은 oxygen-15, carbon-11, fluorine-18 등의 방사성 동위원소를 이용하여 대뇌포도당대사율을 연구하는데, ADHD 성인과 여자 청소년에서는 대사율이 감소한 소견을 관찰하였다³⁴⁾³⁵⁾. 특히 이들은 좌측 앞쪽 전두엽에서 대사율의 감소와 ADHD 증상의 심각도 사이에 상당한 연관성이 있음을 발견하였다. 이후 10편의 논문이 발표되었는데 아직 명확하게 밝혀지지 않는 않지만, 그 동안의 연구들을 종합해보면 ADHD의 원인과 관련하여 fronto-striatal 경로의 이상이 밀접한 관련이 있는 것으로 판단된다³³⁾.

세 번째 방법으로 기능적 자기공명영상(functional magnetic resonance imaging, fMRI)이 있다. 이 방법은 1990년 초부터 사용되기 시작하여 비침습적이고 방사선 물질에 노출되지 않는다는 장점으로 많은 관심을 받고 있다. Sunshine 등³⁶⁾이 10명의 ADHD 청소년 및 성인을 대상으로 초보적인 연구가 시행된 이후 8편이 발표되었는데³³⁾, 이들의 연구에서 공통적으로 나타나는 소견은 dACC의 기능이 저하되어 있는 내용이다. 그 외에 주목되는 것으로 striatal의 기능저하가 일관되게 나타나는데 비해, 전두엽 피질에 관한 소견은 일관되지 못한다.

네 번째 방법으로 자기공명분광법(magnetic resonance spectroscopy, MRS)이 있다. 이 방법은 비침습적이고, 여러 신경화학물질을 MRI에 근거하여 정량화할 수 있기 때문에 앞으로 기대가 많이 되고 있다. 하지만 현재 이 방법으로 가시화할 수 있는 물질이 제한적이며, 지금까지 ADHD에서 주로 N-acetyl aspartate(NAA), glutamine/glutamate/gama-butyric acid(Glx), choline, creatinine/phosphocreatinine 정도만이 연구되었다. 여러 연구³⁷⁻⁴²⁾가 발표되었지만 아직 구체적인 결과를 제시하기 어렵다. 이들이 정량화한 물질, 관심영역이 많은 차이를 보이고 있기 때문이다.

마지막으로 신경생리검사로 정량화뇌파검사(quantitative electroencephalography, QEEG)와 유발전위검사(event-related potentials, ERPs)를 이용한 연구가 있다. Barry

등⁴³⁾의 종설논문을 보면 고전적인 뇌파검사법 연구를 포함한 정량화뇌파검사법 연구들의 결과에서 비교적 일관된 소견을 보여주고 있음을 제시하고 있다. 즉, 정상 대조군에 비해 ADHD군에서는 서파(slow waves)활성도가 높아져 있음을 알 수 있다. 가장 신뢰할 수 있는 측정 소견으로는 눈을 뜨면 감긴 관계없이 상대적 세타파워(relative theta power)이고, 그 외에 상대적 알파 및 베타의 양적 감소이다. 또한 다소 일관되지 못하지만 절대 및 상대 측정에서 델타 활성도의 증가도 관찰되고 있다. 일반적으로 ADHD와 정상군을 구분하는데 theta/alpha, theta/beta비율이 가장 신뢰할 수 있는 지표로 간주되고 있다. 유발전위검사(ERPs)도 ADHD의 대뇌기능을 연구하는 방법으로 많이 이용되었다. Barry 등⁴⁴⁾은 이에 관해 광범위하게 조사하여 결론적으로 CNV(contingent negative variation)와 같은 준비반응(preparatory response)에서의 차이, 청각 및 시각 자극 모두에서 유사하게 뇌간반응부터 후기 서파까지 모든 요소에서 차이를 보여

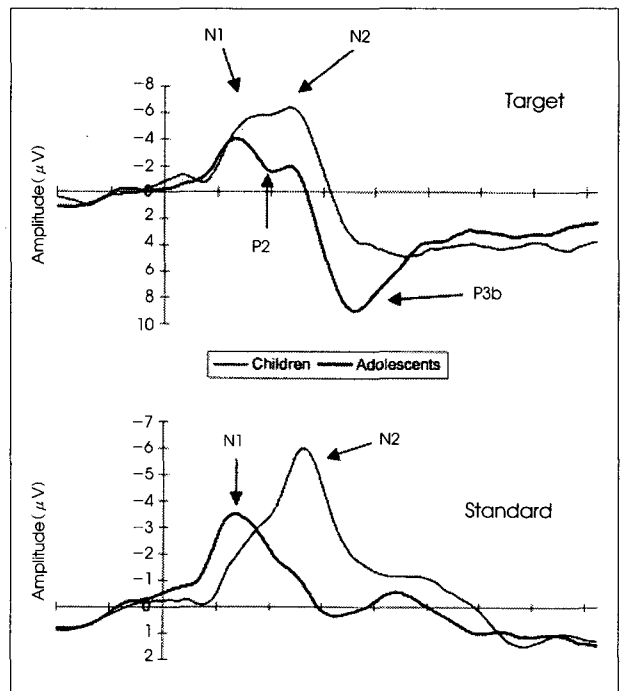


Fig. 1. Representative ERPs to target and standard stimuli in an auditory oddball task, derived from data reported in Johnstone et al. (2001). Grand mean ERPs are shown for children aged 8-10 years and adolescents aged 14-16 years, averaged across sites and groups (control, AD/HDcom and AD/HDin). Ticks on the X-axis equal 100 ms. For responses to target stimuli, the triphasic morphology of the N1-P2-N2 components is more apparent in the adolescent waveform. For responses to standard stimuli, the waveform of the child group is dominated by an N2 component, which is not clearly evident in the adolescent waveform. At the grand average level, the dominant N2 leads to a lack of definition in the N1-P2 complex, but individual subjects typically show quantifiable N1, P2 and N2 components to standard stimuli.

주었는데, 특히 auditory oddball task에서 후반부 P3의 감소가 두드러졌다. 그들은 이러한 것을 토대로 전두엽의 억제체계에서 억제과정결함을 제시하였다. 이와 함께 표준 및 목표 유발전위 모두의 각 요소에서 이들 차이에 대한 연령별 변화에 대해 Johnstone 등⁴⁵⁾의 자료를 토대로 가장 전형적인 소견을 Fig. 1에서 보여주고 있다.

4. 기타 신경학적 요인들

1) 신경심리학적 연구

수많은 신경심리학적 연구들이 진행되었는데 대부분이 주로 전두엽 기능에 초점을 맞추었다. 최근 Barkley⁴⁶⁾는 광범위한 문헌을 종합하면서 주로 작동 기억, 계획 세우기, 언어적 유창성, 운동 순서 정하기 등을 포함한 기타 전두엽 기능과 관련한 실행 기능(executive function)의 어려움과 함께 행동 반응의 억제 실패(disinhibition)가 일관되고 나타난다고 하였다.

Nigg⁴⁷⁾은 ADHD와 관련한 신경심리학적 이론들을 검토하여 논의한 논문에서 특히 발달적 관점에서 이것을 다음과 같이 설명하고 있다. 그에 의하면 실행조절(executive control), 상태조정(state regulation), 반응준비도(response readiness), 보상반응(reward response)가 그 기능에서 밀접하게 연관되어 있고, 이들은 대부분 기저핵, 변연계, thalamus, PFC, 그리고 소뇌-대뇌 회로 신경체계 내에 위치한다. 따라서 그는 실행기능(executive function)과 활성화(activation) 혹은 각성(arousal), 그리고 동기(motivation)가 상호교류적인 관계에 있고 신경심리 연구에서도 이를 종합하여 평가할 수 있는 방법이 필요하다고 주장한다.

그는 영아기에 정서반응도(emotional reactivity) 및 정서조절(emotional regulation), 노력이 필요한 통제(effortful control), 각성반응도(arousal reactivity), 언어기술(language skills)이 상호작용함으로써 자기-조절(self-regulation)이 출현하게 된다고 하였다. 신생아 초기에 주의력, 행동 및 정동은 주로 반사(reflex)에 의존한다. 하지만 신생아 후기가 되면서 정서반응도 혹은 즉각적인 인센티브와 관련된 부정적 및 긍정적 정서의 강도에 의해 조절된다. 걸음마기(2세 초반부)가 되면 정동 상태를 조정하는 것을 돕기 위해 주의력을 돌리는 것(effortful redirection of attention; 예로, 자극적인 사건으로부터 주의를 돌려 조용한 것을 향한다)이 일어나게 된다. 이렇게 주의를 단 곳으로 돌리는 것은 2세부터 4세까지 지속적으로 발달하며, 약 30개월이 되면 자극에 의해 유도되는 운동 반응(stimulus-driven motor response; 예, 매력적이라고 느끼는 순간 잡으려고 하는 행동)을 억제하기 시작한다. 3, 4, 5세까지 이러한 억제 능력

은 점차 발달해 나간다. 전략적인 주의력 및 충동 통제에서 노력에 의한 통제(effortful control)는 아동기 내내 발달을 계속하여, 2~4학년 동안 경쟁적인 자극에 의해 유도되는 반응(competing stimulus-driven responses)을 무시하는 능력 및 5~7세 혹은 그 이상에서 일차 반응(primary responses)을 억제하는 능력을 키워나간다. 매우 강력한 반응(prepotent responses)을 억누르는 능력은 아마도 지속되는 수초화, 전두엽 피질의 신경망 확장, 및 사회화, 학습의 도움으로 청소년기 동안 발달해 나간다.

이 같이 노력을 요하는 또는 반사적인 과정과 각성 과정은 상호 작용한다. 강력한 반사적 반응들(예, 심한 불안, 흥분, 분노)은 다양한 연관된 생리적 반응과 함께 각성 수준에 영향을 미친다. 더욱이 실행통제가 각성의 조절에 기여하고, 효과적으로 노력을 요하는 통제를 위해서 적절한 각성 상태가 필요하다. 이와 함께 초기 조정기능의 발달에 언어적 학습과 언어가 필수적이기 때문에 ADHD에 언어기능을 보다 철저히 살펴볼 것이 제안되기도 하였다.

2) 신경생리학 연구

신경생리학적 연구는 뇌파·피부전도반응·심장박동 등 주로 자율신경계에 대한 연구들이 수행되었지만 그 결과가 일관되게 보고되지 않는다. 하지만 대체적으로 정상 집단에 비해 ADHD군에서 각성도(arousal)가 저하된 소견을 보인다.

정량화 뇌파검사와 유발전위검사에서는 비교적 일관된 소견을 보이는 경향이다. 최근에 시행된 연구들을 종합한 Tannock의 보고⁴⁸⁾를 보면 정량화 뇌파검사에서는 주로 전두엽에서 서파와 베타파가 증가하였다. 유발전위검사에서는 P300과 같이 후기에 나타나는 양성 파의 진폭이 줄어드는 것이 관찰되었다. 이러한 소견들은 대뇌 전전두엽 기능과 관련이 있는 것으로 판단되는데, 각성도 검사에서 수행 불량과 연관되고, 각성제를 투여하여 교정될 수 있다⁴⁹⁾.

3) 신경생화학 연구들

신경생화학적 원인과 관련된 내용은 주로 ADHD아동의 치료에 사용하는 약물(주로, 메틸페니데이트 및 텍스트로암페타민) 반응과 관련된 연구 결과에서 추론된 것이다. ADHD 아동의 뇌척수액을 이용한 연구에서 대뇌 도파민이 감소된 것을 보고한 연구가 있지만⁵⁰⁾, 그 외의 대부분은 이 아동들의 혈액과 소변으로부터 얻어진 자료들이다. 이들을 종합·요약한 자료⁵⁰⁾⁴⁸⁾들을 보면 ADHD는 주로 도파민 및 노에피네프린의 감소와 관련이 있는 것으로 판단되지만 아직 결론적이지 못하다. 일부⁵⁰⁾⁵³⁾⁵⁴⁾는 주로 도파민의 작용에 초점을 맞추고 있고, 또 다른 학자⁵⁵⁻⁵⁷⁾들은 노에피네프린의 작용을 중시하기도 한다. 하지만 Pliszka⁵⁸⁾, Arnsten⁵⁹⁾과 같

이 약물의 작용이 전전두엽을 위시한 주의력과 관련한 신경 회로에 이 두 신경전달물질이 영향을 미치고 있어 이 둘 모두의 중요성에 대해 함께 고려하기도 한다.

4) 독성 물질

독성 물질과 관련하여 논란이 되었던 것으로 일부 ADHD 아동들의 혈중 납(鉛, lead) 농도가 증가되어 있다는 소견⁶⁰⁻⁶⁴⁾이 최근 까지도 계속되고 있지만, 반대로 대부분의 ADHD 아동들에서 납 농도가 높지 않다는 것⁶⁵⁻⁶⁷⁾으로 해서 더 이상 크게 지지 받고 있지 못하다.

최근 Sagvolden과 Sergeant⁶⁷⁾는 ADHD의 도파민가설을 주장하면서 코카인, 암페타민과 같은 도파민 효현제(DA agonists)를 장기간 복용하면 도파민 생성의 down-regulation을 초래하는데, 이러한 현상을 약을 중지한 이후에도 수주간 지속하고 도파민 기능이 정상화될 때까지의 기간 동안 ADHD 비슷한 증상들이 지속하는 것을 관찰할 수 있다고 하였다. 그들은 환경 내 오염물질인 polychlorinated biphenyls (PCBs) 같은 물질이 도파민 기능을 저하시킬 수 있다고 하면서 이러한 독성 물질에 의해 ADHD가 유발될 가능성에 대해 제기하였다. 그들은 정상 성인 쥐에 PCB를 소량씩 우유에 섞어 투여했을 때 ADHD 동물모델로 사용되는 SHR(spontaneously hypertensive rat) 및 ADHD 아동들에서 나타나는 것과 유사한 행동 변화를 관찰할 수 있었다.

5. 임신 및 출산 합병증

일부에서는 난산·임신중독증 등과 관련하여 ADHD의 발생 빈도가 높아진다는 주장⁶⁸⁾, 저체중 출생이 관련된다는 주장⁶⁹⁾을 한다. 하지만 Barkley 등⁷¹⁾은 ADHD 아동에서 일반 아동에 비해 임신 및 출산 합병증이 높아지지 않는다는 상반된 주장을 하기도 한다. 이 외에 십대 부모와 같이 모성의 연령이 낮을수록⁶⁸⁾, 임신 중에 어머니가 흡연·음주를 할수록 ADHD 발생이 높아진다는 주장이 제기되었다. 특히 임신 중에 모성이 지나치게 술을 마시는 경우 태아 알코올중후군(fetal alcohol syndrome)을 가져올 수 있는데, 이 때 과잉행동증과 인지 장애 등을 초래할 수 있다. 하지만 이것도 납에 관한 연구와 마찬가지로 대부분의 연구들이 ADHD 진단기준을 이용하지 않았다는 점과 부모에게 ADHD 존재 여부에 대한 평가와 통제를 하지 않았다는 점에서 아직 확정적으로 결론을 내리기는 어렵다. 자세한 것은 Samudra & Cantwell⁷²⁾을 참조하기 바란다.

6. 사회심리적 요인

과거 연구에서 ADHD의 환경적 요인, 예를 들면 어머니의 정신건강, 결혼 불화, 열악한 가족 관계 등이 제시되었지

만⁷³⁾, 별로 지지되지 못하였다. 이들은 부모들의 자녀 관리 방법의 문제가 잘못되거나, 부모의 정신병리 혹은 심리적 문제 등이 ADHD와 관련이 된다고 주장하였다. 그 후 Biederman 등⁷⁴⁾⁷⁵⁾에 의해 가족-환경 요인에 대해 다시 연구되었다. 그들은 만성적인 가정내 갈등, 가족력 응집력 저하, 부모의 정신병리가 일반 가정에 비해 ADHD가정 내에서 높은 것을 발견하였다. 또한 Goodman & Stevenson¹⁵⁾은 ADHD 쌍생아 연구에서 어머니의 잔소리와 침체된 양육이 일부에서 관련되는 것을 발견하였다. 하지만 이런 요소들이 ADHD 발현에 기여하는 정도는 10%도 되지 않았다. 또한 부모의 심리 특성, 아이 돌보는 능력도 0~6% 밖에 기여하지 않았다. 따라서 ADHD 발생에 중요한 요소는 아니지만 잠재된 소인을 불러일으키거나 혹은 질병 경과의 변형 인자로서 작용한다고 결론짓고 있다¹⁶⁾.

ADHD의 신경발달학적 요인들

Castellanos 등⁷⁶⁾은 미국 국립정신보건원(이하 NIMH)에서 139명의 일반 아동과 152명의 ADHD 아동 및 청소년들을 10년 이상 추적하여 그들의 대뇌 구조의 변화를 연구하였다. 연구를 시작할 당시 뇌 영상검사에서 ADHD아동들은 일반 아동들에 비해 모든 뇌영역의 부피가 작았다. 10년을 추적하여 재검사를 하였는데 caudate를 제외한 조사된 모두 뇌 영역(전뇌 부피, 소뇌 부피 등)에서 10년 전과 동일한 차이를 보여주었다. 이와 함께 전두엽 및 측두엽 회백질, caudate, 소뇌 부피는 부모 및 임상가가 평가한 증상의 중등도와 밀접한 상관관계를 나타내었다. 그들은 이 연구 결과를 토대로 ADHD아동에서 뇌발달에 대한 유전적 및/혹은 환경의 영향이 고착되었으며, 더 이상 진행하지 않고, 약물치료와 관련이 없음을 주장하였다.

이 자료와 일부 겹치기는 하지만 Gogtay 등⁷⁷⁾은 미국 NIMH 소아정신과 분과에서 시행된 뇌영상연구 자료들을 바탕으로 일반아동, ADHD아동, 정신분열병아동을 비교한 자료를 제시하면서 Fig. 2에서 보는 바와 같이 전체 백질 부피(total white matter volume)를 제외한 전뇌 부피, 전체 회질 부피, 전두엽 회질 부피를 비교하면서 ADHD아동들의 중단적 뇌발달은 일반아동과 같은데 비해 정신분열병아동들은 시간 경과에 따라 부피 감소의 폭이 커지는 소견은 정신분열병은 대뇌 피질의 회질부피가 감소하는 진행성인데 비해 ADHD는 생애 초기에 발생한 요인에 의해 신경발달학적이 고정된 장애로 주장하였다.

이 같이 ADHD의 원인에 있어 생애 초기 혹은 임신 중에

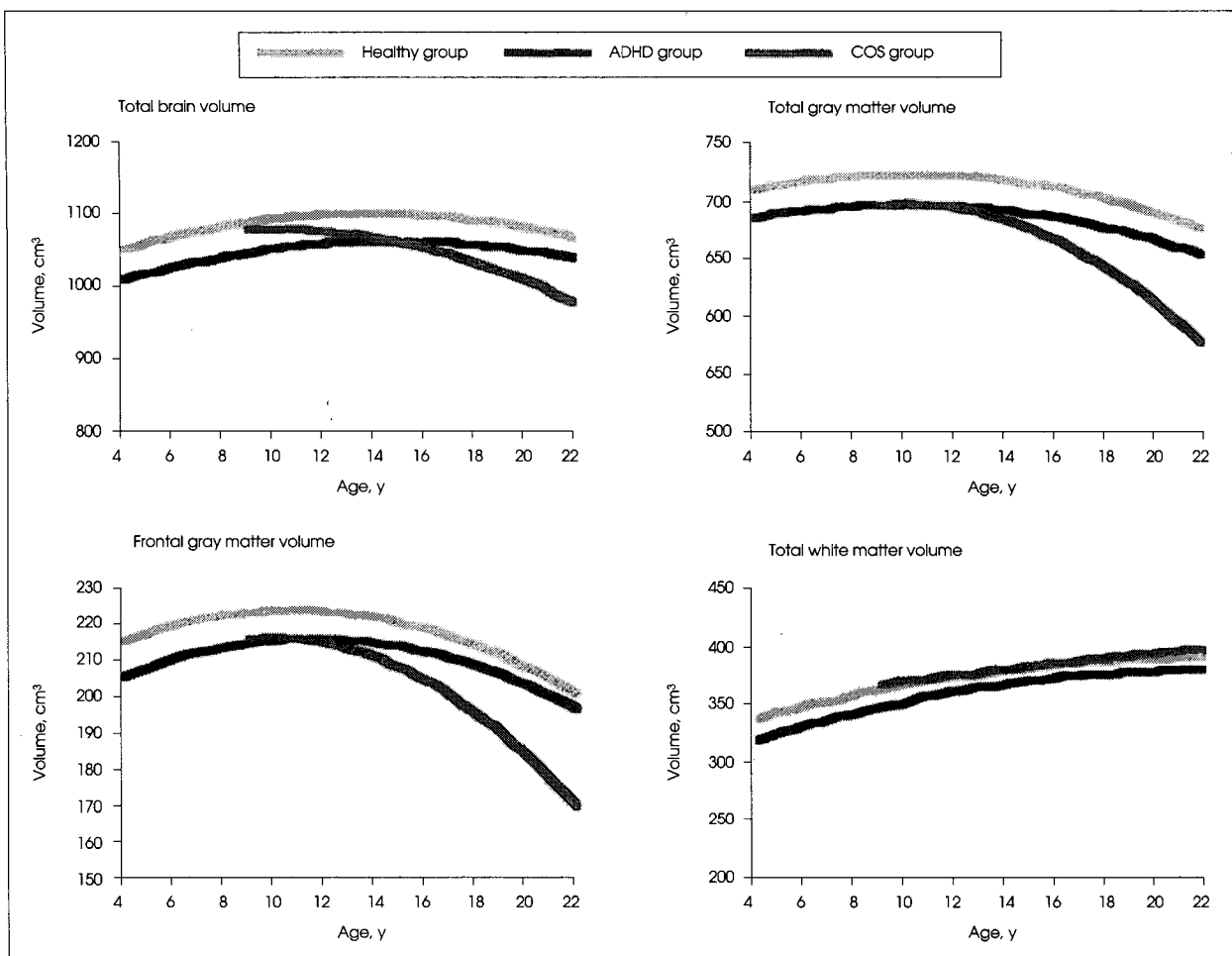


Fig. 2. 대뇌 발달의 종단적 연구에서 정상군, ADHD군, 아동기정신분열병 (childhood-onset schizophrenia, COS) 군이 각각 질병에 특정한 유형을 보여주고 있다⁷⁷⁾.

신경발달 과정에서의 손상이나 장애가 중요한 것으로 간주되고 있어, Nopoulos 등⁷⁸⁾은 이에 관여되는 시간대와 과정에 대해 자기공명장치(이하 MRI)를 이용하여 발달학적 대뇌기형으로 간주되는 소견을 통해 연구하였다. 그들은 ADHD 군에서 대뇌의 신경발달학적 이상 소견으로 간주되는 “gray-matter heterotopia(신경세포의 이동이 중단되어 비정상적인 위치에 존재하는 정상 신경세포 집단)”와 “posterior fossa abnormalities(대뇌 후반부에 뇌척수액을 함유한 주머니의 존재)”의 발생 빈도가 대조군에 비해 높은 것을 발견하였다. 이외에도 그들이 주목한 발달학적 대뇌기형 소견은 “enlarged cavum septi pellucidi”, “corpus callosum agenesis” 등이다. 하지만 후자에서는 별 다른 차이를 발견하지 못했다. 그들은 차이를 보인 이들이 태내의 발생 과정 중 주로 임신 2기 동안에 일어나는 과정으로 이 기간 대에 태내 환경의 영향에 의해 일어난 신경발달의 이상과 ADHD가 연관된다고 주장하였다. 또한 그들 연구에는 포함하지 않

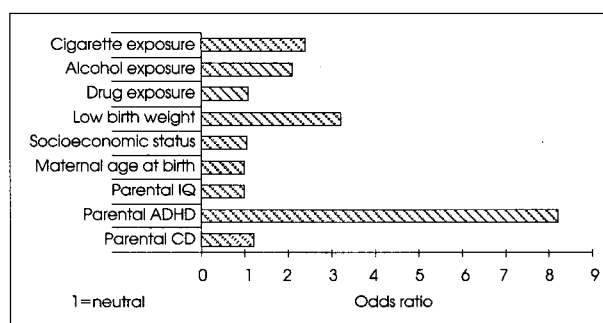


Fig. 3. ADHD의 출생 전후 위험요인의 odds ratios에 관한 logistic regression model에서의 결과⁷⁹⁾.

았지만 ADHD의 원인과 소뇌의 vermis기능 이상과도 연관이 있다는 여러 연구들이 있는데, 이 구조 또한 임신 2기 가운데 초기에 형성되는 것으로 그들의 소견을 뒷받침한다고 주장하고 있다.

ADHD의 원인과 관련한 여러 요인들이 거론되고 있는데, 그 가운데 출생전후의 위험 요인에 관해서 Mick 등⁷⁹⁾이 형

제에서 ADHD의 위험도를 odds ratios를 이용하여 Fig. 3에 제시하였다.

물론 이 외에도 ADHD의 위험 요인으로는 유전요인을 포함한 다양한 것들이 논의되고 있지만 이에 대해서는 이 논문의 주제가 아니기에 생략한다. 다만 ADHD의 신경생물학적 발달의 관점에서 이러한 출생전후의 논의들이 어느 정도 영향을 미치고 있는가 하는 점을 전반적으로 이것을 통하여 일부나마 살펴볼 수 있기 때문에 이 자료를 제시하였다.

ADHD의 신경생물학적 발달에 관련한 실험 연구에서 Heijtz 등⁸⁰⁾은 ADHD의 원인과 병리기전에 핵심적인 역할을 하는 것으로 알려진 도파민(이하 DA)과 관련하여 도파민수용체 중 D1(이하 DIR)에 대해 수용체 효현제(agonist)인 SKF-81297를 이용하여 DA과 운동량의 변화를 측정하고 이와 함께 전두엽-striatal 회로(frontal-striatal circuitry)에서 c-fos mRNA발현의 차이를 통해 결과를 얻었다. 그들은 어린 쥐와 청소년 쥐에서 이 약을 투여했을 때 운동량(motor activity)이 초기에는 억제되고 후기에는 자극되는 것을 관찰하였고, 그 변화가 억제기에서는 어린 쥐보다 청소년 쥐에서 더 뚜렷하였고, 자극기에는 그 반대 현상이 일어났다. 이들은 이러한 결과를 근거로 도파민과 관련한 운동량의 조절에서 전전두엽 피질(prefrontal cortex, 이하 PFC)에 위치하는 도파민신경은 D1수용체에 작용하여 운동을 억제하는데, 이것은 striatum(dorsal 및 ventral)에서의 도파민의 자극 효과와는 반대로 나타나고, 이것이 전전두엽 피질이 후자에 비해 신경발달학적으로 더 늦어 성인까지 발달함으로써 이 같은 연령별 차이를 나타내는 것으로 주장하였다. 이러한 연령에 따른 신경발달학적 소견은 이미 앞에서 유발전위 검사에서의 연령에 따른 차이를 포함하여 여러 부분에서 논의하여 ADHD의 출생 이전 및 출생 이후의 대뇌 발달과 신경발달학적 측면에서 많은 논의가 있었다.

결 론

결론적으로 ADHD의 원인과 관련한 신경발달학적 면을 요약해보면 아직 명확하게 밝혀지지는 않았지만 다양한 유전적 및 신경학적 요인들이 관여하는 것은 틀림없고, 이들이 신경계의 특정 부위와 경로에 이상을 초래한다. 즉, 드물지만 일부의 ADHD에서는 갑상선수용체베타유전자(thyroid receptor-beta gene)의 변이 혹은 염색체 이상과 같은 요인에 의해 초래되는 수가 있는 것으로 알려지고 있다. 하지만 대부분의 ADHD의 경우는 이러한 동질적인 원인에 의하기 보다는 일부 유전적인 요인(예로 쌍생아 연구를 보면 ADHD의 유전비율(heritability)은 0.80으로 알려져 있다¹⁶⁾)과 임

신 및 출생전후의 환경적 요인 등이 복합적으로 작용하여 발달하는 뇌를 변형시킴으로서 주로 대뇌의 prefrontal cortex-striatal network를 구조적으로 혹은 기능적으로 저하되어 발생하는 것으로 생각할 수 있다. 이들 환경적 요인은 임신 및 출산 중 합병증, 독성 물질에의 노출, 기타 신경학적 손상들이 제시되고 있으며, 그 외에 생애 초기의 부적절한 양육 환경 등 사회심리적인 요인들은 이 질병의 직접적인 원인이라고 할 수는 없지만, 이 질병의 상태를 악화시키거나, 경과를 지속시키거나, 특히 ADHD에 관련된 병합 질병의 발병이나 악화에 기여할 수 있다. 물론 유전적인 요인이 없더라도 분명한 신경학적 손상이나 요인에 의해 신경계의 특정 부위와 경로에 이상을 초래하여 병을 일으킬 수 있다.

ADHD의 원인과 관련하여 신경발달학적으로 어떤 시기에 어떤 손상이나 영향에 의해, 어떤 이상이 초래하여 발생하는지에 대해서는 아직 연구가 매우 부족하다. 일부에서는 임신 2기에 ADHD의 발생과 관련한 대뇌 및 소뇌 이상을 초래한다는 주장을 하기도 하였으며, 이들 이상은 더 이상 진행하지 않고 고정된 것이라는 주장도 있다. 하지만 일부에서는 ADHD의 핵심증상을 이루는 운동량 혹은 주의력과 가장 관련이 높은 것으로 알려진 전전두엽은 다른 부위보다 비교적 늦게 발달함으로써 전전두엽과 연결된 striatum을 위시한 하부피질(subcortical structure)과는 다른 발달 경로를 가져 ADHD의 여러 증상들이 다르게 나타날 수 있다고 하였다. 이러한 주장들은 ADHD의 원인과 관련하여 Posner 등이 제안한 주의력 체계와 관련한 신경전달회로의 차이, 혹은 ADHD와 관련한 신경전달물질에서 과연 도파민계와 노에피네프린계의 기능이나 증상과 관련한 차이 등에 대해 다양한 주장과 함께 앞으로 보다 명확하게 밝혀져야 할 주제들이다. 앞으로 이들 주제와 관련하여 신경발달학적인 면에 대한 보다 심도 있는 연구들이 시행되고 이에 따라 세분하여 논의될 수 있을 것이다.

References

- 1) 안동현. 주의력결핍-과잉행동장애. IN: 홍강의(대표저자). 소아정신의학. 서울: 중앙문화사;2005. p.220-248.
- 2) Jensen PS. ADHD: Current concepts on etiology, pathophysiology, and neurobiology. Child Adolesc Psychiatr Clin NA 2000; 9:557-572.
- 3) Seidman LJ, Valera EM, Bush G. Brain function and structure in a adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Psychiatr Clin NA 2004;27:323-347.
- 4) 안동현. 외상후스트레스장애의 신경발달학적 고찰. 정신건강연구 2004;22:69-80.
- 5) Perry BD, Pollard R. Homeostasis. stress, trauma, and adapta-

- tion: A neurodevelopmental view of childhood trauma. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 1998;7:33-51.
- 6) Gould E, Woolley CS, McEwen BS. Adrenal steroids regulate postnatal development of the rat dentate gyrus: I. Effects of glucocorticoids on cell death. *J Comp Neurol* 1991;313:479-485.
 - 7) Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998;4:1313-1317.
 - 8) Andersen SL, Thompson AT, Rutstein M, Hostetter JC, Teicher MH. Dopamine receptor pruning in prefrontal cortex during the periadolescent period in rats. *Brain Res* 2000;508:345-348.
 - 9) Teicher MH, Andersen SL, Hostetter JC Jr. Evidence for dopamine receptor pruning between adolescence and adulthood in striatum but not nucleus accumbens. *Brain Res Dev Brain Res* 1995;89:167-172.
 - 10) Teicher MH, Gallitano AL, Gelbard HA, Evans HK, Marsh ER, Booth RG, Baldessarini RJ. Dopamine D1 autoreceptor function: Possible expression in developing rat pre-frontal cortex and striatum. *Brain Res Dev Brain Res* 1991;63: 229-235.
 - 11) Jacobson M. Genesis of neuronal specificity. IN: Rockstein M (editor). *Development and aging in the nervous system*. New York: Academic Press;1973. p.105.
 - 12) Teicher MH, Andersen SL, Polcari A, Anderson CM, Navalta CP. Developmental neurobiology of childhood stress and trauma. *Psychiatr Clin N Am* 2002;25:397-426.
 - 13) Biederman J, Faraone SV, Mick E, Spencer T, Wilens T, Kiely K, et al. High risk for attention deficit hyperactivity disorder among children of parents with childhood onset of the disorder: a pilot study. *Am J Psychiatry* 1995;152:431-435.
 - 14) Cadoret RJ, Stewart MA. An adoption study of attention deficit/hyperactivity/aggression and their relationship to adult antisocial personality. *Compr Psychiatry* 1991;32:73-82.
 - 15) Goodman R, Stevenson J. A twin study of hyperactivity--II. The aetiological role of genes, family relationships and perinatal adversity. *J Child Psychol Psychiatry* 1989;30:691-709.
 - 16) Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: A selective overview. *Biol Psychiatry* 2005;57:1215-1220.
 - 17) Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57:1313-1323.
 - 18) Cook EH Jr, Stein MA, Krasowski MD, Cox NJ, Olkon DM, Kieffer JE, et al. Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am J Hum Genet* 1995;56:993-998.
 - 19) Gill M, Daly G, Heron S, Hawi Z, Fitzgerald M. Confirmation of association between attention deficit hyperactivity disorder and a dopamine transporter polymorphism. *Mol Psychiatry* 1997;2:311-313.
 - 20) Rowe DC, Stever C, Giedinghagen LN, Gard JM, Cleveland HH, Terris ST, et al. Dopamine DRD4 receptor polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1998; 3:419-426.
 - 21) 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. *Mol Psychiatry* 1998;3:427-430.
 - 22) Sunohara GA, Roberts W, Malone M, Schachar RJ, Tannock R, Basile VS, et al. Linkage of the dopamine D4 receptor gene and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:1537-1542.
 - 23) Faraone SV, Biederman J, Weiffenbach B, Keith T, Chu MP, Weaver A, et al. Dopamine D4 gene 7-repeat allele and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1999;156:768-770.
 - 24) 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. *Mol Psychiatry* 1998;3:431-434.
 - 25) Hauser P, Zimetkin AJ, Martinez P, Vitiello B, Matochik JA, Mixson AJ, et al. Attention deficit-hyperactivity disorder in people with generalized resistance to thyroid hormone. *N Engl J Med* 1993;8:997-1001.
 - 26) Seidman LJ, Valera EM, Makris N. Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57:1263-1272.
 - 27) Seidman L, Valera EM, Bush G. Brain function and structure in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin N Am* 2004;27:323-347.
 - 28) Overmeyer S, Bullmore ET, Suckling J, Simmons A, Williams SC, Santosh PJ, et al. Distributed gray and white matter deficits in hyperkinetic disorder: MRI evidence for anatomical abnormality in an attentional network. *Psychol Med* 2001;31: 1425-1435.
 - 29) Sowell ER, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW, Peterson BS. Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Lancet* 2003;362:1699-1707.
 - 30) Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 1998;121:561-579.
 - 31) Lou HC, Henriksen L, Bruhn P. Focal cerebral hypoperfusion in children with dysphasia and/or attention deficit disorder. *Arch Neurol* 1984;41:825-829.
 - 32) Kim BN, Lee JS, Shin MS, Cho SC, Lee DS. Regional cerebral perfusion abnormalities in attention-deficit/hyperactivity disorder. Statistical parametric mapping analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002;252:219-225.
 - 33) Zimetkin AJ, Nordahl TE, Gross M, King AC, Semple WE, Rumsey J, et al. Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N Engl J Med* 1990;323:1361-1366.
 - 34) Zimetkin AJ, Liebenauer LL, Fitzgerald GA, King AC, Minikunas DV, Herscovitch P, et al. Brain metabolism in teenagers with attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:333-340.
 - 35) Bush G, Valera EV, Seidman LJ. Functional neuroimaging of

- attention-deficit/hyperactivity disorder: A review and suggested future directions. *Biol Psychiatry* 2005;57:1273-1284.
- 36) Sunshine JL, Lewin JS, Wu DH, Miller DA, Findling RL, Manos MJ, et al. Functional MR to localize sustained visual attention activation in patients with attention deficit hyperactivity disorder: a pilot study. *Am J Neuroradiol* 1997;18:633-637.
 - 37) Hesslinger B, Thiel T, Tebartz van Elst L, Hennig J, Ebert D. Attention-deficit disorder in adults with or without hyperactivity: where is the difference? A study in humans using short echo (1)H-magnetic resonance spectroscopy. *Neurosci Lett* 2001;304:117-119.
 - 38) Jin Z, Zang YF, Zeng YW, Zhang L, Wang YF. Striatal neuronal loss or dysfunction and choline rise in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a 1H-magnetic resonance spectroscopy study. *Neurosci Lett* 2001;315:45-48.
 - 39) Carrey N, MacMaster FP, Sparkes SJ, Khan SC, Kusumakar V. Glutamatergic changes with treatment in attention deficit hyperactivity disorder: a preliminary case series. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002;12:331-336.
 - 40) Carrey N, MacMaster FP, Fogel J, Sparkes S, Waschbusch D, Sullivan S, et al. Metabolite changes resulting from treatment in children with ADHD: a 1H-MRS study. *Clin Neuropharmacol* 2003;26:218-221.
 - 41) Yeo RA, Hill DE, Campbell RA, Vigil J, Petropoulos H, Hart B, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy investigation of the right frontal lobe in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:303-310.
 - 42) MacMaster FP, Carrey N, Sparkes S, Kusumakar V. Proton spectroscopy in medication-free pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2003;53:184-187.
 - 43) Barry RJ, Clarke AR, Johnstone SJ. A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Qualitative and quantitative electroencephalography. *Clin Neurophysiol* 2003;114:171-183.
 - 44) Barry RJ, Johnstone SJ, Clarke AR. A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: II. Event-related potentials. *Clin Neurophysiol* 2003;114:184-198.
 - 45) Johnstone SJ, Barry RJ, Anderson JW. Topographic distribution and developmental timecourse of auditory event-related potentials in two subtypes of attention-deficit hyperactivity disorder. *Int J Psychophysiol* 2001;42:73-94.
 - 46) Barley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull* 1997;121:65-94.
 - 47) Nigg JT. Neuropsychologic theory and findings in attention-deficit/hyperactivity disorder: the state of the field and salient challenges for the coming decade. *Biol Psychiatry* 2005;57:1424-1435.
 - 48) Tannock R. Attention deficit hyperactivity disorder: advance in cognitive, neurobiological, and genetic research. *J Child Psychol Psychiatr* 1998;39:65-99.
 - 49) Kuperman S, Johnson B, Arndt S, Lindgren S, Wolraich M. Quantitative EEG differences in a nonclinical sample of children with ADHD and undifferentiated ADD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:1009-1017.
 - 50) Raskin LA, Shaywitz SE, Shaywitz BA, Anderson GM, Cohen DJ. Neurochemical correlates of attention deficit disorder. *Pediatr Clin North Am* 1984;31:387-396.
 - 51) Zametkin AJ, Rapoport JL. Neurobiology of attention deficit disorder with hyperactivity: where have we come in 50 years? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1987;26:676-686.
 - 52) Taylor JR, Jentsch D. Stimulant effects on striatal and cortical dopamine systems involved in reward-related behavior and impulsivity. IN: Solanto MV, Arnsten AFT, Castellanos FX (editors) *Stimulant Drugs and ADHD: Basic and Clinical Neuroscience*. Oxford:Oxford University Press;2001. p.104-133.
 - 53) Grace AA. Psychostimulant actions on dopamine and limbic function: Relevance to the pathophysiology and treatment of ADHD. IN: Solanto MV, Arnsten AFT, Castellanos FX (editors). *Stimulant Drugs and ADHD: Basic and Clinical Neuroscience*. Oxford:Oxford University Press;2001. p.134-157.
 - 54) Solanto MV. Dopamine dysfunction in AD/HD: Integrating clinical and basic neuroscience research. *Beh Brain Res* 2002;130:65-71.
 - 55) Biederman J, Spencer T. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) as a noradrenergic disorder. *Biol Psychiatry* 1999;46:1234-1242.
 - 56) Aston-Jones G, Rajkowski J, Cohen J. Role of locus coeruleus in attention and behavioral flexibility. *Biol Psychiatry* 1999;46:1309-1320.
 - 57) Berridge CW. Arousal- and attention-related actions of the locus coeruleus-noradrenergic system: Potential target in the therapeutic actions of amphetamine-like stimulants. IN: Solanto MV, Arnsten AFT, Castellanos FX (editors). *Stimulant Drugs and ADHD: Basic and Clinical Neuroscience*. Oxford: Oxford University Press;2001. p.158-184.
 - 58) Pliszka SR. The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57:1385-1390.
 - 59) Arnsten AT. Dopaminergic and noradrenergic influences of cognitive functions mediated by prefrontal cortex. IN: Solanto MV, Arnsten AFT, Castellanos FX (editors). *Stimulant Drugs and ADHD: Basic and Clinical Neuroscience*. Oxford: Oxford University Press;2001. p.185-208.
 - 60) De la Burde B, Choate MS Jr. Does asymptomatic lead exposure in children have latent sequelae? *J Pediatr* 1972;81:1088-1091.
 - 61) Needleman HL, Gunnoe C, Leviton A, Reed R, Peresie H, Maher C, Barrett P. Deficits in psychologic and classroom performance of children with elevated dentine lead levels. *N Engl J Med* 1979;300:689-695.
 - 62) Thomson GO, Raab GM, Hepburn WS, Hunter R, Fulton M, Laxen DP. Blood-lead levels and children's behaviour--results from the Edinburgh Lead Study. *J Child Psychol Psychiatry* 1989;

- 30:515-528.
- 63) Needleman HL, Schell A, Bellinger D, Leviton A, Allred EN. The long-term effects of exposure to low doses of lead in childhood. An 11-year follow-up report. *N Engl J Med* 1990;322:83-88.
- 64) Tuthill RW. Hair lead levels related to children's classroom attention-deficit behavior. *Arch Environ Health* 1996;51:214-220.
- 65) Gittelman R, Eskenazi B. Lead and hyperactivity revisited. An investigation of nondisadvantaged children. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:827-833.
- 66) Dietrich KN, Krafft KM, Bornschein RL, Hammond PB, Berger O, Succop PA, et al. Low-level fetal lead exposure effect on neurobehavioral development in early infancy. *Pediatrics* 1987;80:721-730.
- 67) Fergusson DM, Fergusson JE, Horwood LJ, Kinzett NG. A longitudinal study of dentine lead levels, intelligence, school performance and behaviour. Part III. Dentine lead levels and attention/activity. *J Child Psychol Psychiatry* 1988;29:811-824.
- 68) Sagvolden T, Sergeant JA. Attention deficit/hyperactivity disorder-from brain dysfunction to behaviour. *Beh Brain Res* 2001;94:1-10.
- 69) Hartsough CS, Lambert NM. Medical factors in hyperactive and normal children: prenatal, developmental, and health history findings. *Am J Orthopsychiatry* 1985;55:190-201.
- 70) Breslau N, Chilcoat HD. Psychiatric sequelae of low birth weight at 11 years of age. *Biol Psychiatry* 2000;47:1005-1011.
- 71) Sykes DH, Hoy EA, Bill JM, McClure BG, Halliday HL, Reid MM. Behavioural adjustment in school of very low birthweight children. *J Child Psychol Psychiatry* 1997;38:315-325.
- 72) Barkley RA, DuPaul GJ, McMurray MB. A comprehensive evaluation of attention deficit disorder with and without hyperactivity. *J Consult Clin Psychol* 1990;58:775-789.
- 73) Samudra K, Cantwell DP. Risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder. IN: Quay HC, Hogan AE (editors). *Handbook of Disruptive Behavior disorders*. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers;1999. p.199-220.
- 74) McGee R, Williams S, Silva PA. Factor structure and correlates of ratings of inattention, hyperactivity, and antisocial behavior in a large sample of 9-year-old children from the general population. *J Consult Clin Psychol* 1985;53:480-490.
- 75) Biederman J, Milberger S, Faraone SV, Kiely K, Guite J, Mick E, et al. Impact of adversity on functioning and comorbidity in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:1495-1503.
- 76) Biederman J, Milberger S, Faraone SV, Kiely K, Guite J, Mick E, et al. Family-environment risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. A test of Rutter's indicators of adversity. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:464-470.
- 77) Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 2002;288:1740-1748.
- 78) Gogtay N, Giedd J, Rapoport JL. Brain development in healthy, hyperactive, and psychotic children. *Arch Neurol* 2002;59:1244-1248.
- 79) Nopoulos P, Berg S, Castellanos FX, Delgado A, Andreasen NC, Rapoport JL. Developmental brain anomalies in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 1999;2000:102-108.
- 80) Mick E, Biederman J, Prince J, Fischer MJ, Faraone SV. Impact of low birth weight on attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Dev Behav Pediatr* 2002;23:16-22.
- 81) Heijtz RD, Scott L, Forssberg H. Alteration of dopamine D1 receptor-mediated motor inhibition and stimulation during development in rats is associated with distinct patterns of c-fos mRNA expression in the frontal-striatal circuitry. *Eur J Neurosci* 2004;19:945-956.

**NEURODEVELOPMENTAL PERSPECTIVE OF
ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER(ADHD)**

Dong Hyun Ahn, M.D., Ph.D.

Department of Psychiatry, College of Medicine, Hanyang University, Seoul

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder(ADHD) is the most common neurodevelopmental disorder in child psychiatry. The etiology of ADHD is not completely understood, but involved in genetical and/or neurocognitive deficits. This article reviews the current state of the literature pertaining to the neurodevelopmental aspects of ADHD.

Although the neurodevelopment of ADHD remains unclear, emerging evidence documents its genetic and neurobiologic underpinnings. A pathophysiology of ADHD has not been fully characterized, although genetic, neurobiologic, neuroimaging, and neuropsychological studies of ADHD consistently implicates dysfunction in the fronto-subcortical network and abnormality in the dopaminergic and noradrenergic systems. Furthermore some suggests that the timing of aberrant brain development in ADHD could be in early gestation and genetic and/or early environmental influences on brain development in ADHD are fixed, nonprogressive. Although many studies provide evidences for the important of psychosocial or environmental adversities in ADHD, they may be not specific predictors of ADHD but nonspecific triggers of an underlying predisposition or modifiers of the course of disorder.

KEY WORDS : ADHD · Development · Neurobiology.