



# The Revised Korean Practice Parameter for the Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (I)

– Clinical Presentation and Comorbidity –

Eun Jin Kim<sup>1</sup>, Yunsin Kim<sup>1</sup>, Wan Seok Seo<sup>2</sup>, So Hee Lee<sup>3</sup>,  
Eun Jin Park<sup>4</sup>, Seung-Min Bae<sup>5</sup>, and Dongwon Shin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Sungkyunkwan University School of Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Seoul, Korea

<sup>2</sup>Department of Psychiatry, Yeungnam University School of Medicine, Daegu, Korea

<sup>3</sup>Department of Psychiatry, National Medical Center, Seoul, Korea

<sup>4</sup>Department of Psychiatry, Inje University School of Medicine, Ilsan Paik Hospital, Goyang, Korea

<sup>5</sup>Department of Psychiatry, Gachon University College of Medicine, Gil Medical Center, Incheon, Korea

## 주의력결핍 과잉행동장애 한국형 치료 권고안 개정안(I)

– 서론, 임상양상 및 공존질환 –

김은진<sup>1</sup>, 김윤신<sup>1</sup>, 서완석<sup>2</sup>, 이소희<sup>3</sup>, 박은진<sup>4</sup>, 배승민<sup>5</sup>, 신동원<sup>1</sup>

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 정신건강의학교실,<sup>1</sup> 영남대학교 의과대학 정신건강의학교실,<sup>2</sup> 국립중앙의료원 정신건강의학과,<sup>3</sup> 인제대학교 의과대학 일산백병원 정신건강의학교실,<sup>4</sup> 가천대학교 의과대학 길병원 정신건강의학교실<sup>5</sup>

Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a common psychiatric disorder that can affect individuals across their lifespan. It is characterized by the core symptoms of inattention, impulsivity and hyperactivity. ADHD develops as a result of the complex interplay between genetic and environmental factors. Children and adults with ADHD usually suffer concomitantly from other psychiatric comorbidities, including both externalizing and internalizing disorders. It is associated with functional impairment and poor long-term outcomes. This review aims to summarize the key findings from recent research into ADHD and its prevalence, core symptoms, cause and comorbidities from childhood to adulthood.

**Key Words:** Attention-deficit hyperactivity disorder; Core symptoms; Comorbidity; Cause.

Received: March 3, 2017 / Revision: March 10, 2017 / Accepted: March 10, 2017

Address for correspondence: Dongwon Shin, Department of Psychiatry, Sungkyunkwan University School of Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, 29 Saemunan-ro, Jongno-gu, Seoul 03181, Korea

Tel: +82-2-2001-2213, Fax: +82-2-2001-2211, E-mail: ntour@unitel.co.kr

## 서론

### 주의력결핍 과잉행동장애 한국형 치료권고안의 개정 목적

주의력결핍 과잉행동장애(attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD)에 대한 이해와 치료에 대한 연구는 지속적으로 발전하고 있다. ADHD는 아동청소년기에 주로 국한된다고 알려져 있었으나 최근에는 청소년기를 거쳐 성인에 이르기까지 어려움이 지속되며 치료가 필요하다는 근거가 증가하고 있다. 임상가들이 치료 방법의 유효성, 안전성 및 경제성에

대하여 정보의 공유와 합의를 위해 대한소아청소년정신의학회는 2007년에 주의력결핍 과잉행동장애의 한국 현장에 적합한 치료권고안을 발표하였다. 이후 지속적인 연구로 병태생리, 임상증상, 경과와 치료에 대한 정보들이 축적되었다. 2013년에는 DSM-5가 개정되었고, 2016년 9월 이후 성인 ADHD에 대한 약물치료가 의료보험 급여 혜택을 받게 되었다. 이후 생애 전반에 걸친 특성을 고려하고 축적된 근거들을 포괄하는 치료 권고안에 대한 요구가 증가하게 되었다. 이러한 이유로 한국형 ADHD 치료권고안을 개정하고자 한다.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

### 개정 주체 및 조직

이 개정 권고안은 대한소아청소년정신의학회 정유숙 이사

장의 후원과 학술위원회 이사인 신동원 회원의 주관 아래 김경민, 김은주, 김은진, 김의정, 김지훈, 김현지, 김효원, 박상원, 박수빈, 박은진, 박장호, 반건호, 방수영, 배승민, 서완석, 신윤미, 이문수, 이소희, 이연정, 이은하, 이철순, 장형운, 정경훈, 홍민하(이상 가, 나, 다 순)의 실무로 이루어졌다. 자문위원은 대한소아청소년정신의학회에 2016년까지 정회원을 취득한 회원 중에서 해외에 있거나 또는 이해 관계가 있는 제약회사 근무자는 제외된 회원으로 구성되었다. 자문위원은 다음과 같다. 안동현, 이영식, 권용실, 이영교, 김봉년, 김봉수(이상은 대한소아청소년정신의학회 전문의 변호순) 회원이다.

### 개정 과정

치료권고안 개정을 위해 국내외 해외 자료에 기초하여 실무위원들이 기존의 한국형 ADHD 치료권고안 이후 발표된 문헌, 가이드라인, 해외 연구결과를 검토하여 1차 원고를 작성하였다. 다시 실무위원의 자체 평가 및 수정을 거쳐 완성된 2차 원고를 자문위원들에게 송부하고 대한소아청소년정신의학회 홈페이지에 게시하여 회원들의 평가 및 의견을 수렴하였다. 이러한 과정을 거쳐 마련된 3차 원고를 전체 회원에게 발송하여 피드백을 받았으며 2016년 대한소아청소년정신의학회 추계 학술대회 시간에 발표하였다. 학술대회에서 회원들의 의견을 수렴하였으며 대한의사협회 법제이사의 공식적인 법률자문을 받는 일련의 과정을 통해 치료권고안을 개정하였다.

### 개정 원칙

2007년 개발된 ADHD 치료권고안의 경우 ADHD 진단 및 치료의 최신 정보를 통합하여 진료 상황에서 임상주의 판단에 실질적 도움을 주기 위해 개발되었다. 이는 다양한 환경에서 ADHD 환자들이 일관된 치료를 받을 수 있도록 도우며, 특정 임상 상황에서 임상주의 판단에 실질적인 도움이 되도록 작성되었다. 그러나 많은 문헌들이 임상 실험을 토대로 하였으며 임상실제보다 단순화된 상황에서 도출된 결론인 경우가 많아 치료권고안이 임상주의 판단과 결정에 우선할 수 없다는 원칙을 제시하였으며 재개정을 원칙으로 개발되었다.

2007년의 치료권고안에서 제시한 재개정의 원칙은, 1) 학령전기를 비롯하여 청소년 및 성인 ADHD에 대한 연구결과들이 포함되어야 하며, 2) 다양한 공존질환이 동반된 ADHD 환자의 치료법을 포함시키며, 3) 한국의 사회문화적인 환경을 고려한 비약물적 치료의 국내 자료가 더욱 포함될 것을 제시하였다.

이에 따라 2017년에 개정되는 치료권고안은 연령별, 발달학적으로 다양한 ADHD의 임상양상과 경과, 그동안 축적된 핵심증상 및 다양한 증상의 변화양상, 공존질환, 진단과 치료에

대해 최신 지견과 가이드라인 등을 통합하여 포괄적으로 다루고자 한다.

임상양상 및 공존질환 부분에서는 학령전기부터 성인까지의 임상양상과 공존질환의 특징을 기술하여 생애주기별 ADHD의 특징을 개괄할 수 있도록 하였다. 진단과 평가부분에서는 DSM-5의 변화에 따라 ADHD 진단 기준의 변화, 이와 관련하여 임상현장에서 활용가능한 진단의 체계적 과정을 기술하였다. 약물치료에서는 현재까지 보고된 연구들을 종합하고, 특히 한국에서 진행된 연구들을 종합하여 효과적 치료의 다양한 가이드라인을 제시하였다. 역시 연령별 ADHD의 약물치료에 대한 경과, 연구들을 제시하였다. 비약물적치료 부분에서는 그동안 논의되어 온 다양한 방법에 대한 과학적 근거를 탐색하였고 근거 기반의 효과적인 비약물적 치료 방법에 대해 자세한 내용을 제시하였다.

그럼에도 불구하고 개정된 ADHD 치료권고안은 임상주의 판단 및 결정에 우선할 수 없다. 치료권고안에 포함된 대부분의 문헌은 임상 실험을 토대로 내려진 결론들로 실제 의료 현실에서의 결정과 다를 수 있다. 따라서 치료권고안은 임상주의에게 참고가 될 뿐 임상주의 판단 및 결정을 절대적으로 제약하는 내용이 될 수 없음을 다시 한번 강조한다.

### 역학

ADHD 유병률은 진단 기준, 연구방법에 따라 다양한 결과를 보이는데 연구방법론을 보정하였을 때 전 세계적으로 유병률의 차이는 크지 않다.<sup>1)</sup> DSM-5에서는 평균적으로 아동은 약 5%, 성인은 약 2.5%로 보고하고 있다.<sup>2)</sup> 남녀 발생 비율의 차이는 아동의 경우 약 2:1, 성인은 1.6:1로 남자에서 더 많이 발생하였고 여성이 남성보다 부주의 증상을 더 많이 보였다.<sup>2)</sup>

유형별 메타 분석에서는 전체 5.9%의 ADHD 환자 중 혼합형이 3.4%, 부주의형이 1.8%, 과잉행동형이 0.8%의 순으로 나타났다.<sup>3)</sup> 10세 이전의 발병비율이 97.0%로 여전히 대부분의 ADHD 환자들은 학령기에 발병하는 것으로 보고되었다.<sup>3)</sup>

학령전기 연구는 상대적으로 많지 않으나 학령전기 ADHD의 유병률은 2.0~7.9%로 역시 남아에서 더 많이 보고되고 있다.<sup>4)</sup> 정상 발달과정에서의 행동과 ADHD 증상을 구분하는 것은 어렵지만 학령전기에 ADHD를 진단받은 아동들이 이후까지 진단이 지속된다는 결과들이 증가하고 있다.

아동청소년기 ADHD 유병률에 관한 국내의 연구도 여러 차례 진행되었다. 지역이나 도구에 따라 차이를 보였고 가장 적게는 1.99%부터 많게는 초등학교는 대략 13%, 중고등학교는 7%의 유병률을 보였다.<sup>5-7)</sup>

평균 50%부터 부분 관해까지 포함한다면 대략 2/3가량의 ADHD 아동청소년은 성인기까지 증상이 지속된다.<sup>8,9)</sup> 성인

ADHD 유병률은 1~5%까지 다양하게 보고되고 있으며, 19~44세의 성인을 대상으로 한 유병률 조사에서 ADHD의 빈도는 4.4%였다.<sup>10)</sup> 국내에서 시행된 성인 ADHD 유병률 연구에서는 6개월 유병률이 1.1%인 연구도 있었고,<sup>11)</sup> 대학생을 대상으로 자가 설문으로 평가한 연구에서는 7.6%의 결과를 보고하였다.<sup>12)</sup>

### 임상양상

#### ADHD 핵심증상

ADHD는 가장 흔한 소아청소년 정신질환 중의 하나이며 최근 축적된 연구결과에서는 아동청소년기에만 국한되지 않고 성인기까지 지속적인 영향을 미치는 질환이다.

ADHD의 핵심증상으로는 부주의(inattention), 과잉행동(hyperactivity), 충동성(impulsivity)이 있으며, 이와 더불어 최근에는 다양한 인지기능과 실행기능의 어려움에 대한 연구가 증가하고 있다. 연령별로 나타나는 핵심증상의 양상이 달라 진단과 평가에서 이러한 부분을 자세히 확인하는 것이 필요하다.

주의산만, 부주의(inattention) 증상은 주의력을 유지하기가 어렵거나 자극에 쉽게 집중력이 흐트러지는 것을 말한다. 특히 재미없고 지루한 과제를 수행할 때에 두드러지게 나타난다. 귀기울여 듣지 않거나 여러 번 반복해도 지시를 따르기 어렵거나 멍하니 있거나 딴 생각을 하는 듯이 보이는 것을 이야기한다. 학령전기보다 청소년기에 부주의한 모습으로 인한 어려움이 더욱 커지며 학습 문제와 동기 및 의욕 저하를 동반하게 된다.

과잉행동(hyperactivity)은 안절부절 못하거나 계속 꼼지락거리는 행동을 의미한다. 가만히 있지 못하고 계속 움직이고, 다른 사람을 자주 방해하는 행동을 보인다. 학령전기에는 자주 돌아다니고 움직임이 많은 것으로 나타난다. 이후 나이가 들면서 큰 움직임보다는 꼼지락거리거나 자리에서 계속 움직이는 행동으로 나타난다. 청소년기 이후에는 이러한 과잉활동은 감소하는 경향이 있다.

충동성(hyperactivity)의 경우는 지시가 끝나지 않았는데도 빨리 급하게 반응하는 양상을 말한다. 급한 성향으로 위험한 행동을 하기도 하고 불필요한 행동으로 실수가 많아 일상생활의 어려움을 겪게 된다.

연령과 발달과정에 따라 핵심증상의 양상이 변하는 경향을 보인다. 학령전기에는 과잉행동이 주로 두드러지고 학령기와 청소년기를 지날수록 부주의 증상과 충동성 증상에 따른 어려움이 커지게 된다. 특히 성인기가 되면 과잉행동 증상이 호전되는 것에 비해 부주의와 충동성은 더욱 문제가 된다.<sup>2)</sup>

#### 학령전기 ADHD의 양상

정상 발달과정에서 과잉행동과 부주의한 모습이 관찰될 수

있다. ADHD의 경우 주로 학령기 아동에서 진단이 많이 되지만 학령전기에도 다양한 증상을 보인다. 학령전기 ADHD 아동의 치료에 대한 연구(The Preschool ADHD Treatment Study, PATS)에서 보면 심한 ADHD 증상을 보이는 만 3~5.5세 아동에게 메틸페니데이트가 효과적이었으며,<sup>13)</sup> 추적 관찰 연구에서 ADHD 진단이 학령기까지 지속되었고 장기간의 치료가 필요하였다는 결과가 있었다.<sup>14)</sup>

#### 아동청소년기 ADHD 양상

초등학교를 입학하면서 아동청소년 ADHD 증상과 관련된 문제들이 더욱 두드러지게 된다. 다수의 인원과 구조화된 공간과 시간에서 다양한 부주의, 과잉행동, 충동성의 문제가 드러난다. 청소년기의 부주의 증상은 학습에 영향을 주어 실수나 오류 등을 자주 저지르는 모습을 보이고 학업성취도를 저하시킨다. 이러한 부분들이 정서와 학습 이외의 상황에도 영향을 줄 수 있다. 아동청소년기에 수행해야 하는 다양한 과제는 스트레스를 유발하여 과제를 회피하는 패턴으로 나타나기도 한다.<sup>15)</sup>

청소년기에는 과제와 일을 완료하는 것이 어렵고 마무리를 짓기가 어려운 양상이며 집중을 유지하는 데 더욱 어려움을 보인다. 외부자극에 쉽게 주의가 흐트러지고 학업을 비롯한 일상생활 기능을 더욱 저하시킨다. 더불어 계획하기, 시간 관리하기 등 실행기능의 저하가 두드러지게 된다.<sup>16)</sup>

아동청소년기 과잉행동, 충동성의 모습은 급하게 대답하거나 방해하는 행동 등으로 많이 나타나며 저학년 때는 자리에 차분히 앉아 있는 것을 힘들어한다. 또한 충동성으로 위험한 행동을 자주 보이기도 한다. 증상들로 인해 아동청소년의 또래관계에서의 어려움, 정서적 불안정, 감정조절의 어려움과 연관된다.<sup>17)</sup>

#### 성인 ADHD의 양상

ADHD가 아동청소년기에 국한된 질환이 아니라 성인기까지 지속된다는 근거들이 지속적으로 증가하고 있다.<sup>18)</sup> ADHD를 가진 아동청소년 중 60%까지 성인이 되어서도 증상이 지속되며,<sup>19)</sup> 증상의 수준이 호전되더라도 여전히 90% 정도의 환자가 기능의 어려움을 겪는 것으로 보고되고 있다.<sup>20)</sup>

성인기 증상의 변화 양상을 보면 과잉행동은 감소하는 반면 부주의와 충동성으로 인한 문제가 증가한다. DSM-5에서 제시된 성인 ADHD의 증상으로는 마음이 다른 데 가있듯이 집중을 못하는 모습, 일을 시작하지만 쉽게 주의를 잃고 흐트러지는 모습, 일을 마무리하기가 어렵거나 관련 없는 생각을 이야기하는 것, 전화, 영수증 처리, 약속 지키기에서 문제가 생기는 것, 연속적인 업무를 관리하기가 어렵고 물건을 정리하는

것을 힘들어하는 모습이 있다. 또한 시간관리나 마감을 지키는 것에 어려움을 보인다. 심리적으로 초조해하고 오랜 시간 동안 가만히 있는 것을 힘들어한다. 대화나 활동에 자주 끼어들어 방해가 되기도 하고 다른 사람의 물건을 허락 없이 쓰기도 한다.<sup>2)</sup> 성인 ADHD 환자의 경우 과잉행동 증상은 34.6%에서 나타난 반면 부주의 증상은 94.9%의 환자에서 나타나<sup>21)</sup> 아동청소년기와는 다른 증상의 패턴을 보인다.

성인의 경우 부주의, 과잉행동, 충동성의 핵심증상뿐만 아니라 다양한 정신건강 문제와 일상생활 기능저하를 동반한다. 불면이나 초조, 정서적 불안정, 실행기능의 문제들이 함께 동반되며 다른 정신건강 질환의 증상이나 기능저하와 유사하여 진단과 치료에서 어려움이 있다.<sup>22)</sup> 적응 기능을 보면 직업에서도 성취도가 낮았고<sup>23)</sup> 결혼생활에서 문제가 더 많았다.<sup>24)</sup> 또한 범죄행위와 교통법규 위반의 증가를 포함하여 전반적인 생산성이 저하되었다.<sup>25,26)</sup> 최근 한 메타 분석연구에서 성인기 ADHD를 예측할 수 있는 요인으로는 ADHD 증상의 심각도, ADHD 치료 여부, 품행장애의 공존여부, 주요우울증의 공존여부가 있었다.<sup>27)</sup>

성인 ADHD로 진단받은 환자의 90%는 아동기에는 ADHD 진단이 내려지지 않았고 아동기의 ADHD와는 다른 특성을 보이고 있어<sup>28)</sup> ADHD에 대해 생애주기 질환의 시각으로 전환하는 것이 필요하다.<sup>22)</sup>

## ADHD의 다양한 증상들

실행기능은 주로 전전두엽(prefrontal cortex)에 의해 지원되는 일련의 인지적 통제 과정으로, 전전두엽은 하위 수준의 프로세스인 지각(perception), 운동 반응(motor response)을 조절하여 목표를 향한 자기 조절(self-regulation) 및 자기 주도적 행동(self-directed behavior)을 하게 하고, 습관에서 벗어나게 하며, 의사결정을 내리고 위험을 평가하고 미래를 위한 계획을 세우며 행동의 우선 순위를 정하고 새로운 상황에 대처하도록 한다.<sup>29)</sup> 실행기능은 주의력(attention), 추론(reasoning), 계획(planning), 억제(inhibition), 주의전환(set-shifting), 간섭 조절(interference control), 작업 기억(working memory)으로 구성된다.<sup>30)</sup> ADHD에서 실행기능의 결함은 이미 많은 연구를 통해 반복적으로 입증되었으며,<sup>31)</sup> ADHD의 기능 장애 및 증상이 실행기능의 결함에서 발생된다고 보고되었다.<sup>32)</sup> 특히 작업 기억(working memory), 반응 억제(response inhibition), 경계(vigilance), 계획하기(planning) 등의 실행기능 영역에서 중대한 장애가 있는 것으로 관찰되었다.<sup>32)</sup> 또한 Miller 등<sup>33)</sup>은 ADHD 환자에서 실행기능의 장애는 오랜 기간 동안 안정적으로 지속된다고 보고하였다.

작업 기억(working memory)은 실행기능의 중심이 되는 영역

으로 언어적(verbal) 및 시공간적(visuospatial) 정보를 단기간 유지하기 위한 영역-특화(domain-specific)된 기전을 가진 기능으로 개념화할 수 있다.<sup>34)</sup> 공간 및 언어적 정보에 대한 작업 기억은 별개의 뇌 신경 구조를 이용하는 독립적인 시스템으로 여겨지지만, ADHD에서는 공간 및 언어적 작업 기억 모두가 자주 손상되었다.<sup>35)</sup> 메타 분석에서 작업 기억의 결함은 성인 기까지 지속되었고,<sup>36)</sup> 성인 ADHD는 정상 대조군보다 시공간적 작업 기억의 결함이 더 크게 나타났다.<sup>35)</sup>

ADHD의 핵심 결핍 중 하나는 보상(reward)과 반응대가(response cost) 같은 강화(reinforcement)에 대해 민감도(sensitivity)가 변화하는 것이다. 이것은 지속적 주의력의 결핍, 과다행동, 충동성과 관련이 있다.<sup>37)</sup> 행동 수준에서 보상의 긍정적 효과는 정상 발달 아동보다 ADHD 아동에서 더 크게 나타났으며, ADHD 아동은 지연 보상(delayed reward)이 더욱 크더라도 작은 즉각 보상을 더 선호하였다.<sup>38)</sup> 또한 ADHD는 계속되거나 부적절한 반응을 적극적으로 억제시키는 과정인 반응 억제(response inhibition)의 결핍이 관찰된다.<sup>39)</sup> 반응 억제는 사건에 대한 우세한 반응(또는 자동 반응)의 억제, 더 적응적인 반응을 지속하는 반응의 중단, 경쟁(competing) 또는 충돌(conflicting) 반응에서 지속 반응을 유지하도록 하는 영역에서 억제가 되지 않는 것을 말한다. 아동과 청소년, 성인을 평가한 대규모 메타 분석에서 중등도 이상의 효과 크기 차이가 관찰되기도 하였다.<sup>32,40)</sup>

많은 연구들이 ADHD 환자에서 과제 수행 시 반응 시간이 느리고 반응 시간 변동성(response time variability)이 증가함을 보여주었으며,<sup>41,42)</sup> 소아와 성인 모두에서 변동성이 증가하는 것으로 나타났다. 이러한 결과의 일관성은 핵심적인 ADHD 증상과 뇌 신경 구조의 일부와 연관성을 반영하는 것으로 보인다. 특히 ADHD 아동에서 반응이 더 지연되는 것은 주의력 소실의 결과일 수 있다.<sup>43)</sup> 반응 시간(response time)은 외부 자극과 반응 사이의 간극으로 신경계의 처리 속도를 반영하는 가장 기본적 지표이다. 느린 반응 시간은 백질(white matter), 전도(conduction), 회백질(gray matter), 신경전달(neurotransmission), 인지 신경망의 효율에 영향을 주는 뇌 상태로 인해 일어날 수 있다.<sup>44)</sup> 이것은 정상적으로 아동기에 성숙하여 반응 시간은 짧아지고 변동성은 줄어든다.<sup>44)</sup>

최근에는 ADHD의 감정조절에 대한 관심이 증가되고 있다. 감정조절의 어려움은 아동기, 청소년기, 성인기 ADHD에서 지속적으로 발견된다. ADHD 환자들은 대조군에 비해 긍정적인 감정조절이 더 어려웠다.<sup>45)</sup> 또한 하향식(top-down) 집행 기능의 어려움과 상향식(bottom-up) 감정 반응의 증가는 공격성의 정도, 행동 억제의 어려움, 내재화 증상에 영향을 준다.<sup>46)</sup> 감정 인식 능력의 결함도 관찰되는데, ADHD 환자들은

중립적 얼굴 표정을 공포로 평가하는 경우가 더 많았다.<sup>47)</sup>

**경 과**

아동기에 ADHD로 진단된 경우 80%는 증상이 성인기까지 지속되며,<sup>48)</sup> 그 유병률은 2~3%<sup>49)</sup>나 부모 보고에 근거하였을 때에는 그 빈도가 27%로 증가하였다.<sup>50)</sup> ADHD 증상이 아동기에서 성인기를 거치는 동안 무증상 수준으로 감소한다고 하나, 관련된 보상 과정이나 ADHD의 지속되는 결함은 거의 알려져 있지 않다.<sup>51)</sup> 또한 ADHD가 치료된 군과 지속되는 군을 구별하는 인지 장애의 정확한 패턴에 관한 경험적 연구들에서도 불일치가 관찰되었다. 몇몇 연구는 ADHD가 치료된 군이 지속되는 군에 비해 실행기능의 수행이 더 낫다는 보고를 하였으나,<sup>52)</sup> 다른 연구는 두 군 간 실행기능의 차이가 없음을 보고하여<sup>53)</sup> 이에 대한 후속 연구가 필요한 실정이다. ADHD 아동에 관한 장기간의 중단 연구는 더 진행되어야 하지만, Biederman 등<sup>54)</sup>은 ADHD 환자 79명에 대한 전향적 추적 연구에서 77%가 ADHD 증상이 지속되었으며 인지 능력, 대인관계, 학교 및 가족 기능과 같은 여러 영역에서 장애가 발생할 위험이 있다고 보고하였다. Barkley와 Fischer<sup>55)</sup>도 135명의 ADHD 환자의 44%는 성인기에도 ADHD 진단기준을 만족한다고 하였다. 또한 성인 ADHD 환자들이 학업, 직업, 사회적, 정신적 기능에서 높은 수준의 적응 장애를 경험하고 다른 정신과 질환의 동반율이 높았다.<sup>23,56)</sup> 성인 ADHD 치료 중 자극제 치료(stimulation medication),<sup>57)</sup> 개인인지행동치료(cognitive behavioral therapy), 그룹 인지행동치료<sup>58)</sup>는 무작위 대조군 시험에서 효과를 보여주었으며, 마음챙김(mindfulness) 훈련은 예비 연구에서 효과를 보였으나<sup>59)</sup> 아직 무작위 시험에서는 평가되지 않아 후속 연구가 필요하다.

**원 인**

ADHD와 연관되는 단일 원인은 없다. ADHD는 유전적, 환경적 요인들의 상호작용으로 인해 뇌의 기능적, 구조적, 발달적 변화가 나타나 발생하는 것으로 알려져 있다.

**유전적 요인**

ADHD는 유전적 성향이 있다. 가계도 연구를 통한 ADHD 일차 친족의 위험률은 15~60%이며, 쌍생아 연구를 통한 유전 연구에서는 71~90% 정도의 높은 유전율을 보고하고 있으며, ADHD 일차 친족의 상대위험도는 2~8배로 알려져 있다.<sup>3,60-62)</sup> 한편, 성인 ADHD의 유전율은 소아에 비해서는 낮은 것으로 (30~50%) 보고되었으나 이는 성인 ADHD의 증상특성, 연구방법 등과 연관될 가능성이 있으며 이러한 영향을 제외하였을 때는 소아 ADHD와 유전율이 비슷하였다.<sup>63-66)</sup>

ADHD의 원인유전자에 대해서는 다양한 후보유전자들에 대하여 유전연관분석, 메타 분석, 전장유전체연관분석, 단위반복수 변이연구들이 이루어지고 있다. 이들 연구를 통하여 현재까지는 도파민(DAT1, DRD4, DRD5), 세로토닌(5-HTT, HTR1B, HTR2A), 아드레날린(DBH, ADRA2), 니코틴(CHRNA4) 및 글루타메이트 시냅스, 신경발달(SNAP25, BDNF, CNTRF), 세포접합경로(NCAM1)와 관련된 유전자, 모노아민경로, 시상하부-뇌하수체-부신 축과 연관된 말단의 생물 표지자, 22q의 미세결실, 16p13.11, 15q11-13 등 염색체 부위와 연관이 있는 것으로 보고되었다.<sup>67-71)</sup>

현재까지 진행된 결과를 보면 ADHD의 유전연구는 한계가 있다. 앞서 거론된 유전자들과 관련된 증거들이 충분히 재현되지 않으며, 위양성의 가능성이 있으며, 유전 연구를 통해 얻은 결과들이 ADHD에만 특이적이지 않으며, 연구결과가 생물학적 기전과 연관성이 높지 않은 경우도 있다.<sup>72,73)</sup>

**환경적 요인**

다양한 환경적 요인이 ADHD와 연관되어 있을 것으로 알려져 있다. 하지만 특정원인이 ADHD의 발생과 연관되는지를 확인하는 것은 아주 어려우며 연구결과 해석에는 많은 주의가 필요하다. Table 1은 ADHD의 발생과 연관되어 있을 것으로 추정되는 위험요인을 단계별로 기술하였다.

**출생 전 위험 및 주산기 위험**

임신 중 산모흡연의 대응 위험도(odds ratio)는 2.36으로 산모의 혈청 cotinine이 높을수록 ADHD의 발생 위험도가 높은

**Table 1.** Proposed environmental risk factors associated with ADHD<sup>75)</sup>

Pre- and perinatal factors	Environmental toxins	Dietary factors	Psychosocial adversity
Maternal smoking, alcohol, and substance misuse*	Organophosphate pesticides*	Zinc, magnesium, polyunsaturated fatty acid deficiency†	Family adversity/low income†
Maternal stress*	Polychlorinated biphenyls*	Excessive sugar, artificial food colorings†	Conflict/parent-child hostility†
Low birthweight and prematurity*	Lead*	Too low/high IgG foods†	Severe deprivation in early life†

\*risk, but not proven causal risk factor, †correlate, not yet proven risk factor, ‡risk, likely causal

것으로 보고되었다.<sup>74)</sup> 임신 중 알코올 복용 역시 ADHD 발생의 위험을 높인다.<sup>75)</sup> 저체중아 및 미숙아 자체가 ADHD의 원인이 되는지, 아니면 이들의 기저 문제가 ADHD를 일으키는지에 대해서는 더 많은 연구가 필요하지만 이들 요인들이 ADHD와 관련이 있다는 것은 명확하며 대응 위험도는 2.6으로 보고되었다.<sup>76)</sup>

#### 환경독소

주산기, 산후 유기오염물과 납에 노출되었을 때 신경계 손상이 발생하며 이로 인하여 ADHD 증상이 발생하는 것으로 알려져 있다.<sup>77)</sup> 유기인계 살충제 대사물질의 혈중 농도가 높은 소아청소년에서 ADHD의 발생률은 2배 정도이다.<sup>78)</sup> 절연제나 윤활유로 사용되는 폴리염화비페닐(polychlorinated biphenyl, PCB)은 작업기능저하, 반응 억제력 저하, 인지적 융통성 저하 등 ADHD와 유사한 증상을 일으킨다.<sup>79)</sup> 납도 인지기능저하, 신경발달의 장애를 야기한다. PCB와 납은 미량에서도 인지능, 신경계 발달에 부정적 영향을 끼친다.

#### 음 식

특정 영양소 결핍이 ADHD와 관련이 있고, 적절한 영양섭취가 ADHD 경과에 긍정적인 영향을 끼친다는 연구가 있다.<sup>80)</sup> 아연, 마그네슘, 다불포화지방산 등의 극단적 결핍이 신경계 발달에 부정적인 영향을 주는 것으로 보고되었으나, ADHD와 연관이 있는지에 대한 충분한 근거는 아직 부족하다.

#### 심리사회적 악영향

가족역경, 낮은 수입, 아동학대, 부모-자녀 적대감 등이 ADHD와 관련이 있는 것으로 알려져 있다.<sup>81)</sup> 하지만 이들이 ADHD의 원인인지, 아니면 생활의 결과인지는 명확하지 않다. 심리적 요인들이 ADHD의 원인이 될 수 있는지에 대해서는 더 많은 연구가 필요하다. 어린 시절의 극단적 박탈 경험 역시 ADHD와의 관련성에 대한 연구가 더 필요하다. 하지만 치료과정에서 이들 영향은 중요하게 다룰 필요가 있다.

ADHD는 다양한 유전적, 환경적, 발달적 요인들이 상호작용하여 발생한다. 유전적 위험으로 인해 환경적 위험에 노출될 가능성을 높이게 되며 이들 두 요인의 상호작용으로 인해 신경계의 발달에 영향을 주어 ADHD가 나타난다. 이들은 또한 치료경과, 장기적인 예후에도 영향을 주게 된다. 최근 유전자 분석 기술이 발달하면서 ADHD의 원인에 대한 연구가 더 활발하게 이루어질 것으로 기대된다.

## 공존질환(Comorbidity)

ADHD는 공존질환의 빈도가 매우 높으며 50% 이상에서 적어도 하나 이상의 정신과적 공존질환이 진단된다.<sup>82-84)</sup> 미국보건의료원(National Institute of Mental Health)이 시행한 Multimodal Treatment Study of Children with ADHD에서는 ADHD가 단독으로 진단되는 경우는 31.8%뿐이었다.<sup>85)</sup> 즉 많은 ADHD 환자들이 ADHD의 주증상뿐 아니라 적대적 반항장애, 기분장애, 품행장애, 학습장애, 불안장애와 같은 다양한 동반질환 때문에 더욱 심각한 기능 손상을 겪게 된다.<sup>86)</sup>

우리나라 ADHD 아동의 경우에도 외국의 경우와 유사한 공존질환 비율을 보인다. 외래를 방문한 ADHD 아동의 경우 44.7~76.2%까지 공존질환이 진단되었다.<sup>87,88)</sup> 반구조화된 면담 도구인 Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime version-Korean version을 사용한 연구에서는 76.2%의 공존질환을 보고하였는데, 이 중 적대적 반항장애가 50.5%, 불안장애는 33.3%, 기분장애는 14.3%였다.<sup>89)</sup> 지역사회 역학 연구에서는 ADHD 진단 아동의 33.3%에서 공존질환을 보고하였으며, 마찬가지로 적대적 반항장애가 가장 흔하였다.<sup>9)</sup> 성인의 경우 가장 흔한 공존질환은 사회불안장애, 특정 공포증, 양극성 장애(29.3, 22.7, 19.4%)로 아동청소년의 공존질환 현황과 달라 진단에 더욱 어려움을 줄 수 있다.<sup>90,91)</sup> 또한 임상적으로 이러한 증상과 공존질환의 경과에 대해 어떻게 적절하게 개입하느냐에 따라 증상의 치료 뿐 아니라 환자와 가족의 삶의 질과 전반적인 예후에 영향을 미칠 수 있으므로 이를 정확히 파악하는 것이 중요하다. 이렇게 공존질환이 있는 경우에는 공존질환이 없는 경우보다 항정신병 약물의 사용이 더 많았다.<sup>92)</sup>

ADHD 질환이 개개인마다 다양한 중증도와 경과를 보이는 것과 마찬가지로, 공존질환 역시 나이에 따라, 질환의 경과에 따라 변화하는 경향을 보인다. PATS 결과보고에 따르면, 학령전기 ADHD 환자에게서 가장 흔한 공존질환은 적대적 반항장애(52.1%)이고 그 다음으로 의사소통장애(24.7%), 불안장애(17.7%)의 순서였고,<sup>93)</sup> 많은 수의 ADHD 환자들이 진단을 받게 되는 학령기에는 적대적 반항행동이나 불안장애, 학습장애가 동반되어 어려움을 호소한다.<sup>94,95)</sup> ADHD 아동이 청소년기에 접어들면, 적응 장애, 적대적 반항장애, 품행장애, 불안장애, 물질사용장애, 기분장애, 틱 장애 등의 다양한 공존질환을 보일 수 있다.<sup>96)</sup> 이후 성인이가 되면 ADHD 환자의 공존질환은 더욱 다양한 경과를 보인다. 연구에 따르면 성인 ADHD 환자에게 보이는 공존질환에는 물질사용장애, 우울장애, 불안장애, 반사회적 인격장애, 경계성 인격장애 등이 있으며, ADHD의 주증상보다는 이러한 공존질환으로 인하여 가정과

직업, 대인관계에서의 문제가 지속되며 삶의 전반적 영역에 부정적 영향을 미치게 된다.<sup>97)</sup> 또한 최근의 체계적 문헌고찰 결과에 의하면, 성인 ADHD 환자의 경우에는 심리적인 공존질 환뿐 아니라 비만, 천식과 편두통, 기타 알레르기성 질환(ceilian disease) 등 신체적 건강 상태와의 연관성도 중요하게 거론되고 있다.<sup>98)</sup>

**적대적 반항장애와 품행장애**

앞에서 언급한 바와 같이 적대적 반항장애의 경우는 소아 청소년 ADHD에서 가장 흔하게 공존하는 질환이며, ADHD 진단 아동 중 연구에 따라 20~40% 이상에서 품행장애가 함께 진단된다.<sup>6,85,89,99,100)</sup> 장기적 추적 연구에서 과잉행동은 품행장애의 위험 인자로 작용한다고 알려져 있다.<sup>101)</sup> 또 병원을 방문하는 ADHD 환자의 보호자들이 ADHD 증상보다 행동문제에 대해 더 많은 우려를 보인다는 연구결과들도 있으며,<sup>102)</sup> 특히 공격적인 행동을 보이는 ADHD 아동의 경우 학교에 적응하지 못하거나 반사회적인 성격이 형성될 가능성이 많고, 품행장애를 동반하는 경우 성인기 반사회적 인격장애나 물질남용의 위험이 더 높으며, 적대적 반항장애보다 더욱 예후가 나쁜 경향을 보였다.<sup>103,104)</sup>

**우울장애**

ADHD 아동청소년은 우울증 유병률이 높으며 3~75%가 우울장애 진단기준을 만족한다.<sup>105,106)</sup>

또한 우울장애가 있는 경우 불안장애를 같이 동반하는 비율도 높았다.<sup>107)</sup> 특히 복합형이나 과잉행동-충동형 ADHD에서는 적대적 반항장애가 가장 흔한 공존질환이었지만 주의력 결핍형 ADHD에서는 우울장애가 흔하게 보고되었다.<sup>105,106,108)</sup> 이렇게 ADHD에 우울증이 동반될 경우는 우울증의 조기 발병, 자살 및 입원기간의 증가와 관련이 있었다.<sup>10)</sup>

성별에 따른 차이를 보면, ADHD 여자 아동의 경우 주요우울장애로 진단받을 확률이 5.4배 높고, ADHD 진단 전에 우울증으로 먼저 치료받을 가능성이 3배가량 높았다.<sup>10)</sup> 또 적대적 반항장애, 품행장애가 있는 경우가 그렇지 않은 경우보다 우울증이 더 많이 발병하고 기능을 악화시키는 것으로 조사되었다.<sup>109)</sup>

**불안장애**

ADHD 아동은 불안증상이 많으며, ADHD 아동청소년의 20~47%는 불안장애를 동반하고 있다고 보고된다.<sup>107,110,111)</sup> 그러나 ADHD와 불안장애의 유전성 및 공존성에 대한 가족연관분석(familial association studies) 연구들에 따르면, 두 질환은 독립적으로 유전되는 경향을 보이는 것으로 확인되고

있다.<sup>112)</sup>

외국의 연구에서는 사회불안장애와 분리불안장애가 흔하게 동반되는 불안장애로 꼽혔으며,<sup>107,113,114)</sup> 105명의 ADHD 아동청소년을 대상으로 한 국내 연구에서는 대상자의 33.3%에서 불안장애가 공존하였고, 그중 23.8%가 분리불안장애로 가장 높게 보고되었다.<sup>88)</sup>

그러나 ADHD와 불안장애가 동반되는 경우, 그 각각이 있는 경우에 비해 주의력 문제가 더 심하고, 학교 거부, 기분장애, 사회적 적응의 어려움이 보고되며, ADHD 환자에게서 불안이 높을수록 충동성은 잘 보이지 않고 주의산만 증상이 두드러져 ADHD의 진단을 놓칠 수 있기에 주의 깊은 평가가 필수적임을 국내의 연구에서 공통적으로 강조하고 있다.<sup>115,116)</sup>

**신경발달학적 문제**

ADHD 환자들은 다양한 신경발달학적 어려움을 겪는다. 연구에 따라 다양하지만 11~35%의 ADHD 환자가 학습장애나 언어 문제가 공존하여, 언어 발달의 지체, 감각 운동 통합능력의 어려움, 글쓰기나 읽기 장애 또한 흔히 동반된다.<sup>17,84,117,118)</sup> 특히 ADHD와 학습장애가 동반되는 경우, 그 각 질환의 증상에 더불어 증상의 상호작용으로 더욱 심각한 학업과 행동의 문제로 학교 생활에 큰 어려움을 겪게 되므로, 임상적으로 더욱 주의가 필요하다.<sup>119)</sup>

틱 장애의 경우, ADHD 환자에서는 정상인보다 높은 빈도(55~70%)로 틱 장애가 동반된다.<sup>83)</sup> 일반적으로는 틱 장애의 관해율이 높다고 알려져 있지만, 4년 추적 관찰 연구결과 정상인에서 발생한 틱 장애는 65%가 관해되었으나, ADHD가 동반된 틱 장애는 20%만이 관해되었다.<sup>120)</sup> 기존에는 틱 장애는 관해율이 매우 높으며 ADHD 증상의 심각도나 전체적인 기능에 별다른 영향을 주지 않는다고 보기도 하였으나,<sup>121)</sup> 최근의 연구에서는 틱 장애가 동반되는 경우 그렇지 않은 경우에 비해서 더 많은 정신병리, 외재화/내재화 증상과 더불어 낮은 사회적 적응을 보인다고 지적되고 있어, 환자의 삶의 질을 위해 ADHD에 동반된 틱 장애, 뚜렛 장애는 적극적인 치료가 동반되어야 한다.<sup>122-124)</sup>

ADHD의 경우 뚜렛 장애의 위험도가 특히 증가한다고는 보지 않으나 뚜렛 장애의 경우 25~90%에서 ADHD가 공존하며, 이 두 질환의 병리기전에 대해서는 최근까지의 연구에서 단일화된 의견의 일치를 보이지 못하고 있다.<sup>122,123,125)</sup>

**양극성 장애**

ADHD와 양극성 장애의 관련성은 아직 논란이 있으며, 특히 아동기 조증의 경우에는 진단 기준 면에서 감별의 어려움이 보고되고 있어,<sup>126)</sup> 두 질환의 유병률도 연구에 따라 0.5~

37.8%까지 다양하게 보고되고 있다.<sup>127-130)</sup> 즉 양극성 장애와 ADHD의 증상은 과도한 짜증스러움, 언어 및 활동의 과다한 증가, 억제의 상실 등 유사한 점이 많다.

또 한 가지 유의해서 보아야 할 것은, ADHD가 있는 경우 우울증에서 양극성 장애로 전환되는 비율이 높다는 것이다. 연구들에 따르면 ADHD가 없는 우울증은 6%가 양극성 장애로 전환하는 데 비해 ADHD가 공존하는 우울증은 27.6%가 양극성 장애로 전환되었다.<sup>131,132)</sup>

ADHD 환자에게서 양극성 장애가 동반된 경우 조증 삽화보다 우울/혼재성 삽화가 더욱 많이 관찰되며, 상대적으로 경과와 예후가 더 부정적이어서 조기 발병, 잦은 기분 삽화, 대인관계에서의 공격성, 다른 정신과적 질환(우울증, 정신증, 불안장애, 품행장애, 적대적 반항장애), 그리고 기능 손상으로 인한 삶의 질 저하, 낮은 관해율을 보였다.<sup>129,132-135)</sup>

ADHD와 양극성 장애가 동반될 경우 두 질환 모두 전전두엽의 이상이 발견된다는 의견도 있으나 신경심리학적 결과에 대한 연구에 따르면, 현재까지는 두 질환이 서로 다른 특성으로 발달되는 것으로 생각되고 있다.<sup>136)</sup>

#### 물질사용장애

성인을 대상으로 한 후향적 연구에서는 ADHD 환자의 경우 아편, 코카인과 같은 약물 중독의 빈도가 더 높고, 조기에 시작하며 보다 빈번한 약물 사용을 하고 흡연과 알코올 중독의 빈도도 높았다.<sup>137)</sup> 아동을 대상으로 한 전향적 연구 역시 ADHD군에서 청소년기와 초기 성인기에 흡연을 비롯한 약물 사용과 남용의 빈도가 대조군보다 높다는 것이 지속적으로 보고되었다.<sup>138-140)</sup> 즉, ADHD 환자는 대조군에 비해 청소년이나 성인 시기의 물질사용의 위험성이 높아지고, 특히 적대적 반항장애나 품행장애가 동반된 경우 더욱 위험성이 증가되었다.<sup>141-143)</sup>

최근 이목이 집중되고 있는 행위 중독인 인터넷 중독 또한 ADHD와 높은 연관성을 보였다. 국내 연구들에 따르면, 초등학생의 경우 ADHD 진단군이 비ADHD 진단군에 비해 인터넷 중독 위험성이 높았으며, 이러한 경향성은 성인 대학생 대상의 연구에서도 일관되게 관찰되었다.<sup>144,145)</sup>

병리적으로는 ADHD와 물질사용장애 모두 동기와 보상을 조절하는 도파민 시스템의 이상이 관여한다고 알려져 있어<sup>146,147)</sup> 정신자극제를 적절히 처방할 경우 중독의 위험성을 증가시키지 않으며 오히려 중독 위험성을 감소시킬 수 있다고 보고 있다.<sup>148,149)</sup>

**중심 단어:** 주의력결핍 과잉행동장애; 핵심증상; 동반질환; 원인.

#### Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

#### REFERENCES

- 1) Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol* 2014; 43:434-442.
- 2) American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
- 3) Willcutt EG, Nigg JT, Pennington BF, Solanto MV, Rohde LA, Tannock R, et al. Validity of DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder symptom dimensions and subtypes. *J Abnorm Psychol* 2012;121:991-1010.
- 4) Egger HL, Kondo D, Angold A. The epidemiology and diagnostic issues in preschool attention-deficit/hyperactivity disorder: a review. *Infants Young Child* 2006;19:109-122.
- 5) Kim JY, Ahn DH, Shin YJ. An epidemiological study of attention-deficits hyperactivity disorder and learning disabilities in a rural area. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1999;38:784-793.
- 6) Kim JW, Park KH, Choi MJ. Screening for attention deficit/hyperactivity disorder in community mental health services for children. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2004;43:200-208.
- 7) Yang SJ, Cheong S, Hong SD. Prevalence and correlates of attention deficit hyperactivity disorder: school-based mental health services in Seoul. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2006;45:69-76.
- 8) Lara C, Fayyad J, de Graaf R, Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Angermeyer M, et al. Childhood predictors of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: results from the World Health Organization world mental health survey initiative. *Biol Psychiatry* 2009; 65:46-54.
- 9) Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics* 2012;9: 490-499.
- 10) Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* 2006;163:716-723.
- 11) Park S, Cho MJ, Chang SM, Jeon HJ, Cho SJ, Kim BS, et al. Prevalence, correlates, and comorbidities of adult ADHD symptoms in Korea: results of the Korean epidemiologic catchment area study. *Psychiatry Res* 2011;186:378-383.
- 12) Kwak YS, Jung YE, Kim MD. Prevalence and correlates of attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in Korean college students. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:797-802.
- 13) Greenhill L, Kollins S, Abikoff H, McCracken J, Riddle M, Swanson J, et al. Efficacy and safety of immediate-release methylphenidate treatment for preschoolers with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:1284-1293.
- 14) Riddle MA, Yershova K, Lazzaretto D, Paykina N, Yenokyan G, Greenhill L, et al. The preschool attention-deficit/hyperactivity disorder treatment study (PATS) 6-year follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013;52:264-278.e2.
- 15) Epstein JN, Langberg JM, Lichtenstein PK, Kolb R, Simon JO. The myADHDportal.com improvement program: an innovative quality improvement intervention for improving the quality of ADHD care among community-based pediatricians. *Clin Pract Pediatr Psychol* 2013;1:55-67.
- 16) Goodman DW, Surman CB, Scherer PB, Salinas GD, Brown JJ. Assessment of physician practices in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prim Care Companion CNS Disord* 2012;14: PCC.11m01312.
- 17) Klein RG, Mannuzza S, Olazagasti MA, Roizen E, Hutchison JA,



- Lashua EC, et al. Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:1295-1303.
- 18) McCann BS, Roy-Byrne P. Screening and diagnostic utility of self-report attention deficit hyperactivity disorder scales in adults. *Compr Psychiatry* 2004;45:175-183.
  - 19) Adler L, Cohen J. Diagnosis and evaluation of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2004;27:187-201.
  - 20) Biederman J, Mick E, Faraone SV. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry* 2000;157:816-818.
  - 21) Kessler RC, Green JG, Adler LA, Barkley RA, Chatterji S, Faraone SV, et al. Structure and diagnosis of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: analysis of expanded symptom criteria from the adult ADHD clinical diagnostic scale. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:1168-1178.
  - 22) Asherson P, Buitelaar J, Faraone SV, Rohde LA. Adult attention-deficit hyperactivity disorder: key conceptual issues. *Lancet Psychiatry* 2016;3:568-578.
  - 23) Biederman J, Petty CR, Fried R, Kaiser R, Dolan CR, Schoenfeld S, et al. Educational and occupational underattainment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled study. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1217-1222.
  - 24) Bouchard G, Saint-Aubin J. Attention deficits and divorce. *Can J Psychiatry* 2014;59:480-486.
  - 25) Mannuzza S, Klein RG, Moulton JL 3rd. Lifetime criminality among boys with attention deficit hyperactivity disorder: a prospective follow-up study into adulthood using official arrest records. *Psychiatry Res* 2008;160:237-246.
  - 26) de Graaf R, Kessler RC, Fayyad J, ten Have M, Alonso J, Angermeyer M, et al. The prevalence and effects of adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on the performance of workers: results from the WHO world mental health survey initiative. *Occup Environ Med* 2008;65:835-842.
  - 27) Caye A, Spadini AV, Karam RG, Grevet EH, Rovaris DL, Bau CH, et al. Predictors of persistence of ADHD into adulthood: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2016;25:1151-1159.
  - 28) Moffitt TE, Houts R, Asherson P, Belsky DW, Corcoran DL, Hammerle M, et al. Is adult ADHD a childhood-onset neurodevelopmental disorder? Evidence from a four-decade longitudinal cohort study. *Am J Psychiatry* 2015;172:967-977.
  - 29) Miyake A, Friedman NP. The nature and organization of individual differences in executive functions: four general conclusions. *Curr Dir Psychol Sci* 2012;21:8-14.
  - 30) Pennington BF, Ozonoff S. Executive functions and developmental psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry* 1996;37:51-87.
  - 31) Biederman J, Monuteaux MC, Doyle AE, Seidman LJ, Wilens TE, Ferrero F, et al. Impact of executive function deficits and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on academic outcomes in children. *J Consult Clin Psychol* 2004;72:757-766.
  - 32) Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, Pennington BF. Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol Psychiatry* 2005;57:1336-1346.
  - 33) Miller M, Ho J, Hinshaw SP. Executive functions in girls with ADHD followed prospectively into young adulthood. *Neuropsychology* 2012;26:278-287.
  - 34) Baddeley A. Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:829-839.
  - 35) Alderson RM, Hudec KL, Patros CH, Kasper LJ. Working memory deficits in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): an examination of central executive and storage/rehearsal processes. *J Abnorm Psychol* 2013;122:532-541.
  - 36) Alderson RM, Kasper LJ, Hudec KL, Patros CH. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and working memory in adults: a meta-analytic review. *Neuropsychology* 2013;27:287-302.
  - 37) Sagvolden T, Aase H, Zeiner P, Berger D. Altered reinforcement mechanisms in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Behav Brain Res* 1998;94:61-71.
  - 38) Luman M, Oosterlaan J, Sergeant JA. The impact of reinforcement contingencies on AD/HD: a review and theoretical appraisal. *Clin Psychol Rev* 2005;25:183-213.
  - 39) Crosbie J, Arnold P, Paterson A, Swanson J, Dupuis A, Li X, et al. Response inhibition and ADHD traits: correlates and heritability in a community sample. *J Abnorm Child Psychol* 2013;41:497-507.
  - 40) Boonstra AM, Oosterlaan J, Sergeant JA, Buitelaar JK. Executive functioning in adult ADHD: a meta-analytic review. *Psychol Med* 2005;35:1097-1108.
  - 41) Epstein JN, Hwang ME, Antonini T, Langberg JM, Altaye M, Arnold LE. Examining predictors of reaction times in children with ADHD and normal controls. *J Int Neuropsychol Soc* 2010;16:138-147.
  - 42) Wählstedt C. Neuropsychological deficits in relation to symptoms of ADHD: independent contributions and interactions. *Child Neuropsychol* 2009;15:262-279.
  - 43) Hervey AS, Epstein JN, Curry JF, Tonev S, Eugene Arnold L, Keith Conners C, et al. Reaction time distribution analysis of neuropsychological performance in an ADHD sample. *Child Neuropsychol* 2006;12:125-140.
  - 44) Klotz JM, Johnson MD, Wu SW, Isaacs KM, Gilbert DL. Relationship between reaction time variability and motor skill development in ADHD. *Child Neuropsychol* 2012;18:576-585.
  - 45) Musser ED, Galloway-Long HS, Frick PJ, Nigg JT. Emotion regulation and heterogeneity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013;52:163-171.e2.
  - 46) Graziano PA, McNamara JP, Geffken GR, Reid AM. Differentiating co-occurring behavior problems in children with ADHD: patterns of emotional reactivity and executive functioning. *J Atten Disord* 2013;17:249-260.
  - 47) Brotman MA, Rich BA, Guyer AE, Lunsford JR, Horsey SE, Reising MM, et al. Amygdala activation during emotion processing of neutral faces in children with severe mood dysregulation versus ADHD or bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2010;167:61-69.
  - 48) Barkley RA, Murphy KR, Fischer M. ADHD in adults what the science says. New York: Guilford;2008.
  - 49) Simon V, Czobor P, Bálint S, Mészáros A, Bitter I. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2009;194:204-211.
  - 50) Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. *J Abnorm Psychol* 2002;111:279-289.
  - 51) Faraone SV, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med* 2006;36:159-165.
  - 52) Bédard AC, Trampush JW, Newcorn JH, Halperin JM. Perceptual and motor inhibition in adolescents/young adults with childhood-diagnosed ADHD. *Neuropsychology* 2010;24:424-434.
  - 53) McAuley T, Crosbie J, Charach A, Schachar R. The persistence of cognitive deficits in remitted and unremitted ADHD: a case for the state-independence of response inhibition. *J Child Psychol Psychiatry* 2014;55:292-300.
  - 54) Biederman J, Faraone S, Milberger S, Guite J, Mick E, Chen L, et al. A prospective 4-year follow-up study of attention-deficit hyperactivity and related disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:437-446.
  - 55) Barkley RA, Fischer M. The unique contribution of emotional im-

- pulsiveness to impairment in major life activities in hyperactive children as adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49:503-513.
- 56) **Safren SA, Sprich SE, Cooper-Vince C, Knouse LE, Lerner JA.** Life impairments in adults with medication-treated ADHD. *J Atten Disord* 2010;13:524-531.
  - 57) **Prince JB.** Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: update on new stimulant preparations, atomoxetine, and novel treatments. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2006;15:13-50.
  - 58) **Knouse LE, Cooper-Vince C, Sprich S, Safren SA.** Recent developments in the psychosocial treatment of adult ADHD. *Expert Rev Neurother* 2008;8:1537-1548.
  - 59) **Zylowska L, Ackerman DL, Yang MH, Futrell JL, Horton NL, Hale TS, et al.** Mindfulness meditation training in adults and adolescents with ADHD: a feasibility study. *J Atten Disord* 2008;11:737-746.
  - 60) **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.
  - 61) **Akutagava-Martins GC, Salatino-Oliveira A, Kieling CC, Rohde LA, Hutz MH.** Genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: current findings and future directions. *Expert Rev Neurother* 2013;13:435-445.
  - 62) **Faraone SV, Mick E.** Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2010;33:159-180.
  - 63) **Kan KJ, Dolan CV, Nivard MG, Middeldorp CM, van Beijsterveldt CE, Willemsen G, et al.** Genetic and environmental stability in attention problems across the lifespan: evidence from the Netherlands twin register. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013;52:12-25.
  - 64) **Larsson H, Asherson P, Chang Z, Ljung T, Friedrichs B, Larsson JO, et al.** Genetic and environmental influences on adult attention deficit hyperactivity disorder symptoms: a large Swedish population-based study of twins. *Psychol Med* 2013;43:197-207.
  - 65) **Boomsma DI, Saviouk V, Hottenga JJ, Distel MA, de Moor MH, Vink JM, et al.** Genetic epidemiology of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD index) in adults. *PLoS One* 2010;5:e10621.
  - 66) **Brikell I, Kuja-Halkola R, Larsson H.** Heritability of attention-deficit hyperactivity disorder in adults. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2015 Jun 30 [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.b.32335>.
  - 67) **Gizer IR, Ficks C, Waldman ID.** Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet* 2009;126:51-90.
  - 68) **Bruxel EM, Akutagava-Martins GC, Salatino-Oliveira A, Conti ni V, Kieling C, Hutz MH, et al.** ADHD pharmacogenetics across the life cycle: New findings and perspectives. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2014;165B:263-282.
  - 69) **Scassellati C, Bonvicini C, Faraone SV, Gennarelli M.** Biomarkers and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analyses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;51:1003-1019.e20.
  - 70) **Williams NM, Zaharieva I, Martin A, Langley K, Mantripragada K, Fossdal R, et al.** Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis. *Lancet* 2010;376:1401-1408.
  - 71) **Stergiakouli E, Hamshere M, Holmans P, Langley K, Zaharieva I; deCODE Genetics, et al.** Investigating the contribution of common genetic variants to the risk and pathogenesis of ADHD. *Am J Psychiatry* 2012;169:186-194.
  - 72) **Gatt JM, Burton KL, Williams LM, Schofield PR.** Specific and common genes implicated across major mental disorders: a review of meta-analysis studies. *J Psychiatr Res* 2015;60:1-13.
  - 73) **Antshel KM, Fremont W, Roizen NJ, Shprintzen R, Higgins AM, Dhamoon A, et al.** ADHD, major depressive disorder, and simple phobias are prevalent psychiatric conditions in youth with velocardiofacial syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:596-603.
  - 74) **Langley K, Rice F, van den Bree MB, Thapar A.** Maternal smoking during pregnancy as an environmental risk factor for attention deficit hyperactivity disorder behaviour. A review. *Minerva Pediatr* 2005;57:359-371.
  - 75) **Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K.** What have we learnt about the causes of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry* 2013;54:3-16.
  - 76) **Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Craddock MM, Anand KJ.** Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:728-737.
  - 77) **Nigg JT.** ADHD, lead exposure and prevention: how much lead or how much evidence is needed? *Expert Rev Neurother* 2008;8:519-521.
  - 78) **Bouchard MF, Bellinger DC, Wright RO, Weisskopf MG.** Attention-deficit/hyperactivity disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides. *Pediatrics* 2010;125:e1270-e1277.
  - 79) **Eubig PA, Aguiar A, Schantz SL.** Lead and PCBs as risk factors for attention deficit/hyperactivity disorder. *Environ Health Perspect* 2010;118:1654-1667.
  - 80) **Nigg JT, Lewis K, Edinger T, Falk M.** Meta-analysis of attention-deficit/hyperactivity disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms, restriction diet, and synthetic food color additives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;51:86-97.e8.
  - 81) **Pheula GF, Rohde LA, Schmitz M.** Are family variables associated with ADHD, inattentive type? A case-control study in schools. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2011;20:137-145.
  - 82) **Wilens TE, Spencer TJ, Biederman J.** A review of the pharmacotherapy of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Atten Disord* 2002;5:189-202.
  - 83) **Larson K, Russ SA, Kahn RS, Halfon N.** Patterns of comorbidity, functioning, and service use for US children with ADHD, 2007. *Pediatrics* 2011;127:462-470.
  - 84) **Pliszka SR, Carlson CL, Swanson JM.** ADHD with comorbid disorders: clinical assessment and management. New York: Guilford Press;1999.
  - 85) **Jensen PS, Hinshaw SP, Kraemer HC, Lenora N, Newcorn JH, Abikoff HB, et al.** ADHD comorbidity findings from the MTA study: comparing comorbid subgroups. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:147-158.
  - 86) **Spencer T, Biederman J, Wilens T.** Attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbidity. *Pediatr Clin North Am* 1999;46:915-927, vii.
  - 87) **Hong KE, Kim JH, Shin MS, Ahn DH.** Diagnostic classification and assessment of psychiatrically referred children with inattention or hyperactivity. *Korean J Child Adolesc Psychiatry* 1996;7:190-202.
  - 88) **Byun H, Yang J, Lee M, Jang W, Yang JW, Kim JH, et al.** Psychiatric comorbidity in Korean children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder: psychopathology according to subtype. *Yonsei Med J* 2006;47:113-121.
  - 89) **Kim YS, Cheon KA, Kim BN, Chang SA, Yoo HJ, Kim JW, et al.** The reliability and validity of Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime version-Korean version (K-SADS-PL-K). *Yonsei Med J* 2004;45:81-89.
  - 90) **Barkley RA.** Attention-deficit hyperactivity disorder: a clinical workbook. 2nd ed. New York: Guilford Press;1998.
  - 91) **Murphy K, Barkley RA.** Attention deficit hyperactivity disorder adults: comorbidities and adaptive impairments. *Compr Psychiatry* 1996;37:393-401.
  - 92) **Vitiello B, Lazzaretto D, Yershova K, Abikoff H, Paykina N, McCracken JT, et al.** Pharmacotherapy of the preschool ADHD treatment study (PATS) children growing up. *J Am Acad Child Ado-*

- lesc Psychiatry 2015;54:550-556.
- 93) **Posner K, Melvin GA, Murray DW, Gugga SS, Fisher P, Skrobala A, et al.** Clinical presentation of attention-deficit/hyperactivity disorder in preschool children: the preschoolers with attention-deficit/hyperactivity disorder treatment Study (PATS). *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17:547-562.
  - 94) **Souza I, Pinheiro MA, Mattos P.** Anxiety disorders in an attention-deficit/hyperactivity disorder clinical sample. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:407-409.
  - 95) **Loe IM, Feldman HM.** Academic and educational outcomes of children with ADHD. *J Pediatr Psychol* 2007;32:643-654.
  - 96) **Yoshimasu K, Barbaresi WJ, Colligan RC, Voigt RG, Killian JM, Weaver AL, et al.** Childhood ADHD is strongly associated with a broad range of psychiatric disorders during adolescence: a population-based birth cohort study. *J Child Psychol Psychiatry* 2012; 53:1036-1043.
  - 97) **Döpfner M, Breuer D, Wille N, Erhart M, Ravens-Sieberer U; BELLA study group.** How often do children meet ICD-10/DSM-IV criteria of attention deficit-/hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder? Parent-based prevalence rates in a national sample--results of the BELLA study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2008;17 Suppl 1:59-70.
  - 98) **Instanes JT, Klungsoyr K, Halmøy A, Fasmer OB, Haavik J.** Adult ADHD and comorbid somatic disease: a systematic literature review. *J Atten Disord* 2016 Sep 22 [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1177/1087054716669589>.
  - 99) **Erskine HE, Norman RE, Ferrari AJ, Chan GCK, Copeland WE, Whiteford HA, et al.** Long-term outcomes of attention-deficit/hyperactivity disorder and conduct disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016;55:841-850.
  - 100) **Biederman J.** Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biol Psychiatry* 2005;57:1215-1220.
  - 101) **Taylor E, Chadwick O, Heptinstall E, Danckaerts M.** Hyperactivity and conduct problems as risk factors for adolescent development. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:1213-1226.
  - 102) **Acosta MT, Castellanos F, Bolton KL, Balog JZ, Eagen P, Nee L, et al.** Latent class subtyping of attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid conditions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47:797-807.
  - 103) **Connor DF, Steeber J, McBurnett K.** A review of attention-deficit/hyperactivity disorder complicated by symptoms of oppositional defiant disorder or conduct disorder. *J Dev Behav Pediatr* 2010;31:427-440.
  - 104) **Kang JW, Park EJ, Kim SC, Shin YJ, Shin YM, Jung J, et al.** Pharmacotherapy of comorbid disruptive behavioral disorders in children and adolescents with ADHD. *J Korean Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;23(Suppl):S55-S65.
  - 105) **Park JH, Kim BN, Kim JW, Kim JH, Son JW, Shin D, et al.** A preliminary study on the development of Korean medication algorithm for attention-deficit hyperactivity disorder. *J Korean Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;22:25-37.
  - 106) **Pliszka SR.** Psychiatric comorbidities in children with attention deficit hyperactivity disorder: implications for management. *Paediatr Drugs* 2003;5:741-750.
  - 107) **Ter-Stepanian M, Grizenko N, Zappitelli M, Joobar R.** Clinical response to methylphenidate in children diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder and comorbid psychiatric disorders. *Can J Psychiatry* 2010;55:305-312.
  - 108) **Elia J, Ambrosini P, Berrettini W.** ADHD characteristics: I. Concurrent co-morbidity patterns in children & adolescents. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2008;2:15.
  - 109) **Ostrander R, Crystal DS, August G.** Attention deficit-hyperactivity disorder, depression, and self- and other-assessments of social competence: a developmental study. *J Abnorm Child Psychol* 2006;34:773-787.
  - 110) **Rohde LA, Faraone SV.** Attention deficit hyperactivity disorder. Preface. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2008;17:xvii-xix.
  - 111) **Gau SS, Ni HC, Shang CY, Soong WT, Wu YY, Lin LY, et al.** Psychiatric comorbidity among children and adolescents with and without persistent attention-deficit hyperactivity disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2010;44:135-143.
  - 112) **Freitag CM, Rohde LA, Lempp T, Romanos M.** Phenotypic and measurement influences on heritability estimates in childhood ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010;19:311-323.
  - 113) **Rösler M, Retz W, Thome J, Schneider M, Stieglitz RD, Falkai P.** Psychopathological rating scales for diagnostic use in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006;256 Suppl 1:i3-i11.
  - 114) **Biederman J, Ball SW, Monuteaux MC, Mick E, Spencer TJ, McCreary M, et al.** New insights into the comorbidity between ADHD and major depression in adolescent and young adult females. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47:426-434.
  - 115) **Bowen R, Chavira DA, Bailey K, Stein MT, Stein MB.** Nature of anxiety comorbid with attention deficit hyperactivity disorder in children from a pediatric primary care setting. *Psychiatry Res* 2008; 157:201-209.
  - 116) **Park EJ, Bhang SY, Seo CS, Lee YS, Hwang JW, Kwack YS.** Treatment of comorbid anxiety and mood disorder in ADHD. *J Korean Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;23(Suppl):S46-S54.
  - 117) **Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K.** Young adult follow-up of hyperactive children: antisocial activities and drug use. *J Child Psychol Psychiatry* 2004;45:195-211.
  - 118) **Taylor E, Sandberg S, Thorley G.** The epidemiology of childhood hyperactivity. Oxford: Oxford University Press;1991.
  - 119) **Serra-Pinheiro MA, Coutinho ES, Souza IS, Pinna C, Fortes D, Araújo C, et al.** Is ADHD a risk factor independent of conduct disorder for illicit substance use? A meta-analysis and metaregression investigation. *J Atten Disord* 2013;17:459-469.
  - 120) **Spencer T, Biederman M, Coffey B, Geller D, Wilens T, Faraone S.** The 4-year course of tic disorders in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:842-847.
  - 121) **Ahn DH, Kang HY, Kim BN, Kim JH, Shin DW, Yang SJ, et al.** The Korean practice parameter for the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder(I)-introduction, clinical features and course. *J Korean Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;18:3-9.
  - 122) **Oluwabusi OO, Parke S, Ambrosini PJ.** Tourette syndrome associated with attention deficit hyperactivity disorder: the impact of tics and psychopharmacological treatment options. *World J Clin Pediatr* 2016;5:128-135.
  - 123) **Rizzo R, Gulisano M, Cali PV, Curatolo P.** Tourette syndrome and comorbid ADHD: current pharmacological treatment options. *Eur J Paediatr Neurol* 2013;17:421-428.
  - 124) **Spencer TJ, Biederman J, Faraone S, Mick E, Coffey B, Geller D, et al.** Impact of tic disorders on ADHD outcome across the life cycle: findings from a large group of adults with and without ADHD. *Am J Psychiatry* 2001;158:611-617.
  - 125) **Peterson BS, Pine DS, Cohen P, Brook JS.** Prospective, longitudinal study of tic, obsessive-compulsive, and attention-deficit/hyperactivity disorders in an epidemiological sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:685-695.
  - 126) **Biederman J, Klein RG, Pine DS, Klein DF.** Resolved: mania is mistaken for ADHD in prepubertal children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:1091-1096; discussion 1096-1099.
  - 127) **Biederman J, Petty CR, Byrne D, Wong P, Wozniak J, Faraone SV.** Risk for switch from unipolar to bipolar disorder in youth with ADHD: a long term prospective controlled study. *J Affect Disord* 2009;119:16-21.
  - 128) **Hassan A, Agha SS, Langley K, Thapar A.** Prevalence of bipolar disorder in children and adolescents with attention-deficit hyper-

- activity disorder. *Br J Psychiatry* 2011;198:195-198.
- 129) **McGough JJ, Loo SK, McCracken JT, Dang J, Clark S, Nelson SF, et al.** CBCL pediatric bipolar disorder profile and ADHD: comorbidity and quantitative trait loci analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47:1151-1157.
  - 130) **Masi G, Perugi G, Toni C, Millepiedi S, Mucci M, Bertini N, et al.** Attention-deficit hyperactivity disorder--bipolar comorbidity in children and adolescents. *Bipolar Disord* 2006;8:373-381.
  - 131) **Geller B, Zimmerman B, Williams M, DelBello MP, Bolhofner K, Craney JL, et al.** DSM-IV mania symptoms in a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype compared to attention-deficit hyperactive and normal controls. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002;12:11-25.
  - 132) **Donfrancesco R, Miano S, Martines F, Ferrante L, Melegari MG, Masi G.** Bipolar disorder co-morbidity in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res* 2011;186:333-337.
  - 133) **Lus G, Mukaddes NM.** Co-morbidity of bipolar disorder in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in an outpatient Turkish sample. *World J Biol Psychiatry* 2009;10(4 Pt 2):488-494.
  - 134) **Rydén E, Thase ME, Stråth D, Aberg-Wistedt A, Bejerot S, Landén M.** A history of childhood attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) impacts clinical outcome in adult bipolar patients regardless of current ADHD. *Acta Psychiatr Scand* 2009;120:239-246.
  - 135) **Biederman J, Mick E, Faraone SV, Van Patten S, Burbach M, Wozniak J.** A prospective follow-up study of pediatric bipolar disorder in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Affect Disord* 2004;82 Suppl 1:S17-S23.
  - 136) **Walshaw PD, Alloy LB, Sabb FW.** Executive function in pediatric bipolar disorder and attention-deficit hyperactivity disorder: in search of distinct phenotypic profiles. *Neuropsychol Rev* 2010; 20:103-120.
  - 137) **Lynskey MT, Hall W.** Attention deficit hyperactivity disorder and substance use disorders: is there a causal link? *Addiction* 2001;96: 815-822.
  - 138) **Huss M, Lehmkuhl U.** Methylphenidate and substance abuse: a review of pharmacology, animal, and clinical studies. *J Atten Disord* 2002;6 Suppl 1:S65-S71.
  - 139) **Milberger S, Biederman J, Faraone SV, Chen L, Jones J.** ADHD is associated with early initiation of cigarette smoking in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36: 37-44.
  - 140) **Biederman J, Wilens T, Mick E, Faraone SV, Weber W, Curtis S, et al.** Is ADHD a risk factor for psychoactive substance use disorders? Findings from a four-year prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:21-29.
  - 141) **Lee SS, Humphreys KL, Flory K, Liu R, Glass K.** Prospective association of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and substance use and abuse/dependence: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 2011;31:328-341.
  - 142) **Bizzarri JV, Rucci P, Sbrana A, Gonnelli C, Massei GJ, Ravani L, et al.** Reasons for substance use and vulnerability factors in patients with substance use disorder and anxiety or mood disorders. *Addict Behav* 2007;32:384-391.
  - 143) **Molina BS, Pelham WE Jr.** Childhood predictors of adolescent substance use in a longitudinal study of children with ADHD. *J Abnorm Psychol* 2003;112:497-507.
  - 144) **Yoo HJ, Cho SC, Ha J, Yune SK, Kim SJ, Hwang J, et al.** Attention deficit hyperactivity symptoms and internet addiction. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004;58:487-494.
  - 145) **Ko CH, Yen JY, Chen CS, Chen CC, Yen CF.** Psychiatric comorbidity of internet addiction in college students: an interview study. *CNS Spectr* 2008;13:147-153.
  - 146) **Groman SM, James AS, Jentsch JD.** Poor response inhibition: at the nexus between substance abuse and attention deficit/hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2009;33:690-698.
  - 147) **Frodl T.** Comorbidity of ADHD and substance use disorder (SUD): a neuroimaging perspective. *J Atten Disord* 2010;14:109-120.
  - 148) **Kollins SH.** ADHD, substance use disorders, and psychostimulant treatment: current literature and treatment guidelines. *J Atten Disord* 2008;12:115-125.
  - 149) **Biederman J, Monuteaux MC, Spencer T, Wilens TE, Macpherson HA, Faraone SV.** Stimulant therapy and risk for subsequent substance use disorders in male adults with ADHD: a naturalistic controlled 10-year follow-up study. *Am J Psychiatry* 2008;165:597-603.