

주의력결핍 과잉행동장애의 신경생물학적 병태생리

영남대학교 의과대학 신경정신과학교실

박형배 · 주 열

Neurobiological Pathophysiology of Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Hyung Bae Park, Yeol Joo

*Department of Psychiatry
College of Medicine, Yeungnam University, Taegu, Korea*

- Abstract -

Background: Models of attention deficit hyperactivity disorder(ADHD) that have proposed a hypodopaminergic state resulting in hypofunction of the prefrontal circuitry have assumed a unitary dopamine system, which largely ignores the distinct functional differences between mesocortical dopamine system and nigrostriatal dopamine system.

Purpose: The author's goal was to develop a pathophysiological model for ADHD with greater explanatory power than dopaminergic hypofunction hypothesis in prefrontal circuitry.

Material and Methods: Published clinical findings on ADHD were integrated with data from genetic, pharmacological, neuroimaging studies in human and animals.

Results: Molecular genetic studies suggest that three genes may increase the susceptibility to ADHD. The three candidate genes associated with ADHD are each involved in dopaminergic function, and this consistent with the neurobiologic studies implicating catecholamines in the etiology of ADHD. Pharmacological data also provide compelling support for dopamine and noradrenergic hypothesis of ADHD. Neuroimaging studies lend substantial support for the hypothesis that right-sided abnormalities of prefrontal-basal ganglia circuit would be found in ADHD.

Conclusions: The present hypothesis takes advantage of the major differences between the two pertinent dopamine systems. Mesocortical dopamine system, which largely lacks inhibitory autoreceptors, is ideally positioned to regulate cortical inputs, thus improving the signal-to-noise ratio for biologically valued signals. In this circuit, therapeutic doses of stimulants are hypothesized to increase postsynaptic dopamine effects and enhance executive functions. By contrast, symptoms of hyperactivity/impulsivity in ADHD are hypothesized to be associated with relative overactivity of nigrostriatal circuit. This nigrostriatal circuit is tightly regulated by inhibitory autoreceptors as well as by long distance feedback from the

cortex, and slow diffusion of therapeutic doses of stimulant via oral administration is hypothesized to produce a net inhibition of dopaminergic neurotransmission and improves hyperactivity.

Key Words: Attention deficit hyperactivity disorder, Pathophysiology, Dopamine, Prefrontal circuit

서 론

중세 시의학이 Galen의 이론을 고수했던 것을 답습하듯이 정신과 영역에서는 실험적 검증이 거의 전무한 정신분석이론이 지난 반세기 동안 신봉되어왔다.

정신과 영역에서의 세 가지 혁명적인 변화는 1960년대 신경과학, 신경약리학 연구를 시작으로 1980년에 미국정신의학회(American Psychiatric Association)에서 출판한 정신장애의 진단 및 통계 편람 제 3판(diagnostic and statistical manual of mental disorder-III, 이하 DSM-III)이 증상 위주의 진단 체계를 채택하여 신뢰성 있는 진단이 가능해진 것이다. 이와 동시에 신경조영술의 발달로 뇌구조에 대한 실질적인 접근이 가능해졌다. 그로 인해 정신과적 질환에 대한 다양한 이론적 모형이 제시되었다. 이런 기초적이고 단순화된 모형은 뇌의 복잡한 구조에 대해 간과하는 면이 있으나 이론적으로 검증될 수 있는 가설을 제시할 수 있으므로 유용하다. 본 종설에서는 현재까지 주의력결핍 과잉행동장애(attention deficit hyperactivity disorder, 이하 ADHD)에 대한 임상 및 기초과학 연구를 기본으로 하여 ADHD에 대한 도식적인 모형을 구성해보려고 한다.

ADHD는 소아에서 가장 흔한 정신과적 질환으로서 전세계적인 유병율은 5~10%로 추정된다(Szatmari, 1992). 최근 14년간 미국정신의학회의 ADHD에 대한 정의는 3번 변화되었지만 현재까지도 진단은 철저하게 병력에만 의존하며 진단적 특이도, 민감도가 있는 심리학적, 임상적 검사는 아직 없다(Taylor 등, 1996). 몇몇 논란에도 불구하고 ADHD가 독립적인 질환이라는 것은 거의 일치된 사실이며 개정된 DSM-IV는 ADHD를 주의력결핍 우세형, 과잉행동-충동 우세형, 복합형의 세 가지 아형으로 세분화하였다(Lahey 등, 1994).

1988년부터 1995년까지 methylphenidate 등

의 정신자극제 사용은 급속도로 증가하였고 일부 언론에서는 불법적인 사용의 증가에 대해 경고하였는데 이렇게 사용이 증가된 가장 큰 이유는 ADHD에 대한 정신자극제 처방 증가에 기인한 것이었다(Diller, 1996). ADHD 아동에 대한 정신자극제 투여에 가장 적극적인 것은 ADHD 아동의 부모들이지만 종종 이들에 대해 이기적이라는 비난도 있었으며, 정신자극제의 치료적 효용성에 대한 합리적인 근거의 부재, 치료한계에 대한 이해의 부족으로 부모들의 주장은 큰 지지를 받지 못했다.

ADHD를 이해하려는 시도는 정신자극제가 ADHD의 여러 증상을 호전시키는 것을 관찰하면서 시작되었다(Wender, 1973; Gualtieri, 1991; Levy, 1991; McCracken, 1991; Pliszka 등, 1996). 정신자극제는 실험동물에서 과잉행동을 유발하므로 동물 모델에서 정신자극제의 효과는 역설적인 것으로 여겨졌다(Shaywitz 등, 1978). ADHD 아동뿐 아니라 정상아동, 성인에서도 dextroamphetamine이 유사한 효과를 보임에 따라 정신과적 질환의 모델은 동물실험에서처럼 간단하게 구조화 할 수 없음을 알게 되었다(Rapoport 등, 1980). 따라서 지난 20년간 대부분의 연구는 동물실험보다는 ADHD 아동을 관찰하는 것에 집중되었다. 현재까지의 방대한 연구 결과에 따르면 다음의 결과들이 도출될 수 있다.

- ADHD는 복합적인 질환이며 다른 정신과적 질환과의 동반이환율이 높다.
- 순수한 ADHD는 반항성 장애, 품행장애, 물질남용의 위험인자이며 동반질환이 있을 때 ADHD의 예후는 더 나빠진다.
- ADHD는 발달과정에 민감하며 신경발달의 지연을 나타낸다. ADHD의 증상으로 인한 장애는 일생동안 지속되며 특정 증상과 손상되는 기능의 정도는 시간에 따라 변화하며 ADHD와 동반질환에 의한 위험은 청소년기에 가장 높다.

- 주의력 기능 중의 특정한 결핍 또는 운동조절 기능의 이상만으로는 ADHD의 다양한 증상을 설명할 수 없다.
- ADHD 환자에서 일생동안 변화하는 다양한 증상은 실행기능의 측면에서 일관되게 나타난다.
- 실행기능은 전전두엽, 기저핵, 소뇌의 신경망 회로가 조정하며 이 회로는 도파민등의 단가 아민으로 조절되어서 신경신호의 전달시 신호대잡음비를 증가시킨다.
- 정상적 대뇌발달과정 중 가장 특이한 점은 흥분성 신경에 대한 억제성 신경의 작용이 발달하는 것이며 억제성 신경의 발달은 뇌의 도파민의 감소와 함께 일어난다.
- 뇌척수액내 도파민 대사물질의 농도는 대부분의 ADHD 환자의 경우 과잉행동이 많을수록 증가되어 있으며 이는 ADHD 환자에서 신경발달이 지연되었음을 시사한다.
- 우반구 전두엽 신경망회로의 이상이 ADHD와 관련된 것으로 나타난다.
- ADHD 환자에서 전전두엽 신경망회로의 성숙이 나타나면 예후는 호전된다.
- ADHD의 치료전략은 발달학적인 관점에 기초하여야 한다.

ADHD의 이질성

학동기 아동의 ADHD 유병율은 2~18%이다 (Baumgaertel 등, 1995). 연구에 따라 유병율의 차이가 큰 것은 연구방법의 차이뿐 아니라 질환 자체에 이질성이 있음을 시사한다. ADHD에 동반된 질환에 의해서도 다양한 이질성이 나타나게 된다. ADHD 환자중 약 1/4이 읽기장애, 산술장애등의 학습장애를 동반한다(Shaywitz 등, 1991; Semrud-Clikeman 등, 1992). 현재의 치료접근은 각각의 질환을 독립적으로 진단하고 치료하는 것이다. 하지만 순수한 ADHD 아동과 읽기 장애가 동반된 ADHD 아동에 대한 연구에 의하면 이들은 서로 다른 신경심리학적 결핍을 가진다. 읽기 장애가 동반된 ADHD 아동은 읽기 능력의 일차적인 결핍으로 인해 주의력 결핍이 유발되는 것으로 알려져 있다(Pennington 등, 1993).

유전학적 연구

Hauser 등(1993)의 연구에 의하면 소수의 ADHD 환자는 갑상선 호르몬 수용체-b 유전자의 돌연변이를 가지며 그로 인해 갑상선 호르몬에 대한 광범위한 저항성을 나타낸다(generalized resistance to thyroid hormone, 이하 GRTH). 몇몇 가족연구에서 갑상선 호르몬 수치는 주의력 결핍과는 관계가 없었으나 과잉행동-충동성과 관계가 있는 것으로 나타났다. 하지만 GRTH는 ADHD 환자에서 아주 드물게 나타나며(1/2500)(Weiss 등, 1993), GRTH 가계 중에서 ADHD와 갑상선 호르몬 수용체-b 유전자간의 상관 관계에 대해서는 관련이 밝혀지지 않았다(Weiss 등, 1994).

ADHD와 연관된 유전자를 찾으려는 시도 중 도파민 운반체(dopamine transporter)와 D4 도파민 수용체(D4 dopamine receptor; 이하 DRD4)에 대한 연구가 있었다. Cook 등(1995)은 도파민 운반체 중 480-bp 대립형질(allele) 유전자가 ADHD, 뚜렛 장애, 강박장애와 연관 있다고 하였으며 Waldman 등(1996)의 연구결과도 이와 일치하였다. Giros 등(1996)은 동물실험에서 도파민 운반체 유전자를 파괴하면 도파민 과다 상태가 유발되며 이에 따라 과잉행동이 발생한다고 보고하였다. 이는 과잉행동에 대한 단순화된 동물 모델로서 도파민 운반체 유전자의 이상이 ADHD의 위험인자일 가능성을 시사한다.

Ebstein 등(1996)은 DRD4의 특정 대립형질(DRD4 7-repeat allele)이 새로운 자극을 추구하는 성격과 관련있다고 하였으며 이는 ADHD 환자에서 보이는 충동적, 탐구적, 흥분성, 급한 성격과 유사하다고 하였다. DRD4와 새로운 자극을 추구하는 성격간의 연관성은 이후 여러 연구에서도 확인되었다(Benjamin 등, 1996). DRD4 7-repeat allele은 도파민에 대한 반응성이 둔화되어 있으며 이들 유전자의 전령 RNA(messenger RNA)가 인지와 감정을 주관하는 뇌부위에 편중되어 나타나는 것으로 볼 때 ADHD의 병인일 것으로 추정된다. 또 서양인에서 ADHD 유병율이 더 높은 것은 DRD4 7-repeat allele 유전자의 빈도가 서양인에서 더 높기 때문일 것으로 여겨진다.

현재까지의 연구로서 DRD4가 ADHD를 유발하는 유전자일 가능성이 높지만 아직 결론짓기는 이르다. DRD4와 ADHD간의 연관관계는 DRD4와 유전적으로 연계되어 있는 다른 유전자에 의한 것일 수도 있으며 또 모든 ADHD 환자에서 DRD4 7-repeat allele이 발견되지는 않기 때문이다(LaHoste 등, 1996).

그러나 현재까지 ADHD의 병인으로 제시된 세 가지의 유전자가 모두 도파민성 뉴론의 작용과 관련되어 있으며 이는 신경생물학적 연구에서 밝혀진 것과 마찬가지로 ADHD의 신경생물학적 원인 중 카테콜아민 특히 도파민의 중요성을 시사한다.

ADHD와 신경조영술

기저핵 신경망회로의 억제작용의 실패를 ADHD의 병인으로 보는 또 다른 근거는 신경조영술에서 나왔다. 신경조영술의 방법론적 문제가 완전히 해결되지는 않았지만 ADHD 환자의 뇌에서 구조적, 기능적 이상에 대한 보고가 증가하고 있다. 양자방출단층촬영술(positron emission tomography, 이하 PET)상 성인 ADHD 환자에서 전두엽 뇌대사량의 감소가 나타났으며(Zametkin 등, 1990) 정신자극제 투여 후에는 우측 미상핵의 대사가 증가하였다. 다른 연구방법으로는 뇌신경세포 활성도와 비례하는 국소 혈류량을 측정하는 방법이 있는데 이 방법은 ^{133}Xe 흡입과 단일양자 방출전산화단층촬영술(single positron emission computed tomography, 이하 SPECT)이 있다. ADHD 환자에서 선조체와 전전두엽에 혈류량이 정상인보다 감소되어 있다(Amen 등, 1993). 기능적 MRI는 방사선 노출이 없어 정상인을 대조군으로 용이하게 관찰할 수 있으며 이 연구에서도 ADHD군에서 우측 미상핵에 혈류량이 감소되어 있으며 methylphenidate 투여로 혈류량이 증가함을 관찰하였다.

Castellanos 등(1996)은 MRI를 이용하여 27명의 ADHD 아동에서 해부학적 이상을 정상군과 비교하였다. 정상인에서는 우측 미상핵이 약 3% 큰 반면 ADHD군에서는 이런 비대칭성이 나타나지 않으며 비대칭성의 소실이 클수록 반응억제 시험에서

수행능력이 더 떨어졌다(Casey 등, 1997). 또 ADHD 아동의 좌측 전전두엽은 정상과 차이가 없었으며 우측 전전두엽은 유의하게 작았다. 창백핵(globus pallidus)도 ADHD군에서 양측이 의미있게 작았으며 특히 우측이 더 작았다. 소뇌 용적도 ADHD군에서 유의하게 작았다. 발달과정 중 정상적으로 나타나는 뇌질의 용적 증가 역시 두 군 간에 차이를 보여 ADHD군이 발달이 지연되어 있다는 것과 일치하는 결과이다. 이상의 뇌조영술 연구로 Heilman 등(1991)은 우측 전전두엽-기저핵 신경망 회로의 이상이 ADHD를 일으킨다고 주장하였다.

기저핵의 구조에 대해 완벽히 밝혀진 것은 아니지만 일차성 운동피질로부터 입력을 받는 피각(putamen)의 크기에는 ADHD와 정상인간에 차이가 없다. 이것 역시 실행기능을 담당하는 전전두엽신경망회로가 ADHD와 관련있다는 가설을 지지한다.

ADHD의 발달적 과정

ADHD는 주로 소아에서 진단되는 질환이므로 발달적인 문제가 수반된다. 첫째, ADHD는 신경발달의 지연을 나타낸다. Vineland 척도(Dykens 등, 1990)로 측정하면 ADHD 아동은 또래에 비해 사회성 발달이 약 2년 지체되어 있음을 알 수 있다. ADHD 아동을 대상으로 전전두엽기능을 반영하는 인지기능을 시험한 결과 역시 2~3년의 발달 지연이 나타난다.

둘째, ADHD의 증상이 시간이 지남에 따라 변화하는 것이다. ADHD 아동의 가장 두드러진 증상은 과잉행동이지만 이는 치료와 관계없이 나이가 들면서 호전되는 양상을 보인다(Frick 등, 1994; Hart 등, 1995). 하지만 주의력 결핍은 거의 호전되지 않는다. 실제로 초등학교 정도의 나이에서 주의력 결핍은 다른 증상과 분별해내기 어려우며 학업 수행이 점차 복잡하고 고도화될수록 주의력 결핍이 명확하게 드러나게 된다. 셋째, 질환의 자연사에 대한 문제로서 장기적인 종적 추적 연구가 있어야 질환의 자연사에 대해 명확하게 알 수 있다. Mannuzza 등(1993)은 ADHD 환자를 대조군과 함께 20년 이상 추적관찰하였다. 그 결과 52%의 ADHD 환자에서 사춘기에 물질남용,

범죄행위가 있었다. 20대에 면담시 반사회성 인격장애의 유병율은 이전의 25%에서 15%로 감소하였다. 즉 ADHD 청소년은 알콜 및 물질남용 장애의 위험이 더 크며 자동차 사고의 발생률도 높다. ADHD는 어린 나이에 발견되어도 공격성, 품행장애가 동반될 때 사춘기의 물질남용의 위험이 증가된다(Lynskey와 Fergusson, 1995).

Mannuzza 등(1993)의 연구에서 ADHD군은 자영업을 하는 비율이 18%로 대조군의 5%에 비해 유의하게 높았으며 이는 ADHD 환자에서 보이는 과도한 활동성과 위험을 감수하는 특성과 연관할 것으로 추정된다.

ADHD의 실행기능과 신경심리학

ADHD 때문에 나타나는 몇몇 특성이 긍정적으로 작용할 가능성에 대해서 몇몇 논란이 있기는 하지만 학업 성취도에 있어서는 거의 도움이 되지 않는다. ADHD에 근거한 인지적 결핍을 진단과 치료에 이용하기 위해 신경심리학적 접근이 시도되었다. ADHD

에 대한 신경심리학적 연구의 초기에는 정신자극에 투여로 연속 수행검사(continuous performance test)상의 수행능력이 개선되는 것을 발견하였다(Rosvold 등, 1956). 고전적인 연속수행 검사는 저빈도의 자극에 적절하게 반응하는 능력 즉 주로 각성을 측정하게 된다. ADHD 환자의 각성 수행능력에 대한 연구는 많지만 모든 ADHD 환자가 각성의 결핍 혹은 주의력의 다른 척도에서 이상을 보이는 것은 아니다(Van der Meere와 Sergeant, 1988).

전전두엽 신경망회로의 병변을 가진 환자의 연구로부터 실행기능이라는 개념이 도입되었고(Barkley, 1996) ADHD증상에 대응하는 신경심리학적 결핍을 찾기 위한 시도도 실행기능에 집중되었다(Denckla, 1996). 실행기능이란 반응의 지연, 억제와 관련된 조절과정이며 개시, 지속, 억제, 중지, 전환을 가능하게 해준다. 실행 기능 중에는 우선순위화, 구조화, 전략화도 포함된다. 잘 알려진바와 같이 ADHD 환자에서 실행기능의 장애는 뇌에서의 제동장치의 실패와 같다(Quinn과 Stern, 1991). 전전두엽의 병변이 있는 환자와 ADHD 환자는 유사한 점이 있지만 이는 지나치게 단순화한 비교로서 제한점이 많다.

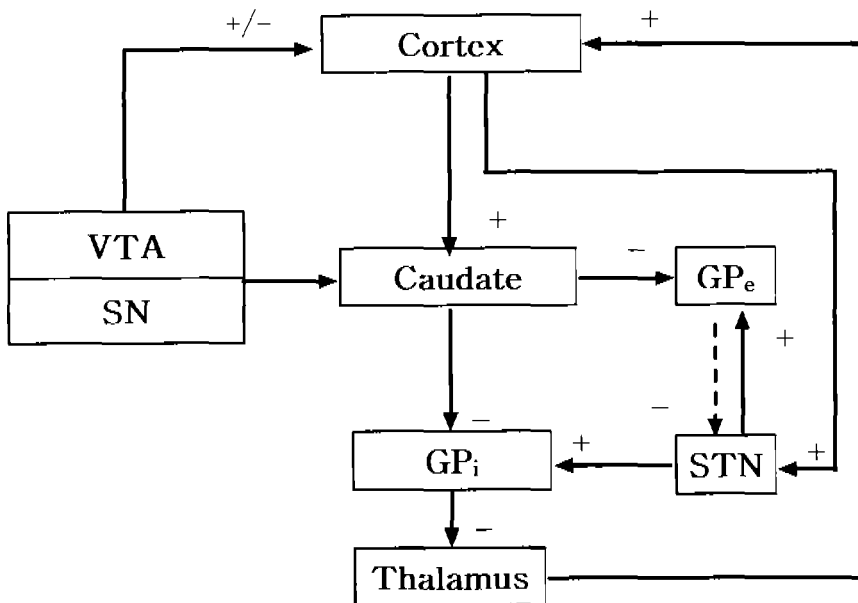


Fig. 1. Schematic of a prefrontal-striatal-thalamic-cortical circuit.
Abbreviations: VTA=ventral tegmental area; SN=substantia nigra; GPe=globus pallidus external segment; GPi=globus pallidus internal segment; STN=subthalamic nucleus.

Alexander 등(1986)에 의해 전두엽 기능에 영향을 주는 피질-선조체-시상 회로는 이렇듯 이해가 이루어졌다.

전전두엽신경망회로(prefrontal circuit)

Alexander 등(1986)은 전전두엽피질(prefrontal cortex)의 구심성 신경에서 시작하여 이를 중계하는 기저핵(basal ganglia)을 거치고 시상핵(thalamic nucleus)에 이르는 광범위하게 분포하는 신경망회로를 발견하였다. 이 피질-선조체-시상 신경망회로(cortico-striatal-thalamic circuit)는 다른 피질(cortex)에 대해 양성, 음성 되먹임 작용을 하며 실행기능 중의 상당부분을 관장하는 해부학적 구조로 생각된다. 그 후 동물실험에서 이 신경망회로에 대한 집중적인 연구가 시행되었다(Yeterian과 Van Hoesen, 1978; DeLong, 1990; Gerfen, 1992; Albin 등, 1995). 현재까지의 연구결과를 종합한 단순화된 도식은 그림 1과 같다.

전전두엽의 고도로 복잡한 구조는 도식화되어 있다. 직접 경로는 전전두엽에서 미상핵(caudate nucleus)으로 흥분성 자극을 방출한다(Smith와 Grace, 1992; Wichmann 등, 1994). 미상핵으로부터 내측창백핵(internal globus pallidus)으로 신경신호가 직접적으로 보내지며 이는 시상(thalamus)의 흥분성 뉴런을 탈억제화 하여서 실제적인 신경전달의 증폭을 일으키며 증폭된 신호는 피질로 다시 되먹임하게 된다. 간접경로는 외측창백핵(external globus pallidus)과 시상하부핵(subthalamic nucleus, 이하 STN)으로 구성되며 전전두엽신경망회로에서 생성된 억제성 신호의 톤을 증가시킨다. 즉 이런 것들이 뇌의 제동장치라고 할 수 있다(Wichmann과 DeLong, 1993). 간접 경로의 부적합한 억제 또는 직접경로의 과도한 활성이 ADHD, 뚜렛장애, 강박장애 등의 여러 정신과적 질환의 원인으로 가정되었으며 실제로 이 장애들이 공존하는 경우도 드물지 않다(Modell 등, 1989; Baxter, 1990; Hallett, 1993). 그러나 한 개인에서 하나 혹은 다른 질환이 같이 발생할 가능성을 결정짓는 요인은 아직 밝혀져 있지 않으며 단가아민 특히 도파민이나 세로토닌이 이에 관여하는 것으로 보인다.

단가아민간의 관계는 복잡적이고 질환의 발생을 이해하는 데 필수적이지만 아직 충분히 알려진 바가 없다. 본 종설에서는 주로 도파민계와 노르에피네프린계가 ADHD에 미치는 영향에 대해 기술하기로 한다.

정신자극제와 도파민 신경말단

다른 단가아민처럼 도파민은 신경말단으로 특정 운반체(dopamine transporter)로 재흡수되어 불활성화된다(Bannon 등, 1995). 신경말단으로 재흡수되면 비특이적인 단가아민 신경소포 운반체(monoamine vesicular transporter)에 의해 연결소포내로 저장된다. Methylphenidate는 도파민, 노르에피네프린 운반체를 억제하며 amphetamine은 신경소포 운반체의 작용을 억제하므로 도파민, 노르에피네프린외에 세로토닌에도 영향을 미친다. 정신자극제 투여시 진정한 효과는 신경연접내에 단가아민의 농도가 증가되어 신경연접후 말단으로의 작용이 증가하는 것이다. 하지만 단가아민 신경망회로는 원거리 되먹임과 근거리 되먹임 즉 신경말단의 연접전 억제성자가수용체에 의해 세밀하게 조절되고 있어서 신경말단의 자가 수용체는 신경연접에서의 신경전달물질 방출 속도를 조절한다. 정신자극제 투여의 효과는 약물역학적 인자를 포함한 다양한 인자의 상호작용으로 나타나게 된다(Le Moal, 1995; Roth와 Elsworth, 1995).

도파민과 피질-선조체-시상-피질 신경망회로(Cortico-striatal-thalamic-cortical circuit)

전전두엽신경망회로에 대한 도파민의 영향은 파킨슨씨병에서 잘 나타난다. 이 경우 흑질(substantia nigra)의 도파민성 뉴런이 대부분 파괴되어서 진전, 무동증, 경직 등의 증상이 생긴다(Wichmann과 DeLong, 1993). 도파민성 뉴런이 일부 남아 있는 경우 levodopa나 도파민성 효현제의 투여로 증상은 호전되지만 대개 재발하게 된다. 그림 1에서처럼 도파민 결핍으로 간접경로를 통한 과도한 억제가 발생하게 된다. 이를 근거로 과거 말기 파킨슨씨병 환자

에게 시행되었던 후외측 창백핵(posterior-lateral globus pallidus)의 수술적 제거가 다시 각광받게 되었고 이 연구들에 의해 신경망회로 해명에 필수적인 기저핵의 전기생리학적 정보가 축적되었다. Schultz 등(1993)은 동물실험에서 도파민성 뉴런의 작용은 운동기능 조절 이외에도 다양함을 밝혔다. 복측선조체(ventral striatum)의 일부 도파민 뉴런은 특정한 제한이 부여되는 시행착오 학습, 혹은 보상을 예기하는 자극이 없는 자발적 운동 중 미리 예측되지 않는 보상에만 반응한다. 이때의 반응은 학습시에 획득된 일차적인 보상이 자극으로서 발생된다(Schultz 등, 1993). 예기치 않은 갑작스런 보상과 보상은 혼동되지만 실험적으로 이 두가지를 분리하면 예기치 않은 갑작스런 보상은 도파민에 의해 조절된다. 흑질의 도파민성 뉴런은 주로 선조체(striatum)를 자극하지만 복측피개부(ventral tegmental area, 이하 VTA)의 도파민성 뉴런은 전두엽 피질의 피라미드세포와 연결하여 광범위한 부위에 영향을 주게 된다(Goldman-Rakic 등, 1992). 동물실험에서 도파민은 인지시 전전두엽 뉴런으로 가는 선택적 흥분성 신호의 흐름을 직접 조절한다(Sawaguchi와 Goldman-Rakic, 1994; Williams와 Goldman-Rakic, 1995). 자원을 대상으로 한 실험에서 PET로 대뇌혈류량을 측정할 결과 amphetamine은 특정 수행에 의해 활성화되는 대뇌부위의 혈류량은 증가시키고, 수행과 연관없는 대뇌영역의 혈류를 감소시켜서 결과적으로 신경 신호의 신호대잡음비를 향상시키게 된다. VTA 뉴런은 흑질의 뉴런과 달리 자가 수용체를 갖고 있지 않기 때문에(Mcador-Woodruff 등, 1994) 전전두엽의 도파민 시스템은 선조체에 비해서 도파민성 효현제에 의한 도파민 수용체의 상향조절(up-regulation), 하향조절(down-regulation)에 덜 민감하며 이같은 사실로 정신자극제 장기 투여시 내성이 생기지 않음을 추론할 수 있다(Safer와 Allen, 1989).

도파민과 발달

ADHD에서 보이는 과잉행동은 파킨슨씨병에서

보이는 무운동증의 반대형태라는 가정은 지나치게 단순화된 것이지만 이런 가설을 뒷받침하는 근거는 다음과 같다. 세 가지 단가아민 중 도파민의 작용은 발달 시기에 따라 변화가 많다. 뇌척수액내 도파민 대사물질의 농도는 2세에 최고를 보이며 그 후 약 10년간은 감소하게 되며 이에 따라 대뇌혈류량, 뇌대사도 급격히 감소하며 운동도 감소한다(Chugani 등, 1987). 정상아동의 활동정도와 뇌척수액내 도파민 대사물질 농도의 연관 관계에 대해 알려진 바는 없으나 동물 실험에서는 연관이 있음을 시사하는 몇몇 연구가 있다(Post 등, 1973; Banki, 1977). 즉 외부환경에 대한 탐험을 모험적인 행동으로 촉진시키는 도파민의 과잉으로 ADHD의 증상이 발생하며 ADHD 환자에서 나이가 들수록 과잉행동, 모험적인 행동이 감소하는 것은 도파민 활성의 감소와 연관될 것으로 추정된다.

도파민과 ADHD

혈액, 요중에 신경전달물질의 대사산물이 대량으로 분포하기 때문에 ADHD의 병인으로 특정 아민을 규명하려는 시도는 어려웠다. 도파민의 주된 대사산물인 homovanillic acid(이하 HVA)의 뇌척수액내 농도가 중추신경계에서의 도파민 기능을 가장 잘 반영한다.

미국국립정신보건원(National Institute of Mental Health, 이하 NIMH)에서 29명의 소년을 대상으로 연구한 결과 과잉행동의 정도와 뇌척수액내 HVA 농도간 의미있는 양의 상관관계를 보였다(Castellanos 등, 1994). 또 약물투여전 뇌척수액내 HVA농도의 기저치가 정신자극제 치료 반응을 예측할 수 있는 가장 좋은 인자였으며 치료전 뇌척수액 HVA농도가 높을수록 치료에 반응이 좋았다(Shetty와 Chase, 1976). 이는 초기 연구에서 amphetamine 투여시 뇌척수액내 HVA 농도가 감소함과 동시에 과잉행동의 호전이 나타났던 결과와 일치된다.

뇌척수액내 HVA의 대부분은 선조체에서 기원하므로 과잉행동은 미상핵의 높은 HVA농도에 의한 것으로 추정된다. 또한 정신자극제 투여로 인한 뇌

척수액내 HVA농도의 감소는 흑질의 도파민이 감소해서 발생한다고 가정할 수 있다.

그러나 뇌척수액 연구가 가지는 비특이성 때문에 부수적 현상일 가능성도 있으며 분자수준에서 이런 혼란 변수를 제거하면 ADHD의 유전학에 대해 더 잘 이해할 수 있을 것이다.

ADHD에서 대뇌반구의 편측화 (hemisphere lateralization)

선조체 신경망회로는 양측성이지만 부주의 증후군 (neglect syndrome) 등의 신경학적 관찰에 의하면 공간지각력, 주의력은 우반구가 우세함을 알 수 있다 (Pardo 등, 1991). ADHD에 대한 신경조영 연구 결과 대부분이 우측 전두엽-기저핵 신경망회로의 이상을 보였다. 많은 연구상 ADHD에서는 우반구의 기능장애가 더 큰 것으로 나타났다 (Voeller와 Heilmann, 1988). ADHD 환자에서 정상인과 좌반구 구조의 해부학적 차이는 ADHD에 동반된 학습장애, 언어장애로 인한 2차적인 결과일 것으로 추정된다.

ADHD의 병태생리학

현재까지 제시된 ADHD의 모형은 도파민의 감소로 인한 전전두엽신경망회로의 기능저하이다. 현재의 가설로 두 가지 도파민 시스템의 차이를 잘 설명할 수 있다. VTA에서 기원하는 도파민성 뉴론은 전두엽으로 광범위하게 분포하여 중피질 도파민 경로(mesocortical dopamine pathway)를 이루며 이 뉴론에는 억제성 자가 수용체가 거의 없다. 이 도파민성 뉴론의 발단은 피질의 입력신호를 조절하여서 생물학적으로 유효한 신경 전달에 대해 신호대 잡음비를 증가시킨다.

이 신경망회로에서는 정신자극제 치료로 연결후 도파민의 효과가 증가되며 이로 인해 다른 피질로부터의 적절한 입력신호의 통합이 촉진되어서 전반적인 실행기능이 호전되게 된다.

이 신경망회로에는 억제성 자가수용체가 없기 때문에 정신자극제를 장기투여하여도 내성이 발생하지

않는다. 반면 과잉행동, 충동성은 도파민의 과도한 활성화에 의해 생기는 것으로 추정된다. 여기에 관여된 신경망회로는 흑질에서 기원하는 흑질선조체로 (nigrostriatal tract)이다. 흑질선조체로는 억제성 자가수용체, 대뇌피질로부터의 원거리 되먹임, 근거리 되먹임으로 정교하게 조절되고 있다. 정신자극제의 경구투여로 정신자극제가 체내로 서서히 흡수된 경우 도파민성 뉴론의 신경전달은 억제되어 과잉행동, 충동성이 호전되게 된다. 정신자극제가 정맥주사, 미강내 투여등으로 신속히 흡수될 때에는 치료과정에서 보이는 도파민 수용체의 하향 조절(down-regulation)이 나타나지 않는다. 이는 흥분제의 남용, 의존시 나타나는 과정과 동일하다. 이같은 효과 때문에 ADHD에 동반된 cocaine 중독의 치료에 정신자극제를 사용할 수 있으며(Rounsaville 등, 1991) 또한 치료적인 정신자극제의 사용은 불필요의 위험을 증가시키지 않는다. 흑질선조체로의 억제성 자가수용체등의 조절로 인해 과잉행동, 충동성의 증상은 정신자극제 치료로 인해 어느 정도 내성을 갖게 된다.

약리학적 근거

정신자극제

정신자극제는 도파민과 노르에피네프린의 재흡수를 억제하고 신경연접으로의 방출을 증가시킨다. 초기 동물 연구에서 6-hydroxydopamine을 이용하여 도파민 경로에 인위적인 병변을 생성한 결과 과잉행동이 유발되었고 이것이 ADHD의 동물 모델이 되었다.

정신자극제의 임상적 유용성은 도파민성, 노르에피네프린성 뉴론의 작용을 변화시키는 정도와 관련된다. 정신자극제 투여시 치료효과는 투여 2시간 후 약물이 체내로 흡수될 때 최대로 나타난다. 약물이 흡수되는 시기는 신경전달물질이 연접간격내로 급속도로 방출될 때와 일치하며 이는 단가아민성 신경전달의 변화가 ADHD에서 정신자극제의 효과라는 Zametkin과 Rapoport(1987)의 주장을 뒷받침한다. 즉 ADHD에서 정신자극제의 작용 기전은 도파민성, 노르에피네프린성 뉴론을 통해 피질하 구조의 전두엽에 대한 억제 기능이 증가되는 것이다(Zametkin과 Rapoport,

1987). 대조적으로 세로토닌 대사에 대한 정신자극제의 작용은 ADHD에 대한 임상적 유용성과 거의 관련이 없다.

노르에피네프린성 효현제

3차 아민(imipramine, amitriptyline)은 노르에피네프린보다 세로토닌의 재흡수 억제에 더 특이적이며 desipramine, nortriptyline, protriptyline 등의 2차 아민은 노르에피네프린의 재흡수 억제에 더 특이적이다(Tatsumi 등, 1997). ADHD 환자에서 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressants, 이하 TCA)의 작용은 카테콜아민, 특히 노르에피네프린의 재흡수를 차단하는 것이다. TCA 계열 약물의 장점으로는 비교적 반감기가 길어서(약 12시간) 수업시간 중 투약의 부담을 덜 수 있고 남용가능성이 없으며 기분, 불안, 수면, tic증상에도 작용하는 점이다. 소아에서 TCA의 임상적 유용성에 대한 33개의 연구 중 91%에서 ADHD 증상이 호전되었다. TCA 중 imipramine과 desipramine에 대해 가장 광범위하게 연구되었다. 대부분의 TCA에 대한 연구는 수주 혹은 수개월에 그쳤지만 9개의 연구에서는 치료효과가 2년이상 지속되었고 고용량일수록 치료효과가 더 오래 지속되었다. Biederman 등(1989)은 정신자극제 치료에 반응하지 않은 62명의 아동을 대상으로 desipramine을 투여하였다. 평균 5 mg/kg의 투여용량으로 위약군에 비해 유의한 임상적 증상의 호전이 나타났으며 품행장애, 주요우울증, 불안장애가 동반된 경우, ADHD의 가축력이 있는 경우에서 desipramine에 잘 반응하였다(Biederman 등, 1993). TCA에 대한 33가지 연구 중 13개의 연구가 TCA와 정신자극제의 효과를 비교하였다. 5개의 연구에서는 정신자극제가 TCA에 비해 더 효과적이었고(Gittelman-Klein, 1974; Rapoport 등, 1974; Greenberg 등, 1975; Garfinkel 등, 1983) 동등한 효과가 나타난 연구도 5개였다(Huessy와 Wright, 1970; Gross, 1973; Kupietz와 Balka, 1976; Yepes 등, 1977; Rapoport 등, 1993). 3연구에서는 TCA가 정신자극제에 비해 우수한 효과를 보였다(Winsberg 등, 1972; Watter와 Droyfuss, 1973; Werry, 1980).

치료에 대한 반응을 분석해 보면 TCA는 신경심

리학 검사에서 측정되는 인지기능의 호전보다는 의사나 교사, 부모들에 의해서 평가되는 행동 증상이 더 호전되는 점을 보였다 (Gualtieri와 Evans, 1988).

새로운 노르에피네프린성 효현제, bupropion, monoamine oxidase inhibitor, tomoxetine

Bupropion은 aminoketone 계열의 항우울제로서 기존 항우울제와 약리학적으로 여러 가지 차이점을 보인다(Casat 등, 1989). Bupropion은 간접적인 도파민성 효현제이며 노르에피네프린 효과도 가진다. Bupropion을 6~8주 투여한 결과 ADHD 증상의 호전이 1년 이상 지속되었다. 그러나 bupropion투여시 0.4%에서 경련을 유발할 가능성이 있으며 이는 고용량, 이전 경련성 질환의 병력, 섭식장애의 경우 더 높아진다. Monoamine oxidase inhibitor (MAOI)는 청소년, 성인 ADHD에 효과가 있다는 몇 가지 보고가 있으나 부작용으로 고혈압성 발증이 가능하고 복잡한 약물상호작용을 일으키기 때문에 사용에 제한이 많다.

새로운 노르에피네프린성 효현제로 개발된 tomoxetine은 안정성, 투약성이 양호하고 여러 임상증상의 호전을 보였다(Spencer 등, 1998).

alpha-2 노르에피네프린성 효현제 (clonidine, guanfacine)

Clonidine은 ADHD 아동에서 광범위하게 사용되고 있으나 임상적 유용성에 대한 연구는 거의 없다. Clonidine은 인지 기능에는 거의 영향을 주지 못하며 탈억제, 격양된 청소년에게 특히 효과적이다. Guanfacine에 대해서는 3가지 연구가 있으며 과잉행동과 주의력이 호전되며 특히 계획, 공간 작업기억(spatial working memory)를 향상시키는 것으로 나타났다(Chappel 등, 1995; Horrigan과 Barnhill, 1995; Hunt 등, 1995).

세로토닌성, 세로토닌-노르에피네프린성 약물

Barrikman 등(1991)은 fluoxetine이 ADHD에 효과가 있다고 보고하였으나 ADHD의 중심 증상을 치료하는 데 있어 실제 임상에서 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)는 거의 사용되지 않는다(NIMH, 1996). 세로토닌-노르에피네프린성 약물인 venlafaxine도

효과가 아직 확실하지 않다. ADHD 성인을 대상으로 한 Adler 등(1995)의 연구에서 77%에서는 증상의 호전이 있었으나 21%가 부작용으로 탈락되었고 Luh 등(1995)의 연구에서도 부작용으로 과잉행동이 증가되어 25%가 중도탈락하였다.

결 론

분자생물학적 연구로 ADHD 환자를 유전적으로 동일한 아형으로 구분할 수 있게 되었다. 현재까지의 연구에 의하면 갑상선 호르몬 수용체-b, 도파민 운반체, DRD4의 돌연변이로 인해 ADHD가 유발될 수 있으며 이들 유전자는 모두 도파민성 뉴론과 관계되어 있다. 중추신경계 도파민과 관련된 단일 유전자의 주요한 돌연변이, 또는 상합적인 작용을 가져오는 다수 유전자의 돌연변이, 환경적 요소가 동시에 작용하여 중추신경계 도파민 경로에 이상을 가져오는 것으로 추정된다. 또한 중추신경계 카테콜 아민을 증가시키는 정신자극제, TCA, 노르에피네프린이 ADHD의 증상을 호전시키므로 도파민과 노르에피네프린이 ADHD의 신경생물학적 원인으로 추정된다. 신경조영술 연구결과 ADHD와 관련된 해부학적 구조는 우측 전전두엽 기저핵 회로이며 이는 ADHD 환자에서 신경심리 검사상 일관되게 저하되어 나타나는 실행기능을 담당하는 부위이다. 즉 ADHD는 중추신경내 도파민의 감소로 인한 전전두엽 신경망회로의 기능저하로 인해 1)대뇌피질의 신경 전달을 조절하는 중피질 도파민 경로가 피질을 정상적으로 억제하지 못하여 주의력 결핍의 증상이 나타나며 2)흑질선조체로에서의 도파민과다활성으로 과잉행동, 충동성이 나타나게 된다. 정신자극제의 투여후 중피질 도파민 경로에서는 연결후 도파민의 효과가 증대되어 다른 피질로부터의 적절한 입력신호의 통합이 촉진되고 실행기능이 호전된다. 반면 흑질선조체로는 근거리, 원거리 되먹임, 억제성 자기수용체등으로 정교하게 조절되고 있어서 정신자극제를 경구투여하여 서서히 흡수되는 경우 도파민성 뉴론의 신경전달은 억제되어 과잉행동, 충동성의 증상이 호전된다.

본 증설은 신경망회로에 대한 약물학적 작용에

대해 주로 기술하였지만 약물요법만으로 ADHD를 치료할 수는 없다. 강박장애에서 약물요법, 행동요법이 효과를 보이는 것처럼 행동치료도 뇌의 특정 부위의 작용에 변화를 가져올 수 있다. 행동조절 요법으로 사회적 용인을 받는 반응이 증가되며 이로 인해 특정한 중뇌의 도파민 뉴론이 활성화되고 그에 따라 충동성의 조절이 개선될 수 있다. 인지전략을 교정함으로서(Graham과 Harriss, 1996) 대뇌피질에 영향을 주어 주의력 결핍과 관련된 실행기능의 저하를 방지할 수 있다. 대개의 경우 행동요법만으로는 불충분하며 정신자극제 투여가 필요하다.

Barkley(1996)의 주장처럼 보약적인 환경(prosthetic environment)을 유지하여 ADHD 환자에 대한 통합적 치료접근을 하는 경우 전전두엽의 자기조절신경망회로가 성숙할 때까지 ADHD로 인해 유발되는 심각한 증상을 최소화 할 수 있다(Segalowitz 등, 1992; Stuss, 1992).

참 고 문 헌

- Adler L, Resnick S, Kunz M, Devinsky O: Open-label trial of venlafaxine in attention deficit disorder. New Clinical Drug Evaluation Unit Program, Orlando, 1995.
- Albin RL, Young AB, Penney JB: The functional anatomy of disorders of the basal ganglia. Trends Neurosci 18: 63-64, 1995.
- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL: Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. Annu Rev Neurosci 9: 357-381, 1986.
- Amen DG, Paldi JH, Thisted RA: Brain SPECT imaging. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 32: 1080-1081, 1993.
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3rd ed, Washington DC, 1980.
- Banki CM: Correlation between cerebrospinal fluid amine metabolites and psychomotor activity in affective disorders. J Neurochem 28: 255-257, 1977.
- Bannon MJ, Granneman JG, Kapatos G: The

- dopamine transporter. Potential involvement in neuropsychiatric disorders. *In* Bloom FE, Kupfer DJ, eds: Psychopharmacology. The Fourth Generation of Progress. Raven Press, New York, 1995, pp 179-188.
- Barkley RA: Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing unifying theory of ADHD. *Psychol Bull* 1996.
- Barrickman L, Noyes R, Kuperman S, Schumacher E, Verda M: Treatment of ADHD with fluoxetine: A preliminary trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 30: 762-767, 1991.
- Baumgaertel A, Wolraich ML, Dietrich M: Comparison of diagnostic criteria for attention deficit disorders in a German elementary school sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34: 629-638, 1995.
- Baxter LR: Brain imaging as a tool in establishing a theory of brain pathology in obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 51(Suppl 2): 22-25, 1990.
- Benjamin J, Patterson C, Greenberg BD, Murphy DL, Hamer DH: Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures novelty seeking. *Nat Genet* 12: 81-85, 1996.
- Biederman J, Baldessarini RJ, Wright V, Knee D, Hannatz J: A double-blind placebo controlled study of desipramine in the treatment of attention deficit disorder: I. Efficacy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 28: 777-784, 1989.
- Biederman J, Baldessarini RJ, Wright V, Kecnan K, Faraone S: A double-blind placebo controlled study of desipramine in the treatment of attention deficit disorder: III. Lack of impact of comorbidity and family history factors on clinical response. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 32: 199-204, 1993.
- Casal CD, Pleasants DZ, Schrooder DH, Parler DW: Bupropion in children with attention deficit disorder. *Psychopharmacol Bull* 25: 198-201, 1989.
- Casey BJ, Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Schubert AB, Vauss YC, et al.: Implication of right frontostriatal circuitry in response inhibition and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36: 374-383, 1997.
- Castellanos FX, Elia J, Kruesi MJ, Marsh WL, Gulotta CS, Potter WZ, Ritchie GF, et al.: Cerebrospinal fluid monoamine metabolites in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *psychiatry Res* 52: 305-316, 1994.
- Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Vaituzis AC, Dickstein DP, Sarfatti SE: Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 53: 607-616, 1996.
- Chappell P, Riddle M, Scahill L, Lynch K, Schultz R, Artsten A, Lahye BB: Guanfacine treatment of comorbid attention deficit hyperactivity disorder and Tourette syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34: 1140-1146, 1995.
- Chugani HT, Phelps ME, Mazziotta JC: Positron emission tomography study of human brain functional development. *Ann Neurol* 22: 487-497, 1987.
- Cook EH, Stein MA, Krasowski MD, Cox NJ, Olkon DM, Kieffer JE, Leventhal BL: Association of attention deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am J Hum Genet* 56: 993-998, 1995.
- DeLong MR: Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 13: 281-285, 1990.
- Denckla MB: A theory and model of executive function. A neuropsychological perspective. *In* Lyon GR, Krasnegor NA, eds: Attention, Memory, and Executive Function. Paul H. Brookes Publishing Co, Baltimore, 1996, pp 263-278.
- Diller LH: The run on Ritalin. Attention deficit disorder and stimulant treatment in the 1990s. *Hastings Center Reports*. 26: 12-18, 1996.
- Dykens E, Leckman J, Riddle M, Hardin M, Schwartz S, Cohen D: Intellectual, academic, and adaptive functioning of Tourette syndrome children with and without attention

- deficit disorder. *J Abnorm Child Psychol* 18: 607-615, 1990.
- Ebstein RP, Novick O, Umansky R, Priel B, Osher Y, Blaine D, Bennett ER, et al.: Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of novelty seeking. *Nat Genet* 12: 78-80, 1996.
- Frick PJ, Lahey BB, Applegate B, Kerdyck L, Ollendick T, Hynd GW, Garfinkel B, et al.: DSM-IV field trials for the disruptive behavior disorders: symptom utility estimates. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 33: 529-539, 1994.
- Garfinkel BD, Wender PH, Sloman L, O'Neill I: Tricyclic antidepressant and methylphenidate treatment of attention deficit disorder in children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 22: 343-348, 1983.
- Gerfen CR: The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization. *Trends Neurosci* 15: 133-139, 1992.
- Giros B, Jaber M, Jones SR, Wightman RM, Caron MG: Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature* 379: 606-612, 1996.
- Gittelman-Klein R: Pilot clinical trial of imipramine in hyperkinetic children. In Conners C, editor: *Clinical Use of Stimulant Drugs in Children*. Excerpta Medica, The Hague, Netherlands, 1974, pp 192-201.
- Goldman-Rakic PS, Lidow MS, Smiley JF, Williams MS: The anatomy of dopamine in monkey and human prefrontal cortex. *J Neural Transm* 36(Suppl): 163-177, 1992.
- Graham S, Harriss KR: Addressing problems in attention, memory and executive functioning. An example from self-regulated strategy development. In Lyon GR, Krasnegor NA, eds: *Attention, Memory, and Executive Function*. Paul H. Brookes Publishing Co, Baltimore, 1996, pp 349-365.
- Groenbergh L, Yollin A, Spring C, Metcalf M: Clinical effects of imipramine and methylphenidate in hyperactive children. *Int J Ment Health* 4: 144-156, 1975.
- Gross M: Imipramine in the treatment of minimal brain dysfunction in children. *Psychosomatics* 14: 283-285, 1973.
- Gualtieri CT, Evans RW: Motor performance in hyperactive children treated with imipramine. *Percept Motor Skills* 66: 763-769, 1988.
- Gualtieri CT: The functional neuroanatomy of psychiatric treatments. *Psychiatr Clin North Am* 14: 113-124, 1991.
- Hallett M: Physiology of basal ganglia disorders: an overview. *Can J Neurol Sci* 20: 177-183, 1993.
- Hart EL, Lahey BB, Loeber R, Applegate B, Frick PJ: Developmental change in attention deficit-hyperactive disorder in boys: a four year longitudinal study. *J Abnorm Child Psychol* 23: 729-749, 1995.
- Hauser P, Zemetkin AJ, Martinez P, Vitiello B, Matochik JA, Mixson AJ, Weintraub BD: Attention deficit-hyperactivity disorder in people with generalized resistance to thyroid hormone. *N Engl J Med* 328: 997-1001, 1993.
- Heilman KM, Voeller KKS, Nadeau SE: A possible pathophysiologic substrate of attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 6: S76-S81, 1991.
- Horrigan JP, Barnhill LJ: Guanfacine for treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in boys. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 5: 215-223, 1995.
- Hucsey J, Wright A: The use of imipramine in children's behavior disorder. *Acta Paedopsychiatrica* 37: 194-199, 1970.
- Hunt R, Arnsten A, Asbell M: An open trial of guanfacine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34: 50-54, 1995.
- Kupietz SS, Balka EB: Alterations in the vigilance performance of children receiving amitriptyline and methylphenidate pharmacotherapy. *Psychopharmacology* 50: 29-33, 1976.
- Lahey BB, Applegate B, McBurnett K, Biederman J, Greenhill L, Hynd GW, Barkley RA, et al.: DSM-IV field trials for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Am J*

- Psychiatry 151: 1673-1685, 1994.
- LaHoste GJ, Swanson JM, Wigal SB, Glabe C, Wigal T, King N, Kennedy JL: Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1: 128-131, 1996.
- Le Moal M: Mesocorticolimbic dopaminergic neurons. Functional and regulatory roles. *In* Bloom FE, Kupfer DJ eds: *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Raven Press, New York, 1995, pp 283-294.
- Levy F: The dopamine theory of attention deficit hyperactivity disorder(ADHD). *Aust NZ J Psychiatry* 25: 277-283, 1991.
- Luh J, Pliszka S, Olvera R, Tatum R: An open trial of venlafaxine in the treatment of ADHD. *Scientific proceedings of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, New Orleans, 1995.
- Lynskey MT, Fergusson DM: Childhood conduct problems, attention deficit behaviors, and adolescent alcohol, tobacco, and illicit drug use. *J Abnorm Child Psychol* 23: 281-302, 1995.
- Mannuzza S, Klein RG, Bessler A, Malloy P, LaPadula M: Adult outcome of hyperactive boys. Educational achievement, occupational rank, and psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 50: 566-576, 1993.
- McCracken JT: A two-part model of stimulant action on attention-deficit hyperactivity disorder in children. *J Neuropsychiatry* 3: 201-209, 1991.
- Meador-Woodruff JH, Damask SP, Watson SJ, Jr: Differential expression of autoreceptors in the ascending dopamine systems of the human brain. *Proc Natl Acad Sci* 91: 8297-8301, 1994.
- Modell JG, Mountz JM, Curtis GC, Greden JF: Neurophysiologic dysfunction in basal ganglia/limbic striatal and thalamocortical circuits as a pathogenetic mechanism of obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry* 1: 27-36, 1989.
- NIMH(national institute of mental health): *Alternative Pharmacology ADHD. Conference Proceedings*, Washington DC, February, 1996.
- Pardo JV, Fox PT, Raichle ME: Localization of a human system for sustained attention by positron emission tomography. *Nature* 349: 61-64, 1991.
- Pennington BF, Groisser D, Weish MC: Contrasting cognitive deficits in attention deficit hyperactivity disorder versus reading disability. *Dev Psychology* 29: 511-523, 1993.
- Pliszka SR, McCracken JT, Maas JW: Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder: current perspectives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35: 264-272, 1996.
- Post RM, Kotin J, Goodwin FK, Gordon EK: Psychomotor activity and cerebrospinal fluid amine metabolites in affective illness. *Am J Psychiatry* 130: 67-72, 1973.
- Quinn PO, Stern J: *Putting on the Brakes: Young People's Guide to Understanding Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. Magination Press, New York, 1991.
- Rapoport JL, Buchsbaum MS, Weingartner H, Zahn TP, Ludlow C, Mikkelsen EJ: *Dextroamphetamine, its cognitive and behavioral effects in normal and hyperactivity boys and normal men*. *Arch Gen Psychiatry* 37: 933-943, 1980.
- Rapoport JL, Quinn P, Bradbard G, Riddle D, Brooks E: Imipramine and methylphenidate treatment of hyperactive boys: A double-blind comparison. *Arch Gen Psychiatry* 30: 789-793, 1974.
- Rapoport M, Carson G, Kelly K, Pataki C: Methylphenidate and desipramine in hospitalized children: I. Separate and combined effects on cognitive function. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 32: 333-342, 1993.
- Rosvold HE, Mirsky AF, Sarason I: A continuous performance test of brain damage. *J Consult Psychol* 20: 343-350, 1956.
- Roth RH, Elsworth JD: Biochemical pharmacology of midbrain dopamine neurons. *In* Bloom FE, Kupfer DJ, eds: *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Raven Press, New York, 1995, pp 227-243.
- Rounsaville BJ, Anton SF, Carroll K, Budde D, Prusoff BA, Gawin F: Psychiatric diagnoses of

- treatment-seeking cocaine abusers. *Arch Gen Psychiatry* 48: 43-51, 1991.
- Safer DJ, Allen RP: Absence of tolerance to the behavioral effects of methylphenidate in hyperactive and inattentive children. *J Pediatr* 115: 1003-1008, 1989.
- Sawaguchi J, Goldman-Rakic PS: The role of D1-dopamine receptor in working memory: local injections of dopamine antagonists into the prefrontal cortex of rhesus monkeys performing an oculomotor delayed-response task. *J Neurophysiol* 71: 515-528, 1994.
- Schultz W, Apicella P, Ljungberg T, Romo R, Scarnati E: Reward related activity in the monkey striatum and substantia nigra. *Prog Brain Res* 99: 227-235, 1993.
- Segalowitz SJ, Unsal A, Dywan J: Cleverness and wisdom in 12-year-olds: electrophysiological evidence for late maturation of the frontal lobe. *Dev Neuropsychol* 8: 279-298, 1992.
- Semrud-Clikeman M, Biederman J, Sprich-Buckminster S, Lehman BK, Faraone SV, Norman D: Comorbidity between ADHD and learning disability: a review and report in a clinically referred sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 31: 439-448, 1992.
- Shaywitz BA, Klopfer JH, Gordon JW: Methylphenidate in 6-hydroxy-dopamine-treated developing rat pups: Effects on activity and maze performance. *Arch Neurol* 35: 463-469, 1978.
- Shaywitz BA, Shaywitz SE: Comorbidity: a critical issue in attention deficit disorder. *J Child Neurol* 6: S13-S22, 1991.
- Shetty T, Chase TN: Central monoamines and hyperkinesis of childhood. *Neurology* 26: 1000-1006, 1976.
- Smith ID, Grace AA: Role of the subthalamic nucleus in the regulation of nigral dopamine neuron activity. *Synapse* 12: 287-303, 1992.
- Spencer T, Biederman J, Wilens T, Prince J, Hatch M, Jones J, Harding M, et al.: Effectiveness and tolerability of tomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 155: 693-695, 1998.
- Stuss DT: Biological and psychological development of executive functions. *Brain Cogn* 20: 8-23, 1992.
- Szatmari P: The epidemiology of attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am* 1: 361-371, 1992.
- Tatsumi M, Gresham K, Bakely R, Richelson E: Pharmacological profile of antidepressants and related compounds at human monoamine transporters. *Eur J Pharmacol* 340: 249-258, 1997.
- Taylor E, Chadwick O, Heptinstall E, Danckaerts M: Hyperactivity and conduct problems as risk factors for adolescent development. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35: 1213-1226, 1996.
- Van der Meere J, Sergeant J: Acquisition of attention skill in pervasively hyperactive children. *J Child Psychol Psychiatry* 29: 301-310, 1988.
- Voeller KKS, Heilman KM: Attention deficit disorder in children, a neglect syndrome? *Neurology* 38: 806-808, 1988.
- Waldman I, Rowe D, Abramowitz A, Kozel S, Mohr J, Sherman S: Association of the dopamine transporter gene (DAT1) and attention deficit hyperactivity disorder in children. *Am J Hum Genet* 63: 1767-1776, 1996.
- Watter N, Dreyfuss FE: Modifications of hyperkinetic behavior by nortriptyline. *Va Med Monthly* 100: 123-126, 1973.
- Weiss R, Stein M, Troramer B, Refetoff S: Attention deficit hyperactivity disorder and thyroid function. *J Pediatr* 123: 539-545, 1993.
- Weiss RE, Stein MA, Duck SC, Chyna B, Phillips W, O'Brien T, Gutermuth L, et al.: Low intelligence but not attention deficit hyperactivity disorder is associated with resistance to thyroid hormone caused by mutation R316H in the thyroid hormone receptor B Gene. *J Clin Endocrinol Metab* 78: 1525-1528, 1994.
- Wender PH: Some speculations concerning a possible biochemical basis of minimal brain dysfunction. *Ann NY Acad Sci* 205: 18-28, 1973.
- Werry J: Imipramine and methylphenidate in

- hyperactive children. *J Child Psychol Psychiatry* 21: 27-35, 1980.
- Wichmann T, Bergman H, DeLong MR: The primate subthalamic nucleus: I. Functional properties in intact animals. *J Neurophysiol* 72: 494-506, 1994.
- Wichmann T, DeLong MR: Pathophysiology of Parkinsonian motor abnormalities. *In* Narabayashi H, Nagatsu T, Yanagisawa N, Mizuno Y, eds: *Advances in Neurology*, Vol. 60. Raven Press, New York, 1993, pp 53-61.
- Williams GV, Goldman-Rakic PS: Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. *Nature* 376: 572-575, 1995.
- Winsberg BG, Bialer I, Kupietz S, Tobias J: Effects of imipramine and dextroamphetamine on behavior of neuropsychiatrically impaired children. *Am J Psychiatry* 128: 1425-1431, 1972.
- Yepes LE, Balka EB, Winsberg BG, Bialer I: Amitriptyline and methylphenidate treatment of behaviorally disordered children. *J Child Psychol Psychiatry* 18: 39-52, 1977.
- Yeterian EH, Van Hoesen GW: Cortico-striate projections in the rhesus monkey: the organization of certain cortico-caudate connections. *Brain Res* 139: 43-63, 1978.
- Zametkin AJ, Nordahl TE, Gross M, King AC, Semple WE, Rumsay J, Hamburger S, et al.: Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N Engl J Med* 323: 1361-1366, 1990.
- Zametkin AJ, Rapoport JL: Noradrenergic hypothesis of attention deficit disorder with hyperactivity: A critical review. *In* Meltzer HY, editor: *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. Raven Press, New York, 1987, pp 837-842.