KISEP Original Articles
소아 · 청소년정신의학 제12권 제2호 2001
Korean J Child & Adol Psychiatr 12 : 165~178

주의력결핍 · 과잉운동장애의 Serotonin계의 개체발생적인 과정과 정신병리와의 상호관계에 관한 연구*

STUDY ON THE RELATIONSHIP BETWEEN THE ONTOGENETIC PROCESSES AND PSYCHOPATHOLOGY IN ATTENTION-DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER

조수철**† · 정 영*** · 신성웅** · 황준원** · 신민섭**

Soo Churl Cho, M.D.,† Yeoung Jung, M.D., Ph.D.,*** Sung Woong Shin, M.D.,** Joon Won Whang, M.D.,** Min Sup Shin, Ph.D.****

요 약 : 주의력결핍 · 과잉운동장애(이하 ADHD라 기술함)의 생화학적인 원인을 규명하고 개체발생적인 과정에 대한 이해를 하기 위하여 46명의 ADHD아동들과 18명의 발달성언어장애 아동들을 대상으로 혈장내의 5 - HT와 5 - HIAA 함량을 측정하고 개체발생적인 과정에 대한 연구를 시행한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 대상군과 대조군에서 혈장 5 - HT(serotonin) 함량비교에서는 혼합형(combined type)은 평균치 17.81 ng/ml, 주의력결핍형은 22.00ng/ml, 과잉운동 · 충동형은 24.75ng/ml 대조군의 평균치는 31.83 ng/ml로서 분산분석 결과 의미있는 차이가 관찰되었으며($F=4.33$, df 3, 60, $p<0.05$), Scheffe씨법을 이용한 사후검증에서는 혼합형과 대조군간에는 의미있는 차이가 관찰되었으나 나머지 군간에는 의미있는 차이가 관찰되지 않았다.

2) 대상군과 대조군에서 혈장 5 - HIAA함량 비교에서는 의미있는 차이가 관찰되지 않았다($F=2.08$, df 3, 60, $p>0.05$).

3) ADHD전체군과 대조군간의 5 - HT 및 5 - HIAA함량비교에서는 5 - HT함량의 평균치는 21.74ng/ml 이었으며, 대조군의 평균치는 31.83ng/ml로서 의미있는 차이가 관찰되었다($T=3.10$, df 62, $p<0.05$). 그러나, 5 - HIAA함량치는 의미있는 차이가 없었다($T=1.90$, df 62, $p>0.05$).

4) ADHD군에서 TOVA소견과 5 - HT 및 5 - HIAA 함량간의 상관성에 있어서는 의미있는 상관성이 관찰되지 않았다.

5) ADHD군에서 DSM - IV소견과 5 - HT 및 5 - HIAA함량간의 상관성에 있어서도 의미있는 상관성은 관찰되지 않았다.

*본 논문은 1997년도 서울대학교병원 일반연구비(과제번호 04 - 1997 - 035 - 0)의 보조로 이루어졌음.
This research is supported by the research fund of Seoul National University Hospital of 1997 (Research Fund Number 04-1997-035-0).
**서울대학교 의과대학 정신과학교실(소아 · 청소년정신과) *Department of Psychiatry (Division of Child and Adolescent Psychiatry), College of Medicine, Seoul National University, Seoul*
***정인 소아정신과의원 *Jung-In Child & Adolescent Neuropsychiatry Clinic, Gwangju*
†*Corresponding author*

6) 대상군과 대조군에서 혈장 5-HT(serotonin)함량과 연령간의 상관성에 있어서는 모두 의미있는 상관성은 관찰되지 않았다(ADHD군 : Pearson 상관계수 -0.20, 대조군 : -0.05, 모두 $p>0.05$).

7) 대상군과 대조군에서 혈장 5-HIAA함량과 연령간의 상관성에 있어서도 모두 의미있는 상관성은 관찰되지 않았다(ADHD군 : Pearson 상관계수 -0.17, 대조군 : 0.04, 모두 $p>0.05$).

이러한 소견으로 미루어 5-HT의 농도저하가 ADHD의 원인중의 일부로 작용할 가능성이 있으며, 5-HT의 개체발생적인 측면에 있어서는 이상소견이 없을 가능성이 있다. 향후 생화학적인 소견에 의한 아형으로의 분류가 가능할 것으로 생각되면 이러한 분류에 의하여 약물에 대한 반응, 가족력의 차이 또는 예후에 대한 연구가 시행되어야 한다.

서 론

주의력결핍·과잉운동장애(attention deficit hyperactivity disorder 이하 ADHD라 표기함)는 학령전기 또는 학령기의 아동들에게서 가장 흔히 관찰되는 질환 중의 하나로써 3~20%의 아동들이 이 질환을 앓고 있는 것으로 보고되고 있다. 여아보다는 남아에서 약 3~9배정도 더 흔히 발병된다고 알려져 있으며, 약 70~80%에서는 만 4세 이전에 발병되는 것으로 보고되고 있으나, 입학과 함께 행동 상의 문제들이 뚜렷이 드러나는 경우가 대부분이다[1]. 중요한 임상적인 특징으로는 주의력결핍(inattention), 충동적인 행동(impulsivity) 그리고 과잉운동(hyperactivity)이다. 이 질환의 원인에 대하여는 현재로서는 분명히 알려진 바는 없으나 뇌의 기능 내지는 기질적인 병변과 관련이 있다는 보고들이 있어왔다. 그 근거들로서는 첫째 임신 또는 분만 전후하여 합병증이 많다는 보고들[2)3)], 두번째는 신경학적 검사에서 이상소견이 발견된다는 보고[4)], 세번째는 유전적인 소인이 있다는 보고[5)], 네번째는 음식물의 부가제와 관련이 있다는 보고[6)], 다섯번째는 납중독과 관계가 있다는 보고[7)8)], 여섯번째는 어머니의 술중독과 관련이 있다는 보고[9)] 등이다. 또한 뇌의 부위에 대한 연구들도 있어왔다. 미상핵 비대칭성의 소실 또는 역전[10)], 기저핵 이상[11)], 담창구의 이상[12)], 뇌량 크기의 감소[13)], 전두엽의 기능저하[14)15)] 등이다. 마지막으로는 생화학적가설이다. 이에 대하여는 과거에는 Dopamine 가설[16)17)], Norepinephrine 가설[18)] 등이 있어왔으나 최근에는 serotonin계에 대한 연구가 시행되고 있다. 그 이유로는 동물실험에서 serotonin계가 운동기능에 영향을 미쳐 serotonin계의 기능이 항진되면 행동이 감소되고[19)], 반대로 serotonin계의 기능이 감소되면 행동이 증가된다는 보고[20)]가 있고 임상적으로도 주의력결핍·과잉운동장애(ADHD)의 혈중 serotonin 함량과 정신병리가 관계가 있었다는 보고도 있다[21)]. 또한 동물실험이나 인체에 대한 연구에 있어서 serotonin계는 일정한 개체발생적인 과정이 있다고 알려져 왔다[22)23)24)25)]. 이에 본 연구에서는 주의력결핍·과잉운동장애(ADHD)의 생물학적 요인을 규명하기 위하여 serotonin계의 개체발생적인 과정과 정신병리와의 상호관계를 알아보고 다음과 같은 연구를 시행한다.

1) 주의력결핍·과잉운동장애의 원인중 생화학적 요인 중 serotonin계에 대한 연구를 시행한다.

2) 주의력결핍·과잉운동장애의 아형(주의력결핍형, 과잉운동-충동형, 혼합형)에 따라서 serotonin계의 기능의 장애의 정도에 있어서 차이가 있는가를 검증한다.

3) 전체적으로 주의력결핍·과잉운동장애의 증상의 정도와 serotonin계의 기능이상과의 상호관계가 있는가를 검증한다.

4) Serotonin계의 연령에 따른 발달과정을 조사하고 정신병리와의 상호관계를 검증한다.

연구방법

1. 연구대상

연구대상은 1997년도 3월부터 2000년 5월 사이 서울대학교병원 소아·청소년정신과의 외래를 방문한 ADHD 아동 46명과 대조군 18명이었다. ADHD 아동 중 혼합형은 16명, 주의력결핍형 10명, 과잉운동·충동형이 20명이었다. 대조군은 발달성언어장애 아동들로 이루어졌다. 모두 부모 또는 본인의 동의하에 본 연구에 참여하였다. 연령의 평균치는 혼합형 132.6개월(SD 22.8, 범위 98~187개월), 주의력결핍형 132.9개월(SD 10.9, 범위 118~156개월), 과잉운동·충동형 137.9개월(SD 11.3, 범위 122~168개월), 대조군 144.9개월(SD 15.7, 범위

119~176개월)이었다. 분산분석 결과 각군간의 차이는 관찰되지 않았다($F=2.05$, df 3, 60, $p>0.05$). 지능의 평균치는 혼합형 101(SD 13, 범위 75~123)주의력결핍형 108(SD 12, 범위 87~124), 과잉운동·충동형 98(SD 12, 범위 80~132), 대조군 106(SD 15, 범위 80~132)이었다. 분산분석 결과 각군간의 차이는 관찰되지 않았다($F=1.54$, df 3, 60, $p>0.05$).

2. 연구방법

1) 진 단

주의력결핍·과잉운동장애군은 DSM-IV의 진단 기준에 따라서, 주의력의 장애, 과잉운동 그리고 충동적인 행동이 모두 나타나는 군을 "혼합형(combined type)", 주의력의 결핍이 주된 장애로 나타나는 군을 "주의력결핍군(inattentive type)", 과잉운동과 충동적인 행동이 주된 장애로 나타나는 군을 "과잉운동-충동형(hyperactive-impulsive type)"의 세 군으로 진단하였다. 진단은 2인의 임상가가 각각 진단을 내리고 서로 일치되는 경우에만 대상군으로 하였다. 모든 대상군에 있어서 medication-free상태를 원칙으로 하였다.

2) DSM-IV에 입각한 부모평가척도

이것은 저자(조수철)에 의하여 개발된 척도[26]로서 DSM-IV의 진단 기준을 부모가 평가할 수 있는 형태로 번안한 척도이다. 18개의 문항에 대하여 "전혀 그렇지 않다(0)", "약간 그렇다(1)", "상당히 그렇다(2)", "매우 그렇다(3)"로 답하도록 되어 있어 전체 점수가 0~54점 사이에 분포된다. 이중 혼합형은 0~54점사이(18문항), 주의력결핍형은 0~27점사이(9문항) 과잉운동·충동형은 0~27점 사이(9문항)에 분포된다.

3) Test of Variables of Attention(이하 TOVA)

집중력을 평가하기 위하여 시행되었다. 이에는 누락(ommision), 오경보(commission), 반응시간(reaction time), 주의력의 비일관성(Variability in attention)을 평가하도록 되어 있다.

4) 혈장내의 Serotonin(5-HT) 및 5-hydroxyindoleacetic acid(5-HIAA)의 측정

(1) 채혈 및 보관

검사예정일 공복상태에서 오전 8시부터 9시 사이에 정맥혈을 5cc EDTA 튜브에 채혈하여 Ice bath에 담아 운반하여 3000rpm으로 10분간 원심분리한 후 -70°에서 보관하였다.

(2) 혈장내의 5-HT 및 5-HIAA의 측정

이에는 Johnson과 Crowley(1982)의 방법을 사용하여 전기화학 검출기(electrochemical detector)가 갖추어진 고성능액체크로마토그라피(high performance liquid chromatography, HPLC)를 이용하여 측정하였다. 사용된 시약으로는 표준시약은 5-HT, 5-HIAA기 사용되었다. 이 외에 사용된 시약은 0.1N Hcl, 3.5M $HClO_4$, sodium acetate buffer, EDTA, sodium octane sulfonic acid, citric acid, perchloric acid, acetonitrile이었다. Ice bath에서 혈장 1ml를 취한 후 이에 3.5M의 perchloric acid 30㎕를 첨가한 후 흔들었다. 그 후 ice내에서 15분간 incubation 시킨 후 다시 흔들고 40C에서 15분간 원심분리하였다. 이 중 20㎕를 취하여 형광도를 측정하였다. Mobile phase로는 0.02M acetate buffer를 사용하였는데, 0.1mM EDTA(0.038g)와 0.3g sodium octane sulfonic acid 0.0125M citric acid(약 3.675g)에 0.02M sodium acetate(2.722g)를 가하여 1L로 만든 다음 acetonitrile과 92 : 8(v/v)의 비율로 섞은 다음 pH를 3.7로 맞추었다. 0.45㎛ millipore로 filter 한 후 ultrasonic cleaner로 degasing하여 사용하였다. 사용된 column은 ODS C18이었고, flow rate는 1.0ml/mln이었다. Carbon paste electrode는 +750 mV에 reference Ag/Agcl을 사용하여 맞추고 ECD를 사용하였다. 5-HT 및 5-HIAA의 농도는 환자의 혈장에서 얻어진 정점의 높이를 표준시약과 internal standard가 첨가된 drug free serum에서 정점의 높이간의 비로 내부표준시약 계산방법을 사용하여 구하였다. 단위는 혈장 1ml에 대한 ng으로 표시되었다.

6) 통계분석

(1) 두군간의 정신병리 또는 생물학적 변인의 차이에 대하여는 Student's t-test를 시행하였다.

(2) 4군간의 정신병리 또는 생물학적 변인의 차이를 검증하기 위하여는 분산분석(ANOVA)을 시행하고 의미있는 차이가 나타나는 경우에는 사후검증으로 Scheffe씨법을 사용하였다.

(3) 생물학적 변인과 정신병리와의 상관관계 또는 생물학적 변인의 개체발생적인 과정을 검증하기 위하여는

Table 1. 5-HT and 5-HIAA levels in subtypes of ADHD and control group(ng/ml)

	CT			IA			HI			Control		
	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N
5-HT	17.81*	5.13	16	22.00	21.52	10	24.75	9.96	18	31.83	5.76	18
5-HIAA	19.00	12.89	16	12.92	7.60	10	17.90	9.82	18	22.33	6.77	18

Note : 5-HT : 5-hydroxytrptamine ; 5-HIAA : 5-hydroxyindoleacetic acid ; ADHD : Attention deficit hyperactivity disorder ; CT : Combined type ; IA : Inattentive type ; HI : Hyperactive-impulsive type
ANOVA for 5-HT : F=4.33, df 3, 60, $p<0.05$; ANOVA for 5-HIAA : F=2.08, df 3, 60, $p>0.05$
* : $p<0.05$ compared to control group

Pearson 상관계수를 구하고 이 상관계수에 대하여는 t-test로서 통계적인 의의 검증을 시행하였다.

본 연구에 이용된 통계 program은 SPSS였으며, $p<0.05$를 기준으로 통계적 의의를 부여하였다.

결 과

1. 대상군과 대조군에서 혈장 5-HT(Serotonin) 함량비교 (표 1)

혼합형(combined type)은 평균치 17.81ng/ml(N=16, SD 5.13, 범위 10~28ng/ml), 주의력결핍형은 22.00 ng/ml(N=10, SD 21.52, 범위 4~75ng/ml), 과잉운동·충동형은 24.75ng/ml(N=20, SD 9.96, 범위 14~53 ng/ml)이었으며 대조군의 평균치는 31.83ng/ml(N=18, SD 5.76, 범위 9~28ng/ml)이었다. 분산분석 결과 의미있는 차이가 관찰되었으며(F=4.33, df 3, 60, $p<0.05$), Scheffe씨법을 이용한 사후검증에서는 혼합형과 대조군간에는 의미있는 차이가 관찰되었으나(평균치의 차이, 14.02ng/ml, $p<0.05$) 나머지 군간에는 의미있는 차이가 관찰되지 않았다.

2. 대상군과 대조군에서 혈장 5-HIAA함량 비교(표 1)

혼합형(combined type)은 평균치 19.00ng/ml(N=16, SD 12.89, 범위 3~45ng/ml), 주의력결핍형은 12.92 ng/ml(N=10, SD 7.60, 범위 4~28ng/ml), 과잉운동·충동형은 17.90ng/ml(N=20, SD 9.82, 범위 4~37 ng/ml)이었으며 대조군의 평균치는 22.33ng/ml(N=18, SD 6.77, 범위 10~32ng/ml)이었다. 분산분석 결과 의미있는 차이가 관찰되지 않았다(F=2.08, df 3, 60, $p>0.05$).

3. ADHD전체군과 대조군간의 5-HT 및 5-HIAA함량비교 (표 2)

ADHD전체군의 5-HT함량의 평균치는 21.74ng/ml (N=46, SD 12.36, 범위 4~75ng/ml)이었으며, 대조군의 평균치는 31.

Table 2. 5-HT and 5-HIAA levels in ADHD and con-trol group

	ADHD group			Control group		
	Mean	SD	N	Mean	SD	N
5-HT	21.74*	12.36	46	31.83	9.75	18
5-HIAA	17.20	10.64	46	22.33	6.78	18

Note : 5-HT : 5-hydroxytrptamine
5-HIAA : 5-hydroxyindoleacetic acid
ADHD : Attention deficit hyperactivity disorder
T-test for 5-HT : T=3.10, df 62, $p<0.05$
T-test for 5-HIAA : T=1.90, df 62, $p>0.05$
* : $p<0.05$ compared to control group

83ng/ml(N=18, SD 9.75, 범위 13~ 53ng/ml)이었다. T-검증 결과 의미있는 차이가 관찰되었다(T=3.10, df 62, $p<0.05$).

ADHD전체군의 5-HIAA함량의 평균치는 17.20ng/ml (N=46, SD 10.64, 범위 3~45ng/ml)이었으며, 대조군의 평균치는 22.33ng/ml(N=18, SD 6.78, 범위 10~32ng/ml)이었다. T-검증 결과 의미있는 차이가 관찰되지 않았다(T=1.90, df 62, $p>0.05$).

4. ADHD군에서 TOVA소견과 5-HT 및 5-HIAA 함량간의 상관성(표 3)

1) 누락(Omission)

5-HT와 누락간의 상관성은 Pearson 상관계수 0.10 ($p>0.05$)이었으며, 5-HIAA는 0.21($p>0.05$)로서 모두 의미 있는 상관성은 관찰되지 않았다.

2) 오경보(Commission)

5-HT와 오경보간의 상관성은 Pearson 상관계수 0.23($p<0.05$)로 의미 있는 상관성을 보여주었으나, 5-HIAA는 0.15($p>0.05$)로서 의미 있는 상관성은 관찰되지 않았다.

3) 반응시간(Reaction time)

5-HT와 반응시간간의 상관성은 Pearson 상관계수 0.01($p>0.05$)로 의미있는 상관성이 없었으며, 5-HIAA도 0.09($p>0.05$)로서 의미 있는 상관성은 관찰되지 않았다.

4) 주의력의 비일관성(Variability in attention)

5-HT와 주의력의 비일관성간의 상관성은 Pearson 상관계수 0.11($p>0.05$)로 의미 있는 상관성이 없었으며, 5-HIAA도 0.23($p>0.05$)으로서 의미있는 상관성은 관찰되지 않았다.

5. ADHD군에서 DSM-IV소견과 5-HT 및 5-HIAA함량간의 상관성(표 4)

1) 집중력(Attention)

5-HT와 집중력간의 상관성은 Pearson 상관계수 -0.14로서 음의 상관성을 보였으나 통계적인 의미는 관찰되지 않았으며($p>0.05$), 5-HIAA와의 상관성은 음의 상관성을 보였으나 역시 통계적인 의미는 관찰되지 않았다(Pearson 상관계수 -0.10, $p>0.05$).

Table 3. Correlation between 5-HT and 5-HIAA levels with TOVA findings

	5-HT	5-HIAA	OM	COM	RT	VA
5-HT	1.00					
5-HIAA	-0.10	1.00				
OM	0.10	0.21	1.00			
COM	0.23	0.14	0.41*			
RT	0.01	0.09	0.41*	-0.02	1.00	
VA	0.11	0.22	0.40*	0.44*	0.49*	1.00

Note : 5-HT : 5-hydroxytrptamine
5-HIAA : 5-hydroxyindoleacetic acid
ADHD : Attention deficit hyperactivity disorder
OM : Omission
COM : Commission
RT : Reaction time
VA : Variability in attention
* : $p<0.05$

2) 과잉운동(Hyperactivity)

5-HT와 과잉운동간의 상관성은 Pearson 상관계수 0.07이었으며, 5-HIAA와의 상관성은 Pearson 상관계수 0.25로서 5-HT보다는 다소 높은 상관성을 보여 주었으나 모두 통계적인 의미는 관찰되지 않았다.

3) 충동성(Impulsivity)

5-HT와 충동성간의 상관성은 Pearson 상관계수 0.05로서 양의 상관성을 보였으나 통계적인 의미는 관찰되지 않았으며($p>0.05$), 5-HIAA와의 상관성은 음의 상관성을 보였으나 역시 통계적인 의미는 관찰되지 않았다(Pearson 상관계수 -0.03, $p>0.05$).

4) ADHD전체 점수와의 상관성

5-HT와 ADHD전체점수와의 상관성은 -0.07이었으며, 5-HIAA와의 상관성은 0.09로서 모두 통계적인 의미는 관찰되지 않았다.

5. 대상군과 대조군에서 혈장 5-HT(Serotonin)함량과 연령간의 상관성(표 5)

ADHD군에서 혈장 5-HT함량과 연령간의 상관성은 Pearson 상관계수 -0.20으로서 음의 상관성을 보였으나 통계적인 의미는 관찰되지 않았으며($N=46$, $p>0.05$), 대조군에서의 상관성은 -0.05로서 음의 상관성을 보였으나 역시 통계적인 의미는 관찰되지 않았다($N=18$, $p>0.05$).

6. 대상군과 대조군에서 혈장 5-HIAA함량과 연령간의 상관성(표 6)

ADHD군에서 혈장 5-HIAA함량과 연령간의 상관성

Table 4. Correlation between 5-HT and 5-HIAA levels with DSM-IV findings

	5-HT	5-HIAA	Attention	Hyperactivity	Impulsivity	Total ADHD
5-HT	1.00					
5-HIAA	-0.10	1.00				
Attention	-0.14	-0.10	1.00			
Hyperactivity	0.07	0.25	-0.54*	1.00		
Impulsivity	0.05	-0.03	-0.39*	0.65*	1.00	
Total ADHD	-0.07	0.91	0.37*	0.53*	0.53	1.00

Note : 5-HT : 5-hydroxytrptamine;
5-HIAA : 5-hydroxyindoleacetic acid
ADHD : Attention deficit hyperactivity disorder
* : $p<0.05$

Table 5. Correlation betwen 5-HT and 5-HIAA levels with age in ADHD

	5-HT	5-HIAA	Age
5-HT	1.00		
5-HIAA	- 0.10	1.00	
Age	- 0.20	- 0.17	1.00

Note : 5-HT : 5-hydroxytrptamine
5-HIAA : 5-hydroxyindoleacetic acid
ADHD : Attention deficit hyperactivity disorder
All correlation coefficients are statistically insignicant

Table 6. Correlation betwen 5-HT and 5-HIAA levels with age in control

	5-HT	5-HIAA	Age
5-HT	1.00		
5-HIAA	- 0.11	1.00	
Age	- 0.05	0.04	1.00

Note : 5-HT : 5-hydroxytrptamine
5-HIAA : 5-hydroxyindoleacetic acid
ADHD : Attention deficit hyperactivity disorder
All correlation coefficients are statistically insignicant

은 Pearson 상관계수 - 0.17로서 음의 상관성을 보였으나 통계적인 의미는 관찰되지 않았으며(N=46, p>0.05), 5 - HIAA와의 상관성은 0.04로서 양의 상관성을 보였으나 역시 통계적인 의미는 관찰되지 않았다(N=18, p>0.05).

고 찰

본 연구에서는 주의력결핍 · 과잉운동장애(ADHD)의 생물학적 요인을 규명하기 위하여 serotonin계의 개체발생적인 과정과 정신병리와의 상호관계를 규명하기 위하여 다음과 같은 연구를 시행하였다.

1) 주의력결핍 · 과잉운동장애아와 대조군에 있어서 혈장내의 5 - HT와 5 - HIAA의 함량을 측정하여 상호비교

2) 주의력결핍.과잉운동장애의 아형(혼합형, 주의력결핍형, 과잉운동 - 충동형)에 따라서 5 - HT와 5 - HIAA 함량의 차이가 있는가의 검증

3) 전체적으로 주의력결핍 · 과잉운동장애의 증상의 정도와 serotonin계의 기능이상과의 상호관계가 있는가의 검증

4) Serotonin계의 개체발생적인 과정과 정신병리와의 상호관계 검증

Serotonin계는 과잉운동과 깊은 관계가 있다고 알려져 왔다. 그 근거들로는 첫째, 동물실험의 결과를 보면 serotonin계의 기능이 항진되는 경우(예를 들면 L - tryptophan의 투여 등)나 5 - HT1수용체가 자극되는 경우(예를 들면 m - chlorophenylpiperazine, m - trifluoromethylphenylpiperazine, 또는 MK - 212의 투여)에는 행동이 감소하고 반대로 serotonin계의 기능이 저하되는 경우에는 행동이 증가된다는 보고들이 있다. 이러한 결과를 낳게 하는 뇌의 부위에 대하여는 분명하게 밝혀져 있지는 않다. Serotonin을 측뇌실이나 측좌핵(nucleus accumbens)에 직접 주사하는 경우에 행동이 감소되었다는 보고[27]가 있고 정중봉선핵(median raphe nuclei)에 주사하는 경우에는 행동이 증가되었다는 보고도 있다[28]. 이것은 정중봉선핵이 행동에 대하여 억제하는 기능이 있음을 보여주는 소견이라고 하겠다. 두 번째는 임상연구의 결과이다. 임상연구는 여러 가지의 측면에서 시행된 바 있다. 첫째는 말초에서의 serotonin함량에 대한 연구로서 전혈(whole blood), 혈소판 또는 소변 내에서 serotonin 또는 대사물질(5 - hydroxyindoleacetic acid 이하 5 - HIAA라 표기함)이 측정되었으나 현재로서는 일관된 결과는 없는 상태이다. Coleman 등(1971)[37]은 과잉운동증환아들의 전혈 또는 혈소판의 serotonin함량이 감소되었음을 보고한 바 있다. 그러나 Haslam과 Dalby(1983)[29]는 대조군과 차이가 없었다고 보고하였으며 Irwin 등(1981)[30]은 오히려 증가되었다는 보고를 하여 연구자들간에 그 결과들이 일치되지 못하고 있다. 후향적연구에서 전혈의 낮은 serotonin함량이 약물에 대한 긍정적인 반응과 관계가 있었다는 보고가 있으나[31], 치료후의 결과에 대하여는 연구가 시행되지 않았기 때문에 결론을 내리기는 어렵다. 두 번째는 Tryptophan에 관한 연구로서 현재까지 두편의 연구가 있다. Irwin 등[26]은 혈소판내의 serotonin함량은 증가되어 있었으나 tryptophan의 함량은 감소되어 있었는데 이들의 변화가 임상적인 특성, 질병의 심한 정도 또는 약물에 대한 반응과는 의미있는 상관성은 관찰되지 않았다고 하였다. 또 다른 한편의 논문은 Hoshino(1985)의 보고[32]인데 Irwin의 보고와는 달리 혈중 tryptophan의 함량이 대조군에 비하여 증가되어 있었다고 보고한 바 있는데 대상군의 숫자가 10명으로 결론을 내리기는 어렵다. 세번째는 중추에서의 serotonin계에 대한 연구들이다. Shetty와 Chase(1976)[33]는 ADHD환아의 뇌척수액내에서 5 - HIAA의 함량을

측정하여 대조군과 비교한 바 있는데 의미있는 차이가 없었다고 하였다. Shaywitz 등(1977)[34]도 ADHD환아의 뇌척수액내의 5-HIAA를 측정하였는데 역시 대조군과 비교하여 의미있는 차이가 없었다고 보고한 바 있다. Reimherr 등(1984)[35]은 성인기의 ADHD환자들을 대상으로 뇌척수액내의 5-HIAA의 함량을 측정하였는데 역시 대조군과 비교하여 의미있는 차이가 없었다고 하였다. 그러나 Kruesi 등(1990)[36]은 21명의 ADHD 환아들에 대한 연구에서 뇌척수액내의 5-HIAA함량이 대조군에 비하여 의미있게 감소되어 있었으며 이 소견은 공격성(aggression)과 의미있는 부적관계(negative correlation)을 보였으나 과잉운동(hyperactivity)과는 의미있는 상관성은 없었다는 보고를 한 바 있다. 이러한 소견은 5-HIAA가 과잉운동보다는 공격성과 더 밀접한 관계가 있다는 것을 시사하는 소견이다. 네 번째는 약물투여와 serotonin계와의 관계이다. ADHD의 치료에 중추신경흥분제(CNS stimulants)가 가장 흔히 사용되는데 이러한 약물들이 모두 신경전달물질계(dopamine, norepinephrine 또는 serotonin)의 활성도에 영향을 미친다. Pyridoxine(vitamin B6)은 5-hydroxytryptophan에서 5-HT로 이행시키는 과정에서 작용하는 5-hydroxytryptophan decarboxylase의 조효소(coenzyme)로 작용하기 때문에 pyridoxine이 투여되는 경우에 5-HT의 합성이 촉진된다. Coleman(1971)[37]은 ADHD환아들에게 pyridoxine을 투여하여 증상의 호전이 왔음을 보고한 바 있는데 특히 혈중 serotonin 함량이 감소되어 있는 ADHD환아들에게서 더 효과가 뚜렷하다는 보고를 한 바 있다. 그러나 Haslam과 Dalby (1983)[29]는 pyridoxine의 투여가 임상적인 증상에 전혀 영향을 미치지 못하였다는 보고를 하여 그 결과가 일치되지 않고 있다. Serotonin의 전구물질인 tryptophan을 ADHD환아들에게 투여한 연구도 있다. Nezmar 등(1986)[38]은 tryptophan을 투여하여 과잉운동증상(hyperactivity)을 호전시켰는데 이것은 amphetamine의 효과와 유사한 효과를 얻을 수 있었다고 하였다. Clomipramine이나 desipramine은 강력한 5-HT 재흡수 차단제로 알려져 있는데 이들 역시 ADHD에 대하여 효과가 있다는 보고[39]도 있다. Barrickman 등 (1991)[40]은 fluoxetine(역시 5-HT 재흡수 차단제이다)을 ADHD환아들에게 투여하여 효과가 있었다는 보고를 한 바 있다. Fluoxetine의 ADHD에 대한 효과는 항우울작용과는 독립적인 작용인 것으로 생각된다. 왜냐하면 항우울작용은 투여 후 3~4주일이 경과되어야 나타나지만 과잉운동 또는 충동적인 행동에 대한 효과는 투여 후 1주일이 경과되면 나타나기 때문이다. 이상의 약물 투여에 대한 반응을 보면 ADHD의 생화학적인 원인 중의 하나로 serotonin계의 이상과 관련이 있을 가능성이 있음을 시사할 수 있다.

Serotonin계는 충동적인 행동 또는 공격적인 행동과도 밀접한 관계가 있다는 보고들이 있어왔다. 첫째는 기초연구로서 동물실험들이다. 전체적으로 serotonin의 합성이 억제되거나 신경원이 파괴되는 경우에는 쥐나 고양이에 대한 실험에서 공격성이 증가되며 반대로 serotonin계의 기능이 항진되는 경우에는 공격성이 감소된다는 보고들이다. Serotonin계 수용체의 아형에 따른 연구들도 있다. 예를 들면 5-HT1a 수용체에 강화제로 작용하는 약물들(예를 들면 8-OH-DPAT, 또는 5-Me-ODMT) 또는 부분적인 강화제(partial agonists, 예를 들면 buspirone 또는 ipsapirone)도 투여되면 공격적인 행동의 감소가 초래된다[41)42)43)]. 그러나 5-HT2에 대한 길항제(예를 들면 ketanserin 또는 ritanserin 등)를 투여하면 공격성에 대하여 특별한 영향을 미치지 못하였다는 보고도 있고[42)44)], 5-HT3의 길항제(예를 들면 MDL72222 또는 odanserin 등)가 투여된 경우에도 공격성에 특별한 영향이 없었다는 보고[45)]도 있다. 이러한 연구보고들은 serotonin이 공격성과 관계가 있으나 수용체의 아형에 따라서 다른 반응을 나타낼 가능성이 있음을 보여주는 소견이라 하겠다. 두 번째는 임상연구로서 주로 성인들에 대하여 시행되었다. 충동적인 난폭한 행동이 있는 경우 뇌척수액내의 5-HIAA함량이 감소되어 있었다는 보고[46)47)], 반사회적 인격장애가 있는 경우 뇌척수액내의 5-HIAA 함량이 감소되어 있었다는 보고[41)]들이 있다. 자살기도의 병력이 있는 경우에 뇌척수액내의 5-HIAA함량이 감소되어 있었다는 보고도 있다. 이러한 소견은 자살기도를 한 환자가 우울증이 동반되어 있는 경우나[48)], 동반되어 있지 않은 경우[49)]나 모두 관찰되는 소견으로 우울증과는 독립적인 소견일 가능성이 있다. 또한 뇌척수액 내의 5-HIAA 함량으로 자살위험성을 예측할 수 있다는 후향적 연구보고도 있고[50)], 전향적인 연구도 있다[51)]. 공격적인 행동(aggressive behavior) 또는 충동적인 행동(impulsive behavior)과 serotonin계의 기능과의 상호

관계에 관한 연구보고도 있다. Brown 등(1989)[52]은 간헐적으로 공격적인 행동을 보이는 남자환자들을 대상으로 혈소판의 serotonin 섭취율을 측정한 바 있는데 대조군에 비하여 섭취율이 감소되어 있었으며 섭취율의 감소는 충동성과 의미있는 상관성이 있었다고 보고하였다. 성인기에 뇌척수액내의 5-HIAA함량이 낮은 경우에 소아기에 공격적인 행동이 많았다는 후향적인 연구도 있고[49], 소아나 청소년기를 직접적으로 대상으로 한 연구도 일부 있다. Kruesi 등(1990)[53]은 파탄적 행동장애(disruptive behavior disorders 이에는 ADHD, 행동장애 그리고 반항장애가 포함된다)아동들을 대상으로 serotonin, dopamine 그리고 norepinephrine계의 기능과의 관계를 연구한 바 있다. 이들은 serotonin계의 기능이 행동장애 아동들에게서 저하되어 있었다는 보고를 하였다. 또한 공격성의 정도와 serotonin계의 기능저하가 의미있는 상관관계를 보여 주었으나 dopamine 또는 norepinephrine계의 기능과 공격성과는 무관하였다고 하였다. 이러한 결과는 serotonin계의 기능과 공격성이 밀접한 관계가 있음을 보여주는 소견이라고 할 수 있다. 이러한 연구들 외에도 약물작용과 공격성 그리고 serotonin 계의 기능과의 상호관계에 관한 연구도 있다. Manji등(1991)[54]은 행동장애 아동들을 대상으로 lithium을 투여하여 효과가 있었다는 보고를 한 바 있다. Lithium은 serotonin의 기능을 항진시키는 작용을 하는데 lithium이 행동장애 아동들에게 있어서 효과가 있었다는 보고는 serotonin계의 기능항진과 관계가 있을 가능성을 시사한다고 할 수 있다. Williams 등(1982)[55]은 propranolol을 공격적인 행동을 보이는 아동들에게 투여하여 공격성을 줄여주었다는 보고를 한 바 있는데 propranolol 역시 serotonin계의 기능을 항진시키는 작용이 있다는 점에서 serotonin계와 공격성이 관련이 있을 가능성을 시사한다고 할 수 있다. Ratey 등(1989)[56]은 발달장애가 있는 아동들을 대상으로 buspirone을 투여하여 공격적인 행동을 감소시켰다는 보고를 한 바 있는데 buspirone이 부분적이나마 5-HT의 기능을 항진시킨다는 점에서 비슷한 잠정적인 결론을 내릴 수가 있다.

또한 Serotonin계에 대한 연구에서 발달학적인 측면이 고려되어야 하는데 이러한 배경은 크게 동물에 있어서의 연구와 인체에 있어서의 연구로 나누어 볼 수 있다. 우선 동물에 있어서의 연구들은 대부분 쥐를 이용하여 연구되었는데, fluorscence histo-chemistry, autoradiography, 또는 enzymology 의 방법을 통하여 이루어졌다[22)57]. 태아기의 13일째(F13)가 되면 신경세포내에 단가아민이 나타나기 시작하며[58], 세포분열은 태아기 12~14일(F12-14)에 완성이 되며, 이후의 과정은 세포의 분화과정을 밟게 되나 태아기의 말기에 이르면 DA은 성인기의 30%, NE은 20%, 5-HT는 50%의 농도를 유지하여 DA 또는 NE에 비하여 5-HT가 다소 빠른 발달의 양상을 보여주고 있다. 전구물질들도 또한 농도의 변화를 보이는데, tyrosine인 경우에는 성인기의 약 200%, tryptophan인 경우에는 약 300% 정도 높은 상태에 있다가, 생후에 성인기의 농도로 감소된다. 이와 병행하여 serotonin의 합성에 필요한 효소의 활성도도 증가되는데, 태아기 13~14일(F13-14)이 되면 tryptophan hydroxylase 가 나타나기 시작하고, 생후 약 28~30일 사이에 성인기의 활성도 수준에 도달된다[59]. 전접합부에서의 재흡수과정(active reuptake process)은 태아기 18일경에 뚜렷해지며, 이후 세포막의 5-HT에 대한 친화력(affinity)는 발달의 과정에서 큰 변화는 없으나 수용체의 숫자가 증가되기 때문에 전접합부로의 재섭취과정이 성인기에 이르기까지 점차 증가되어 약 100배정도까지 증가되는 결향을 보인다[60]. 5-HT의 대사효소인 monoamine oxidase(MAO)는 태아기 13~14일경에 발견되기 시작하여[61], 점차 활성도가 증가되어 생후 약 20일이 경과되면 성인기의 수준에 도달된다(Baker 등, 1974)[62]. 출생후에는 세포의 크기가 커지면서 5-HT는 cell body로 부터 nerve terminal로 이동이 되면서 innervate 할 준비태세를 갖추게 되어, 생후 약 40일경에 성인의 농도에 도달된다[57)63]. 이상의 동물실험의 5-HT에 대한 개체발생적인 연구결과를 보면, 일정한 발달과정이 있음을 알 수 있으며, 이에 5-HT, 또는 5-HIAA의 농도를 개체발생적인 과정에서 연구하여야 할 필요성이 있다. 두번째로는 인체에 있어서의 연구들이다. 인체에 있어서의 연구들에 있어서 5-HT의 전구물질인 tryptophan의 함량의 연령에 따를 변화에 대하여는 체계적으로 연구된 바는 없다. 그러나, Anderson과 Hoder(1985)[23]은 30개월 이내의 소아에서 뇌척수액의 tryptophan의 농도의 평균치가 1250 ng/ml 이었음이 보고된 바 있으며, Boetz 등은(1985)[24] 17~56세에서 349ng/ml, 40~68세 사이에서 254ng/ml라고 보고하여 간접적인 비교이긴 하나 연령이 증가됨에 따라 tryptophan의 함량이 감소될 가능성이 시사된

바있다. 5-HT의 혈중 농도에 대한 연구에 있어서는 소아에서 청소년기에 이르는 과정에서 5-HT의 함량이 감소되었음이 보고된 바[25] 있으나, 뇌척수액에서의 연구는 비교적 일정한 농도가 유지된다는 보고도 있어[64] 상반된 결과를 보여주고 있다. 부검소견에 의한 연구에 있어서는 뇌내의 5-HT의 함량이 연령과 의미있는 상관관계를 보여주지 못하였다는 보고도 있다[65]. 5-HIAA의 농도에 대한 연구에 있어서도, Leckman등(1980)[64]은 뇌척수액에서의 함량이 일생동안 일정한 농도가 유지되어 연령에 따른 의미있는 변화는 관찰되지 않았다고 보고하였으나, 다른 대부분의 연구가들은[66-70] 연령이 증가되면서 뇌척수액내의 5-HIAA함량이 감소됨을 보고하고 있으며, 성인에 있어서의 연구들도[71][72] 소아연령에서의 농도보다는 낮은 농도를 보고하고 있기 때문에 5-HIAA의 농도가 연령에 따라서 감소될 가능성이 있음을 간접적으로 보여주고 있다고 하겠다. 또한 부검소견에 있어서도 5-HT의 함량은 연령에 따른 의미있는 변화는 발견되지 않았으나 5-HIAA의 함량은 의미있는 감소를 보여주었다는 보고들도[65][73] 이를 지지해준다고 볼 수 있다. 이상의 연구결과들을 보면, 5-HT에 대한 개체발생적인 연구들은 연구자에 따라서 다소간의 차이는 있으나, 전구물질의 연령에 따른 농도의 변화, 5-HIAA의 농도의 변화, 또는 MAO의 활성도는 연령이 증가됨에 따라 감소되는 경향이 있다고 추정할 수 있다.

이상의 동물 또는 인체에 대한 연구들을 보면 연구자에 따라 다소 차이가 있기는 하나 serotonin계의 개체발생적인 과정이 있음을 알 수 있으며 본 연구의 대상군이 현재 발달을 지속하고 있는 점을 고려하면 serotonin계의 개체발생적인 측면에서 정신병리를 이해하여야 할 필요성이 있다.

본 연구의 결과를 보면 첫째 대상군과 대조군에서 혈장 5-HT(serotonin) 함량비교에 있어서는 혼합형(combined type)은 평균치 17.81ng/ml(N=16, SD 5.13, 범위 10~28ng/ml), 주의력결핍형은 22.00ng/ml(N=10, SD 21.52, 범위 4~75ng/ml), 과잉운동·충동형은 24.75ng/ml(N=20, SD 9.96, 범위 14~53ng/ml)이었으며 대조군의 평균치는 31.83 ng/ml(N=18, SD 5.76, 범위 9~28ng/ml)이었다. 분산분석 결과 의미있는 차이가 관찰되었으며($F=4.33$, df 3, 60, $p<0.05$), Scheffe 씨법을 이용한 사후검증에서는 혼합형과 대조군간에는 의미있는 차이가 관찰되었으나(평균치의 차이, 14.02ng/ml, $p<0.05$) 나머지 군간에는 의미있는 차이가 관찰되지 않았다. 두 번째, 대상군과 대조군에서 혈장 5-HIAA 함량 비교에 있어서는 혼합형(combined type)은 평균치 19.00ng/ml(N=16, SD 12.89, 범위 3~45ng/ml), 주의력결핍형은 12.92ng/ml(N=10, SD 7.60, 범위 4~28ng/ml), 과잉운동·충동형은 17.90ng/ml(N=20, SD 9.82, 범위 4~37ng/ml)이었으며 대조군의 평균치는 22.33ng/ml(N=18, SD 6.77, 범위 10~32ng/ml)이었다. 분산분석 결과 의미있는 차이가 관찰되지 않았다($F=2.08$, df 3, 60, $p>0.05$). 셋째 ADHD전체군과 대조군간의 5-HT 및 5-HIAA함량비교에 있어서는 ADHD전체군의 5-HT함량의 평균치는 21.74ng/ml(N=46, SD 12.36, 범위 4~75ng/ml)이었으며, 대조군의 평균치는 31.83ng/ml(N=18, SD 9.75, 범위 13~53ng/ml)이었다. T-검증 결과 의미있는 차이가 관찰되었다($T=3.10$, df 62, $p<0.05$). ADHD전체군의 5-HIAA함량의 평균치는 17.20ng/ml(N=46, SD 10.64, 범위 3~45ng/ml)이었으며, 대조군의 평균치는 22.33 ng/ml(N=18, SD 6.78, 범위 10~32ng/ml)이었다. T-검증 결과 의미있는 차이가 관찰되지 않았다($T=1.90$, df 62, $p>0.05$). 넷째 ADHD군에서 TOVA소견과 5-HT 및 5-HIAA 함량간의 상관성에 있어서는 5-HT와 누락간의 상관성은 Pearson 상관계수 0.10($p>0.05$)이었으며, 5-HIAA는 0.21($p>0.05$)로서 모두 의미있는 상관성은 관찰되지 않았다. 5-HT와 오경보간의 상관성은 Pearson 상관계수 0.23($p>0.05$), 5-HIAA는 0.15($p>0.05$)로서 모두 의미있는 상관성은 관찰되지 않았다. 5-HT와 반응시간간의 상관성은 Pearson 상관계수 0.01($p>0.05$)로 의미있는 상관성이 없었으며, 5-HIAA도 0.09($p>0.05$)로서 의미있는 상관성은 관찰되지 않았다. 5-HT와 주의력의 비일관성간의 상관성은 Pearson 상관계수 0.11($p>0.05$)로 의미있는 상관성이 없었으며, 5-HIAA도 0.23($p>0.05$)으로서 의미있는 상관성은 관찰되지 않았다. 다섯째는 ADHD군에서 DSM-IV소견과 5-HT 및 5-HIAA함량간의 상관성에 있어서는 5-HT와 집중력간의 상관성은 Pearson 상관계수 -0.14로서 음의 상관성을 보였으나 통계적인 의미는 관찰되지 않았으며($p>0.05$), 5-HIAA와의 상관성은 음의 상관성을 보였으나 역시 통계적인 의미는 관찰되지 않았다(Pearson 상관계수 -0.10, $p>$

0.05). 5-HT와 과잉운동간의 상관성은 Pearson 상관계수 0.07이었으며, 5-HIAA와의 상관성은 Pearson 상관계수 0.25로서 5-HT보다는 다소 높은 상관성을 보여 주었으나 모두 통계적인 의미는 관찰되지 않았다. 5-HT와 충동성간의 상관성은 Pearson 상관계수 0.05로서 양의 상관성을 보였으나 통계적인 의미는 관찰되지 않았으며($p>0.05$), 5-HIAA와의 상관성은 음의 상관성을 보였으나 역시 통계적인 의미는 관찰되지 않았다(Pearson 상관계수 -0.03, $p>0.05$). 5-HT와 ADHD 전체점수와의 상관성은 -0.07이었으며, 5-HIAA와의 상관성은 0.09로서 모두 통계적인 의미는 관찰되지 않았다. 여섯째 ADHD군에서 혈장 5-HT함량과 연령간의 상관성은 Pearson 상관계수 -0.20으로서 음의 상관성을 보였으나 통계적인 의미는 관찰되지 않았으며($N=46$, $p>0.05$), 대조군에서의 상관성은 -0.05로서 음의 상관성을 보였으나 역시 통계적인 의미는 관찰되지 않았다($N=18$, $p>0.05$). 일곱째 ADHD군에서 혈장 5-HIAA함량과 연령간의 상관성은 Pearson 상관계수 -0.17로서 음의 상관성을 보였으나 통계적인 의미는 관찰되지 않았으며($N=46$, $p>0.05$), 5-HIAA와의 상관성은 0.04로서 양의 상관성을 보였으나 역시 통계적인 의미는 관찰되지 않았다($N=18$, $p>0.05$).

ADHD군을 전체로 보았을 때에 대조군에 비하여 혈장내의 5-HT의 함량이 의미있게 낮게 측정된 결과를 보면 ADHD의 생화학적인 원인중의 하나로 serotonin계가 작용할 가능성이 있으며 5-HIAA보다는 5-HT의 농도저하와 더 밀접하게 관계가 있는 듯하다. 이러한 소견은 부분적으로는 과거의 연구자들의 소견[74]과 일치되는 소견으로 5-HT가 행동의 억제에 작용한다는 가설과 부분적으로는 일치되는 소견이라고 하겠다. 5-HIAA인 경우에는 과거의 연구들과는 일치되는 소견을 보여주지 못하였다. 그러나 이러한 소견이 ADHD의 아형과는 직접적인 관계는 없는 듯하다. 단지 혼합형에서만 대조군에 비하여 의미있게 감소되는 경향을 보였으나 주의력결핍형 또는 과잉운동·충동군에서는 의미있는 차이가 관찰되지 않았다. 임상적인 아형과 생화학적 측면에서의 아형은 서로 독립적인 가능성을 시사해주는 소견이라고 하겠다. 그러나 구체적으로 정신병리와의 상관성은 5-HT나 5-HIAA의 함량과 정신병리와의 상관성은 관찰되지 않았다. 이에 대하여는 공격적인 행동 등 다른 정신병리와의 상호관계에 대한 연구가 시행되어야 한다. 과거의 연구에 있어서는 serotonin계의 개체발생적인 과정과 정신병리와의 상호관계적인 측면에서 ADHD의 정신병리를 이해하여야한다는 연구들이 많이 시행되었으나 본 연구의 결과로는 ADHD군과 대조군에 있어서 5-HT의 경우, 연령이 증가함에 따라 5-HT의 함량이 감소되는 경향을 띠었으나 통계적인 의미는 나타나지 않았다. 또한 ADHD군과 대조군 양군간의 차이도 관찰되지 않았다. 5-HIAA의 경우에는 ADHD군에서는 연령과 5-HIAA농도간에 음의 상관성을 보이고, 대조군인 경우 양의 상관성을 보여 이 양군간에 차이가 있을 가능성은 있으나, 통계적인 의미는 관찰되지 않아 현재로서 어떤 의미를 부여하기는 어렵다.

이러한 결과를 바탕으로 향후의 연구에 있어서는 첫째 5-HT의 농도에 따라 ADHD군을 아형으로 나누어 치료에 대한 반응의 차이, 가족력의 차이, 학습능력의 차이, 예후의 차이에 대한 연구가 시행되어야 한다. 두번째 ADHD는 다양한 공존질병(행동장애, 또는 반항장애)을 가질 수가 있는데 공존질병의 유무에 따른 생화학적인 소견의 차이에 대하여도 연구가 시행되어야 한다. 세 번째 좀 더 많은 대상군을 대상으로 하여 연령과의 상호관계를 규명하여야 할 필요성이 제기된다. 마지막으로는 ADHD군과 대조군을 대상으로 하여 뇌척수액내에서의 5-HT 및 5-HIAA함량의 차이, 정신병리와의 상호관계 및 개체발생적인 과정에 대한 연구를 시행함으로써 본 연구의 타당성을 높여줄 수 있으리라 기대된다.

References

1) **American Psychiatric Association**(1994) : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. APA Press
2) **Lilienfeld AM, Pasamanick B, Rogers M**(1995) : Relationship between pregnancy experience and the development of certain neuropsychiatric disorders in childhood. Am J Public Health 45 : 637-643
3) **Milberger S, Biederman J, Farone SV, Tsuang MT**(1997) : Pregnancy, deliveryand infancy complications and attention-deficit hyperactivity disorder : issue of gene-environment interaction. Biol Psychiatry 41 : 65-75
4) **Adams RM, Kocsis JJ, Estes RE**(1974) : Soft neurological signs in learning-disabled children and controls.

Am J Dis Child 128 : 614-618
5) **Smalley SL**(1997) : Behavioral genetics '97 : genetic influences in childhood-onset psychiatric disorders : autism and attention-deficit hyperactivity disroder. Am J Hum Genet 60 : 1276-1282.
6) **Feingold BF**(1975) : Hyperkinesis and learning disabilities linked to artificial food flavors and colors. Am J Nurs 75(5) : 797-803
7) **David OJ, Hoffman SP, Clark J**(1977) : Lead levels in hyperacte children. J Abn Child Psychol 5 : 405-416
8) **Thomson GOB, Raab GM, Hepburn WS, Hunter R, Fulton M, Laxen DPH**(1989) : Blood-lead levels and children's behavior-results from the Edinburgh lead study. J Child Psychol Psychiatry 30 : 515-528
9) **Ulleland C, Wennberg R, Halverson CE**(1970) : The offspring of alcholic mothers. Pediat Res 4 : 474-480
10) **Castellanos FX, Cohen DJ, Rothman SL, Eckburn P**(1994) : Quantitative morphology of the caudate nucleus in ADHD. Am J Psychiatry 151 : 1791-1796
11) **Hynd GW, Hern KL, Novey ES, Eliopulos D**(1993) : Attention-deficit hyperactivity disorder and asymmetry of the caudate nucleus. J Child Neurol 8 : 339-347
12) **Singer HS, Reiss AL, Brown JE, Aylward EH, Shih B, Chee E, Harris EL, Reader MJ, Chase GA, Bryan RN**(1993) : Volumetric MRI changes in basal ganglia of children with Tourette's syndrome. Neurology 43(5) : 950-6
13) **Giedd JN, Castellanos FX, Casey BJ, Rapoport JL** (1994) : Quantitative morphology of the coprpus callosum in attention-deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry 151 : 665-669
14) **Cheslune GJ, Ferguson W, Koon R, Dickey TO** (1986) : Frontal lobe disinhibition in attention deficit disorder. Child Psychiat Human Dev 16 : 221-232
15) **Sieg KG, Gaffney GR, Preston DF, Hellings JA** (1995) : SPECT brain imaging abnormalities in ADHD. Clin Nucl Med 20 : 55-60
16) **Pliszka SR, McCracken JT, Mass JW**(1996) : Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder : current perspectives. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 35 : 264-272
17) **Waldman ID, Rowe DC, Kozel ST, Sanders ML** (1998) : Association and linkage of the dopamine tramsporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder in children : heterogeneity owing to diagnostic subtype and severity. Am J Hum Genet 63 : 1767-1776.
18) **Pick LH, Haleprin JM, Javors MA, Newcorn JH** (1999) : A longitudinal study of neurobiological mechanisms in boys with ADHD : preliminary findings. Biol Psychiatry 45 : 371-373
19) **Lucki I, Harvey JA**(1989) : Increased sensitivity to d-and 1-amphetamine action after midbrain lesions as measured by locomotor activity. Neuropharmacol 18 : 243-249
20) **Mohammed AK, Magnusson O, Maehlen J, Fonnum F, Norrby E, Schultzberg M, Kristensson K**(1990) : Behavioural deficits and serotonin depletion in adult rats after transient infant nasal viral infection. Neuroscience 35 : 355-363
21) **Cook EH, Stein MA, Ellison T, Unis AS, Leventhal BL**(1995) : Attention deficit hyperactivity disorder and whole blood serotonin levels : effects of comorbidity. Psychiat Res 57 : 13-20
22) **Mabry PD, Campbell BA**(1977) : Developmental Psychopharmacology, in Iverson L, Iverson SD, Snyder SH(eds) : Handbook of Psychopharmacology, Vol 7. New York, Plenum Press, pp53-68
23) **Anderson GM, Hoder EL**(1985) : Neurotransmitter precusors and metabolites in CSF of human neonates. Dev Med Child Neurol 27 : 207-214
24) **Boetz MI, Young SN, Bachevalier J, Gauthier S** (1982) : Effects of folic acid vitamin B12 deficiencies on 5-HIAA in human cerebrospinal fluid. Ann Neurol 12 : 479-484
25) **Young JG, Kyprie RM, Ross NT, Cohen DJ**(1980) : Serum DBH activity : Clinical applications in child psychiatry. J Autism Dev Disord 10 : 1-14
26) 조수철(1989) : "예일소아행동평가척도"의 한국형 개발과 주의력결핍.과잉운동장애의 발달학적 특성에 관한 연구. 정신의학 14 : 283-298
27) **Warbritton JD, Stewart RM, Baldessarini RJ**(1978) : Decreased locomotor activity and attenuation of amphetamine hyperactivity with intraventricular infusion of serotonin in the rat. Brain Res 143 : 373-382
28) **Hillegaart V, Ahlenius S, Larsson K**(1989) : Effects of local application of 5-HT into the median and dorsal raphe nuclei on male sexual and motor behavior. Behav Brain Res 33 : 279-286
29) **Haslam RH, Dalby JT**(1983) : Blood serotonin levels in the attention-deficit disorder. N Engl J Med 309 : 1328-1329
30) **Irwin M, Belendiuk K, McCloskey K, Freedman DX** (1981) : Tryptophan metabolism in children with attentional deficit disorder. Am J Psychiatry 138 :

1082-1085
31) **Saul RC, Ashby CD**(1986) : Measurement of whole bolld serotonin as a guide in prescribing psychostimulant medication for children with attentional deficits. Clin Neuropharmacol 9 : 189-195
32) **Hoshino Y, Ohno Y, Yamamoto T, Kaneko M, Kumashiro H**(1985) : Plasma free tryptophan concetration in children with attention deficit disorder. Folia Psychiatr Neurol Jpn 39 : 531-535
33) **Shetty T, Chase TN**(1976) : Central monoamines and hyperkinesis of childhood. Neurology 26 : 1000-1002
34) **Shaywitz BA, Cohen DJ, Bowers MB**(1977) : CSF monoamine metabolites in children with minimal brain dysfunction : evidence for alteration of brain dopamine : A preliminary report. J Pediatr 90 : 67-71
35) **Reimherr FW, Wender PH, Ebert MH, Wood DR** (1984) : Cerebrospinal fluid homovanilic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid in adults with attention-deficit disorder, resdual type. Psychiatry Res 11 : 71-78
36) **Krusei MJ, Rapoport JL, Hamburger S, Potter WZ, Brown JL**(1990) : CSF monoamine metabolites, aggression, and impulsivity in disruptive behavior disorders of children and adolescents. Arch Gen Psychiatry 47 : 419-426
37) **Coleman M**(1971) : Serotonin cocentrations in whole blood of hyperacitive children. J Pediatr 78 : 985-990
38) **Nemzer ED, Arnold LE, Votolato NA, McConnell H** (1986) : Amino acid supplementation as therapy for attention deficit disorder. J Am Acad Child Psychiatry 25(4) : 509-513
39) **Garfinkel BD, Wender PH, Sloman L, O'Neill L**(1983) : Tricyclic antidepressants and methylphenidate treatment of attention defciit disorder in children. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 4 : 343-348
40) **Barrickman L, Noyes R, Kuperman S, Schumacher E, Verda M**(1983) : Treatment of ADHD with fluoxetine : A preliminary trial. J Am Acad Child Adolesc Psyciatry 30 : 762-767, 1991
41) **Molina V, Ciesielski L, Gobaille S, Isel F, Mandel P** (1987) : Inhibition of mouse killing behavior by serotonin-mimetic drugs : Effects of partial alterations of serotonin neurotransmission. Pharmacol Biochem Behav 27 : 123-131
42) **Olivier B, Mos J, van der Heyden J, Hartog J**(1989) : Serotonergic modulations of soical interactions in isolated male mice. Psychopharmacology 97 : 154-156
43) **Ratey JJ, Sovner R, Mikkelsen E, Chmielinski HE** (1989) : Buspirone therapy for maladaptive behavior and anxiety in developmentally disabled persons. J Clin Psychiatry 50(10) : 382-384
44) **Haney M, Miczek KA**(1989) : d-Amphetamine, MDMA, and PCP effects on aggressive and conditioned behavior : 5-HT and dopamine antagonsts. Soc Neurosci Abs 15 : 635
45) **Mos J, Van der Heyden JAM, Olivier B**(1989) : Behavioural effects of 5-HT3 antagonists in animal models for aggression, anxiety and psychosis. In : Behavioural Pharmacology of 5-HT. Edited by Bevan P, Cools A, Archer T. Hillsdale NJ, Lawrence Erlbaum Associates, pp389-396
46) **Lindberg L, Tuck JR, Asberg M, Scalia-Tomba G-P, Bertilsson L**(1985) : Homicide, suicide and CSF-5-HIAA. Acta Psychiatr Scand 71 : 230-236
47) **Linnoila M, Virkunnen M, Scheinin M, Nuutila A, Rimon R, Goodwin FK**(1983) : Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentration differentiates impulsive from non-impulsive violent behavior. Life Sci 33 : 2609-2614
48) **Asberg M, Schalling D, traskman-Bendz L, Wagner A**(1987) : Psychobiology of suicide, impulsivity, and related phenomena. In : Psychopharmacology : The Third Generation of Progress. Edited by Meltzer HY. New York, Raven Press, pp655-688
49) **Brown GL, Kline WJ, Goyer PF, Minichiello MD, Kruesi MJP, Goodwin FK**(1986) : Relationship of childhood characteristics to cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid in aggressive adults. In : Biological Psychiatry 1985. Edited by Shagass C, Josiassen RC, Bridger WH, Weiss KJ, Stoff D, Simpson GM. New York, Elsevier, pp177-179
50) **van Praag HM**(1983) : CSF 5-HIAA and suicide in non-depressed schizophrenics. Lancet 2 : 977-978
51) **Roy A, Agren H, Pickar D, Linnoila M, Doran A, Cutler N, Paul SM**(1986) : Reduced CSF concentrations of homovanilic acid and homovanillic acid to 5-hydroxyindoleacetic acid ratios in depressed patients : Relationship to suicidal behaviro and dexamethasone non-suppression. Am J Psychiatry 143 : 1539-1545
52) **Brown GL, Linnoila MI**(1990) : CSF serotonin metabolite(5-HIAA) studies in depression, impulsivity, and violence. J Clin Psychiatry 51(Suppl) : 31-41
53) **Kruesi MJ, Hibbs ED, Zahn TP, Keysor CS, Hamburger SD, Bartko JJ, Rapoport JL**(1992) : A 2-year prospective follow-up study of children and adoles-

cents with disruptive behavior disorders. Prediction by cerebrospinal fluid 5-hydroxyin-doleacetic acid, homovanillic acid, and autonomic measures. Arch Gen Psychiatry 49 : 429-435

54) **Manji HK, Hsiao JK, Risby Ed, Oliver J, Rudorfer MV, Rotter WZ**(1991) : The mechanisms of action of lithium. I. Effects on serotonergic and noradrenergic systems in normal subjects. Arch Gen Psychiatry 48 : 505-512

55) **Williams DT, Mehl R, Yudofsky S, Adams D, Roseman B**(1982) : The effect of propranolol on uncontrolled rage outbursts in children and adolescents with organic brain dysfunction. J Am Acad Child Psychiatry 21 : 129-135

56) **Ratey J, Bemporad J, Sovner R**(1989) : Buspirone therapy for maladptive behavior and anxiety in developmentally disabled children. J Clin Psychiatry 50 : 383-384

57) **Coyle JT, Henry D**(1973) : Catecholamine in fetal and newborn rat brain. J Neurochem 21 : 61-67

58) **Lauder JM, Bloom FE**(1974) : Ontogeny of neurons in the locus ceruleus, raphe nuclei and substantia nigra of the rat. J Comp Neurol 155 : 469-482

59) **Deguchi T, Barchas J**(1972) : Regional distribution and developmental changes of tryptophan hydroxylase activity in rat brain. J Neurochem 19 : 927-929

60) **Coyle JT, Axelrod J**(1971) : Development of the uptake and storage of NE in the rat brain. J Neurochem 19 : 2061-2075

61) **Shimizu N, Morikawa N**(1959) : Histochemical study of monoamine oxidase in the developing rat brain. Nature 184 : 650-651

62) **Baker PC, Smith MD**(1974) : The maturation of monoamine oxidase and 5-HIAA in regions of mouse brain. Brain Res 65 : 255-264

63) **Agrawal HC, Glisson SN**(1966) : Changes in monoamines of rat brain during postnatal ontogeny. Biochem Biophysic Acta 130 : 511-513

64) **Leckman JF, Cohen DJ, Shaywitz BA, Bowers MB** (1980) : CSF monoamine metabolites in child and adult psychiatric patients. Arch Gen Psychiatry 37 : 677-681

65) **Robinson DS**(1975) : Changes in monoamine oxidase and monoamine in human developing and aging. Fed Proc 34 : 103-107

66) **Rogers KJ, Dubowitz V**(1970) : 5-HIAA in hydrocephalus. Dev Med Child Neurol 12 : 461-466

67) **Anderson GM, Roos BE**(1969) : 5-HIAA in the CSF of hydrocephalic children. Acta Pediatr Scand 58 : 601-608

68) **Seifert WE, Butler IJ**(1980) : Age effect on dopamine and serotonin metabolite levels in CSF. Ann Neurol 8 : 38-42

69) **Langlais PJ, Walsh FX, Bird ED, Levy HL**(1985) : Cerebrospinal fluid neurotransmitter metabolites in neurologically normal infants and children. Pediatrics 75 : 580-586

70) **Riddle MA, Anderson GM**(1986) : CSF monoamine metabolites levels in children treated for leukemia : Age and sex effects and individual variability. Biol Psychiat 21 : 69-83

71) **Traskman L, Asberg M**(1981) : Monoamine metabolits in CSF and suicidal behavior. Arch Gen Psychiat 38 : 631-636

72) **Gerner RH, Fairbanks L, Anderson GM**(1984) : CSF parameters in depressed, manic and schizophrenic patients compared to normal controls. Am J Psychiatry 14 : 1533-1540

73) **Grote SS, Moses G**(1974) : A study of selected catecholamine metabolizing enzymes : A comparison of depressive suicides and alcholic suicides with controls. J Neurochem 23 : 701-702

74) **Halpern SD, Andrews TJ, Purves D**(1999) : Interindividual variation in human visual performance. J Cogn Neurosci 11(5) : 521-534

ABSTRACT Korean J Child & Adol Psychiatr 12 : 165~178, 2001

STUDY ON THE RELATIONSHIP BETWEEN THE ONTOGENY PROCESSES AND PSYCHOPATHOLOGY IN ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER

Soo Churl Cho, M.D., Yeoung Jung, M.D., Ph.D., Sung Woong Shin, M.D., Joon Won Whang, M.D., Min Sup Shin, Ph.D.

Department of Psychiatry (Division of Child and Adolescent Psychiatry), College of Medicine, Seoul National University, Seoul

In order to elucidate the biological etiology and the relationship between the ontogenesis of serotonin system and psychopathology in ADHD, plasma serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) and 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) were measured and the correlation between the plasma levels of 5-HT and 5-HIAA and age were evaluated in 46 ADHD patients and 18 control subjects. The ADHD patients were composed of 16 combined type, 10 inattentive type, and 20 hyperactive-impulsive type and the control subjects were communication disorders.

The results are summarized as follows :

1) There was significant difference in plasma 5-HT levels among combined, inattentive and hyperactive-impulsive and control subjects (ANOVA $F=4.33$, df 3, 60, $p<0.05$), and post-hoc test using Scheffe method showed significant difference between the combined type and control group. But, post-hoc tests showed no significant differences between combined and inattentive, combined and hyperactive-impulsive, hyperactive-impulsive and inattentive, hyperactive-impulsive and control and inattentive and control groups.

2) There was no significant differences in plasma 5-HIAA levels among the combined, hyperactive-impulsive, inattentive and control groups (ANOVA $F=2.08$, df 3, 60, $p>0.05$).

3) Significant difference in 5-HT level was found between the whole ADHD group (N=46) and the control group (N=18) ($T=3.10$, df 62, $p<0.05$). But no significant difference in 5-HIAA level was found between the whole ADHD group and the control group ($T=1.90$, df 62, $p>0.05$).

4) Plasma 5-HT and 5-HIAA levels showed no significant correlation with TOVA findings (5-HT : omission pearson correlation 0.10, commision 0.23, reaction time 0.01, variability in attention 0.11, all $p>0.05$, 5-HIAA : omission 0.21, commision 0.15, reaction time 0.09, variability in attention 0.15, all $p>0.05$).

5) Plasma 5-HT and 5-HIAA levels showed no significant correlation with attention, hyperactivity and impulsivity based on DSM-IV criteria.

6) Plasma 5-HT and 5-HIAA levels showed no significant correlation with age both in ADHD and control group.

These findings show that decreased plasma 5-HT level may play a role in the genesis of ADHD, but this finding has no significant correlation with the psychopathology of ADHD. And we could not find any significant differences in ontogenetic processes in 5-HT.

Future studies should be focused on the drug effects, family history and prognosis based on the biochemical subtypes (high and low 5-HT group).

KEY WORDS : ADHD · Serotonin · 5-HIAA · Psychopathology.