

BDNF가 ADHD의 병인과 치료에 미치는 영향

제주대학교병원 정신건강의학과,¹ 제주의료원 정신건강의학과,² 제주대학교 의과대학 정신건강의학교실³
강나리^{1*} · 송재민^{2*} · 곽영숙^{1,3}

Association between the Brain-Derived Neurotrophic Factor and Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Na Ri Kang, MD,^{1*} Jae Min Song, MD,^{2*} Young-Sook Kwack, MD^{1,3}

¹Department of Psychiatry, Jeju National University Hospital, Jeju, Korea

²Department of Psychiatry, Jeju Medical Center, Jeju, Korea

³Department of Psychiatry, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a common childhood psychiatric disorder. Recently, it has been suggested that brain-derived neurotrophic factor (BDNF) may play a role in the pathogenesis of ADHD. Our aim of this review is to understand the physiological functions of BDNF and its potential relationship with ADHD and therapeutic approaches of ADHD. Searches were conducted in Pubmed and Research Information Service System (RISS). In this review, we summarized important literatures for the physiological functions of BDNF in neurodevelopment, change of serum BDNF level in ADHD, association of BDNF polymorphism and ADHD and potential association of treatment of ADHD with serum BDNF level. Further studies are required to more clearly understand the source and the role of BDNF in ADHD and to develop BDNF based-ADHD treatment.

Key Words Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) · Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).

Received: March 21, 2018 / Revised: April 9, 2018 / Accepted: May 8, 2018

Address for correspondence: Young Sook Kwack, MD

Department of Psychiatry, Jeju National University School of Medicine, 15 Aran 13-gil, Jeju 63241, Korea

Tel: +82-64-717-1850, Fax: +82-64-717-1849, E-mail: yskcopy@jejunu.ac.kr

*Na Ri Kang and Jae Min Song contributed equally to this work.

서론

주의력결핍과잉행동장애(attention deficit hyperactivity disorder, 이하 ADHD)는 소아기에서 가장 흔한 정신과적인 장애이며 전 세계적 유병률은 약 5%로 알려져 있다.¹⁾ ADHD는 소아기에 시작하는 신경발달장애로 부주의, 과잉행동과 충동성 등의 주요 증상을 보이며, 사회 적응의 문제, 또래관계의 어려움, 학업 문제, 행동 문제 등 발달 중 여러 가지 부정적인 결과를 겪으며, 성인기까지 지속될 경우 도박, 약물남용, 대인관계 문제, 교통사고 등의 심각한 문제들과 연관될 수 있어 그 치료의 중요성이 대두되고 있다.²⁾ ADHD의 병인에 대하여는 많은 부분이 아직 밝혀지지 않은 상태로 최근까지의 연구를 종합해 볼 때, 단일 원인에 의한 것이라기 보다는

여러 가지 유전, 신경화학, 환경적 및 심리사회적 위험인자들의 상호작용에 의하여 발생한다는 다요인 이론이 지배적이다.

신경생물학적인 관점에서는 ADHD의 발병에 있어 노르에피네프린(norepinephrine), 도파민(dopamine) 등의 신경전달물질 체계의 장애로 인하여 실행 기능의 이상을 초래하는 것이 ADHD의 발병과 관련이 있을 것이라는 카테콜아민(catecholamine) 가설이 제시되어 왔다.³⁾ 그러나 ADHD의 주요 병인론으로 제시된 카테콜아민 가설만으로는 ADHD의 병태생리를 설명하기에는 한계가 있어 새로운 관점이 제시되기 시작하였다.⁴⁾ ADHD가 신경발달질환(neurodevelopmental disorder)인 것을 고려할 때, 뉴런의 발달, 생존, 기능 유지에 관여하며 중추신경계의 신경가소성(neuroplasticity)에 관여할 것으로 알려진 신경성장인자들(neurotrophic factors)이 ADHD

의 유전적 취약성과 관련이 되어 있는 것으로 제안되고 있다. 그중 brain-derived neurotrophic factor(이하 BDNF)는 중뇌의 도파민 신경세포의 생존 및 분화와⁵⁾ 청반핵(locus ceruleus)에서 노르에피네프린의 표현형 분화에 중요한 역할을 한다는 점에서,⁶⁾ ADHD에 영향을 미치는 가장 유력한 neurotrophic growth factor로 주목받고 있으며 일부 연구에서는 중뇌에서의 BDNF 활동의 감소가 중뇌의 도파민 기능 이상을 야기시키고 이것이 ADHD의 원인이 된다는 가설이 제안되었다.⁷⁾ 또한, ADHD 치료에 흔하게 사용되는 중추신경자극제(psychostimulants)와 항우울제(antidepressants)가 BDNF와 BDNF 수용체인 tropomyosin-related kinase B(이하 TrkB)의 발현을 증가시킨다는 보고가 있다.^{8,9)} 이를 바탕으로 여러 연구에서 BDNF가 ADHD의 병인론과 치료적 측면에서 중요한 역할을 할 것으로 제안되었으며¹⁰⁾ 이에 본 연구에서는 ADHD의 병인과 치료에 있어 BDNF가 미치는 영향을 최근 연구를 바탕으로 살펴보고자 하였다.

방 법

본 연구는 ‘brain-derived neurotrophic factor’, ‘BDNF’, ‘attention-deficit hyperactivity disorder’, ‘ADHD’와 같은 주제어를 사용하여, Pubmed의 국제 학술 검색 엔진과 한국 학술정보(Koreanstudies Information Service System, 이하 KISS), 한국교육학술정보(Research Information Service System, 이하 RISS)의 국내 학술 검색 엔진에서 사람을 대상으로 한 임상연구와 메타분석 연구를 검색하였다. 검색은 2명의 연구자에 의해 수행되었으며, Pubmed에서 총 123개, RISS와 KISS에서 11개의 논문이 검색되었다. 중복되는 논문과 주제에 맞지 않는 논문을 제외하였으며 메타분석(meta-analysis)을 사용한 3개의 논문과 ADHD에 이환된 대상자에게서 수행된 임상실험 논문(original article) 28개를 선택하였다. 검색 시기는 2017년 6월부터 2018년 1월에 걸쳐 이루어졌으며 선택된 모든 논문은 모두 2007년 이후에 출간된 논문이었다. 그 외에 ADHD 동물실험모델에서의 BDNF에 관한 기초 실험 논문과 각각의 논문에서 제시된 참고문헌도 참고하여, 신경세포 발달에서 BDNF의 역할, ADHD의 증상과 BDNF의 농도, ADHD 약물치료와 BDNF의 관련성으로 분류하여 정리하였다.

본 론

신경세포 발달에서 BDNF의 역할

BDNF는 포유류의 뇌에 폭넓게 분포되어 있는 신경성장

인자로, 도파민과 세로토닌(serotonin) 신경세포의 발달에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.¹¹⁾ BDNF는 미성숙한 BDNF 전구체 단백질(이하 pro-BDNF)과 성숙한 BDNF 단백질(이하 mBDNF)의 두 가지 다른 형태가 있다. mBDNF는 TrkB 수용체에 결합하여, 신경세포의 생존에 중요한 역할을 한다. 그러나 이와는 반대로 BDNF의 전구체인 pro-BDNF는 p75 수용체에 결합하여 신경세포 사멸을 매개한다. 포유류의 중추신경계 발달에서 BDNF와 TrkB 수용체가 자극하는 신경내 신호 전달은 신경세포의 발달에서 매우 중요한 역할을 하며 신경세포의 생존, 신경세포의 가소성을 조정하고, 시냅스의 분화와 환경적인 변화의 수용과 학습을 촉진한다.^{12,13)} 특히, 중뇌의 도파민 신경세포의 생존과 분화에 영향을 미친다는 연구들이 제시되었다.¹⁴⁾

이전 연구들을 살펴보면 유전적으로 조작되어 BDNF가 결핍된 실험군 쥐와 대조군 쥐의 비교연구에서 실험쥐의 대뇌백질의 두께가 감소하고 중추신경계의 수초화가 감소되었다는 결과들이 제시되었다.⁴⁾ 특히 BDNF는 해마(hippocampus)와 대뇌피질(cerebral cortex)에 집중되어 있다고 알려져 있으며,¹¹⁾ ADHD 아동이 대뇌피질의 성숙이 지체되고 특히, 주의력과 운동 계획에 중요한 영역인 전전두엽(prefrontal) 영역의 기능이 저하되었다는 선행연구 결과로 볼 때,¹⁵⁾ BDNF의 저하는 ADHD의 병인론과 관련이 있을 수 있다는 가설이 제기되었다. 또한 중뇌(midbrain)의 도파민 체계의 기능장애가 ADHD의 주요 병인론으로 제시되고 있기에, 중뇌에서의 BDNF의 활성이 저하될 경우, 중뇌에서의 도파민(dopamine) 체계의 기능장애를 초래하며 이러한 점이 ADHD의 발병에 영향을 미친다는 가설이 제안되었다.¹⁰⁾

ADHD 증상과 BDNF

BDNF 수준이 저하된 실험쥐의 경우 ADHD의 증상과 유사하게, 공격성, 과잉행동, 이상식욕항진증과 같은 이상행동이 증가되었다는 연구결과들이 BDNF와 ADHD와의 연관성을 지지하고 있다.¹⁶⁾ 실험쥐 모델 연구를 살펴보면 BDNF 관련 유전자(BDNF 기능 억제 항체, BDNF의 수용체인 TrkB의 세포 신호 유전자) 결핍 실험쥐에서, ADHD 환자의 학습 손상과 유사한 해마(hippocampus) 영역과 연관된 학습의 결핍을 보였다.¹³⁾ 실험쥐에서 발달 초기에 전뇌(forebrain) 영역의 BDNF knockout 쥐에서 과잉행동과 해마(hippocampus) 영역과 연관된 학습의 결핍을 야기함을 보고한 연구가 있었으며,¹⁷⁾ 이는 BDNF와 TrkB 경로가 인지과정과 연관이 있음을 시사한다.

또한, 동물실험에서 BDNF를 지속적으로 흑질(substantia nigra)로 주입했을 경우 ADHD의 과잉행동 증상이 호전되

는 것과 유사하게 보행성 활동량(locomotion activity)이 감소했다는 보고가 있다.¹⁸⁾ Leo 등¹⁹⁾은 도파민 수송체의 발현을 억제된 쥐(dopamine transporter knock out mouse)에서 전두엽-선조체의 BDNF mRNA 농도가 저하되었으며, 활동 의존성 유전 표현(activity dependent gene expression)이 손상되어 BDNF 단백질의 down regulation을 일으키며 이는 BDNF의 TrkB 수용체의 기능 손상을 일으켜 작업기억의 기능에도 영향을 미칠 것이라고 보고하였다.

국내에서 취학 전 아동을 대상으로 실시된 연구에서는 혈중 BDNF 농도가 행동 문제와 주의력 문제와는 정적인 상관관계를 보이고, 지능검사 결과와는 부적인 상관관계가 있는 것으로 나타나, 혈중 BDNF 농도의 biomarker로서의 이용 가능성을 제시하였다.²⁰⁾

ADHD와 BDNF 유전자 변이

가족, 쌍둥이, 입양 등과 관련한 연구들에서 밝혀진 증거들은 ADHD의 병인론에서 유전적인 요인이 상당히 중요한 역할을 하고 있으며, 20개의 쌍둥이 연구결과, 한 명이 ADHD에 이환될 경우 다른 쌍둥이 자매나 형제가 이환될 가능성이 유전력(heritability)은 76%에 이르는 것으로 밝혀졌다.²¹⁾

또한 ADHD와 관련된 분자유전학 연구에서 현재까지 dopamine receptor, dopamine transporter 등과 같은 catecholaminergic genes, noradrenergic system과 관련된 유전자가 가장 많이 연구되었으나, 최근 BDNF 관련 유전 연구 중 가장 많은 연구가 이루어진 분야는 단일염기다형성(single nucleotide polymorphism, 이하 SNP) 중 BDNF의 단백질 전구 영역(prodomain)의 아미노산 중 valine(이하 Val)이 methionine(이하 Met)으로 치환된 Val66Met(SNP number rs6265)이다. Val66Met SNP는 BDNF 단백질의 분비(secretion)와 이송(trafficking) 변화와 관련이 있으며,²²⁾ 이는 해마-의존적인 학습(hippocampal dependent learning)과 일화적 기억(episodic memory)의 기능 저하와 관련이 있다고 보고되었다.²³⁾²⁴⁾

임상연구에서는(표 1) Val66Met SNP가 대조군에 비해 ADHD 집단에서 유의한 관련이 있다는 연구들이 있으며,²⁵⁾ 이 중 229 가족을 대상으로 사회경제적 수준과 ADHD 증상과의 연관성을 살펴본 연구에서 Met allele이 저소득 사회계층에서 주의력결핍 증상과 정적인 연관성이 있음을 보고했으며,²⁶⁾ 1236명의 지역사회 코호트(cohort) 기반의 종단적 연구의 회귀분석 결과, Met allele이 과잉행동-충동성의 연관성이 제시되었다.⁷⁾

그러나 294 가족의 468명의 환자와 형제자매를 비교한 가족 연구를²⁷⁾ 포함한 ADHD 환자와 대조군 비교연구에서는 Val-

66Met SNP와 ADHD를 관련이 없는 것으로 보고했다.¹²⁾²⁸⁻³²⁾ 또한 1445명의 성인 ADHD군과 2247명의 대조군을 대상으로 한 메타분석에서도 Val66Met SNP는 ADHD와 유의한 관련이 없는 것으로 보고되었고,³³⁾ 가장 최근의 메타분석에서도 Val66Met를 일으키는 BDNF 196 G/A와 ADHD는 관련이 없는 것으로 보고되었다.³⁴⁾

국내연구를 살펴보면, 한국 ADHD 여아군에서 대조군에 비해 BDNF SNP rs11030101 유전형이 유의미하게 많으며, 유전자와 성별의 상호작용이 연속수행평가의 누락 오류(commission errors)와 관련이 있음을 보고하였으며,³⁵⁾ Li 등³⁶⁾의 연구에서 대조군에 비해 ADHD 여아군에서 Val allele 빈도가 높음을 보고하여, 이는 ADHD 아동에서 BDNF 유전자의 성별 특이적(gender-specific) 특성이 있음을 시사한다고 볼 수 있다. 또한 일부 국내연구에서 BDNF Met allele이 모의 영유아 시기의 긍정적인 양육을 매개하는 효과가 약하며 ADHD 아동에서 우울감과 관련이 있다고 보고하였으며,³⁰⁾ BDNF SNP(rs11030101)와 adrenergic 2A 수용체 유전자의 상호작용이 연속수행평가(continuous performance test) 수행에 영향이 있음을 보고하여 단순히 BDNF SNP 유무보다는 BDNF SNP와 다른 신경전달물질 관련 유전자와의 상호작용, 혹은 환경인자와의 상호작용이 ADHD 발현에 영향이 있을 수 있음을 제시하였다.³⁷⁾

아직 ADHD 임상연구에서 BDNF의 Val66Met SNP의 결과는 비일관적인 결과를 보이며 이는 연구 대상자의 성별 구성, ADHD 증상이나 아형(subtype), 나이 범위, ADHD의 공존질환(comorbidity), 인종에 따른 유전자 발현 차이 등 연구 대상자의 특징과 선정의 차이에 따른 것을 고려해 볼 수 있다. 향후 BDNF 단일염기다형성(SNP)이 ADHD의 핵심 증상인 실행 기능 결함에 어떤 기전으로 영향을 미치는지에 대한 체계적인 연구를 필요로 하며, 도파민과 노르에피네프린 신경세포의 생존 발달에서 BDNF의 역할에 대한 근거와 일부 연구에서 BDNF와 다른 유전자와의 상호작용, 혹은 환경인자와의 상호작용이 ADHD의 발현과 예후에 미치는 영향에 대한 연구가 필요하다.

ADHD와 혈중 BDNF의 변화

BDNF는 뇌와 혈관에 풍부하게 존재한다. 또한 혈액-뇌장벽(blood-brain barrier)을 통과하여 뇌와 말초혈관을 양방향으로(bidirectional way) 순환하는 것으로 알려져 있어 말초혈관의 BDNF는 중추신경계에서 파생된 것일 수도 있으며, 동물실험과 임상연구에서 말초혈관의 혈장 BDNF 농도는 뇌의 BDNF의 농도를 반영할 수 있다는 보고가 있다.³⁸⁾³⁹⁾

임상연구를 살펴보면(표 2), 정상대조집단과 비교 시 ADHD

Table 1. Descriptive data of correlations in genetic variants of BDNF and ADHD

Author (year)	Country	Sample size (n) ADHD/controls	Sex (n,%) ADHD/controls	Age, mean (SD) ADHD/controls	Genetic marker	Results
Ortega-Roja et al. (2017) ²⁹	Colombia	97	M : 83.01	10.17	Val66Met	None of the genetic variants analyzed
Ozturek et al. (2016) ²⁵	Turkey	201/99	M : 157, F : 44/ M : 55, F : 45	10.78 (± 2.01)/ 10.73 (± 1.92)	Val66Met	Positive association between the BDNF gene Val66Met SNP polymorphism and ADHD GG genotype was more frequent in the patients with ADHD and the ADHD-C subtype than in the control group Val allele frequency was higher in females with ADHD than in controls In females with ADHD, Met/Met genotype carriers had a tendency of higher plasma BDNF levels than Val allele carriers There were no significant differences in comorbid symptom severity between ADHD children with the BDNF Val/Val genotype and those with the Val/Met or Met/Met genotypes There was no evidence for an overtransmission of the risk allele
Li et al. (2014) ³⁶	China	170/155	M : 86, F : 84/ M : 76, F : 79	9.4 (± 2.3)/ 9.5 (± 1.4)	Val66Met	
Park et al. (2014) ³⁰	Korea	92/41	M : 72, F : 20/ M : 27, F : 14	9.26 (± 2.67)/ 9.68 (± 2.83)	Val66Met	
Tzang et al. (2013) ³¹	Taiwan	312 probands in 285 families	M : 257, F : 55	13.0 (± 2.9)	rs1519480 rs6265 rs7940188 rs7103411 rs7103873 Val66Met	Youth with Val/Met or Met/Met genotypes exhibited fewer symptoms than Val/Val genotypes Met allele on ADHD symptoms reflects an influence on persistent hyperactivity-impulsivity symptoms A genotype of the BDNF rs1030101 polymorphism was significantly associated with ADHD only in girls
Gunnar et al. (2012) ³⁹	25 countries	612	M : 170, F : 432	11.62 (± 1.48)	Val66Met	None of the SNP showed significant association with ADHD symptoms The single-marker and haplotype-based analyses provided evidence of no association between BDNF and both adulthood and childhood ADHD
Bergman et al. (2011) ⁷	Sweden	1236			Val66Met	SNP-by-SES interactions using the inattentive symptom count
Cho et al. (2010) ³⁵	Korea	202/159	M : 174 (86.1)/ M : 111 (69.8)	9.0 (± 2.5)/ 9.0 (± 0.7)	rs11030101 rs6265 rs16917204	
Conner et al. (2008) ¹²	Germany	143	M : 143 (100)	31.3 (± 11.7)	rs6265	
Ribasés et al. (2008) ³²	Spain	330 children, 216 adults/ 539 children, 539 adults	M : 79 (73.1% of adults and 82.4% of children)	9.3 (± 2.6), 29.6 (± 12.06)/ 39.9 (17)	rs1491850 (children, adult) rs11030096 (children)	
Lasky-Su et al. (2007) ²⁶	USA	229 ADHD families (345 offspring)	M : 210 (60.9), F : 135 (39.1)		hCV102787, hCV1177022, hCV1177024, rs1038660, rs1013442, rs1565228, rs1387144, BDNFα30, Val66Met, BDNFα44	

Table 1. Descriptive data of correlations in genetic variants of BDNF and ADHD (continued)

Author (year)	Country	Sample size (n) ADHD/controls	Sex (n,%) ADHD/controls	Age, mean (SD) ADHD/controls	Genetic marker	Results
Lee et al. (2007) ²⁸⁾	Canada	266 families (315 children)	M : 80.8		rs6265, rs11030104, rs2049046	None of the individual marker alleles showed significant evidence of association with ADHD
Schimmelmann et al. (2007) ²⁷⁾	Germany	294 families	M : 363 (77.6), F : 105 (22.4)	11.3 (± 3.2)	Val66Met	No evidence for preferential transmission of common Val allele of the Val66Met polymorphism in ADHD
Kent et al. (2005) ⁶⁰⁾	UK and Ireland	341 probands and parents		11.1 (± 2.8)		Preferential transmission of the Val (G) allele of BDNF with a strong paternal effect (OR = 3.2)
Meta-analysis						
Lee and Song (2015) ³⁴⁾	8 studies (European : 7, Asian : 1)	3594/4040			Val66Met	No association between ADHD and the BDNF 196A allele in all participants
Sánchez-Mora et al. (2010) ³³⁾	4 studies (Germany, Netherlands, Norway, Spain)	1445 adult/2447			Val66Met (rs6265G > A)	No association between the p.Val66Met polymorphism and ADHD was found in any of the four populations

BDNF : brain-derived neurotrophic factor, ADHD : attention deficit hyperactivity disorder, M : male, F : female, SNP : single nucleotide polymorphism, Val : valine, Met : methionine, SES : socioeconomic status, OR : odds ratio

환아 집단에서 혈장 BDNF의 수준이 유의미하게 높았다. 또한 혈장 BDNF 수준과 ADHD의 주의력결핍 증상과는 정적인 상관관계를 보였으며, 이러한 결과는 ADHD의 발병에 영향을 미치는 것으로 알려진 도파민과 세로토닌 신경체계의 장애를 보상하기 위하여 BDNF의 활성이 강화된 것으로 고려하였다.³⁶⁾⁴⁰⁾

반면에, 일부 연구에서는 오히려 대조군에 비해 ADHD군에서 혈중 BDNF 농도가 낮았으며,⁴¹⁾⁴²⁾ 특히 Corominas-Roso 등⁵⁾의 연구에서 54명의 ADHD 성인 집단과 대조 성인 집단의 혈장 BDNF 농도를 비교한 연구결과, 평균 33세의 ADHD 성인 집단의 BDNF 농도가 유의미하게 낮았고, ADHD 하위 집단 간의 차이는 유의미하지 않았으며, BDNF가 신경가소성과 학습에 미치는 영향을 고려하면 이러한 낮은 BDNF 농도는 ADHD의 주요 증상인 인지기능 결핍과 관련이 있으며, 아동기에는 도파민, 노르에피네프린 신경체계의 보상을 위하여 BDNF가 활성화되어 일부 시기에 농도가 높다고 하더라도 ADHD의 만성적인 질병 경과로 인하여 성인기까지 증상이 지속되는 집단에서는 BDNF의 활성도가 떨어지며 오히려 ADHD의 만성적인 경과에 영향을 미칠 수 있음을 보고하였다.

ADHD 집단과 대조군의 혈중 BDNF 농도를 비교한 연구에서는 성인, 소아청소년 모두 ADHD군과 대조군에서 BDNF 농도의 차이가 없었으며,⁴³⁻⁴⁶⁾ 최근 Zhang 등⁴⁷⁾이 발표한 메타분석에서 말초 BDNF 혈중농도는 ADHD군과 대조군에서 차이가 없었다.

이러한 연구결과를 살펴볼 때, 아직은 일관된 연구결과가 부족한 상황이다. 말초혈액에서 BDNF는 일부가 혈소판에 저장되며, 혈액 응고 과정에서 방출되어 혈청(serum) 농도가 혈장(plasma) 농도보다 200배가량 높으며,⁴⁸⁾ 혈청(serum) BDNF는 분해가 빠르기 때문에⁴⁹⁾ 혈장(plasma) 혹은 혈청(serum)에서의 측정방법과 시기에 따른 연구방법의 차이가 연구결과가 일관되지 못한 점, 또한 사람을 대상으로 말초혈액과 뇌척수액의 농도 및 생리학적 활성과의 연관성과 관련된 직접적인 근거가 부족한 점이 이러한 결과에 영향을 미쳤을 것이며, 또한 대조군과의 인구학적 변수의 매칭이 부족했던 점, 불안, 우울과 같은 동반 증상의 고려를 하지 못했던 점 등이 영향을 미쳤을 수 있다. 향후 말초혈액에서 BDNF 농도에 미치는 인자들을 최대한 고려한 대규모 연구가 필요하며 또한, 일부 연구에서 소아청소년 시기와 성인 ADHD에서의 BDNF 농도 변화가 상반되게 보고되어 ADHD 질환의 만성적 경과를 고려할 때 병의 진행에 따른 BDNF의 역할과 농도 변화에 관한 연구가 필요하다.

Table 2. Descriptive data of changes in peripheral BDNF level in population with ADHD

Author (year)	Country	Sample size (n) ADHD/controls	Sex (n, %) ADHD/controls	Age, mean (SD) ADHD/controls	Biomaterial	BDNF mean (SD) ADHD	BDNF mean (SD) controls	Results
Biğiç et al. (2017) ⁽⁴³⁾	Turkey	110/44	M : 88, F : 22/ M : 31, F : 13	10.3 (± 2.1)/ 10.9 (± 2.8)	Serum	14.7 (± 8.4)	16.4 (± 7.6)	Serum BDNF did not show any significant differences between groups
Cubero-Millán et al. (2017) ⁽⁴¹⁾	Spain	107/41	M : 85, F : 22/ M : 30, F : 11	9.59 (± 2.77)/ 10.22 (± 2.58)	Serum	30.16 (± 12.63)	34.39 (± 11.88)	Reduction in BDNF in untreated ADHD due to the lower concentrations in hyperactive-impulsive group with comorbid conduct disorder
Şimşek et al. (2016) ⁽⁴⁴⁾	Turkey	49/40	M : 42, F : 7/ M : 32, F : 8	8.6 (± 2.4)/ 8.7 (± 2.2)	Serum	11.1 (± 16.8)	8.7 (± 12.3)	The ADHD and control groups did not differ in terms of BDNF levels
Saadat et al. (2015) ⁽⁴²⁾	Iran	29/29	M : 25, F : 5/ M : 23, F : 6	7.59 (± 2.01)/ 7.43 (± 1.95)	Plasma	190.70 (± 99.06)	374.91 (± 175.60)	The mean BDNF levels were significantly lower in ADHD patients
Li et al. (2014) ⁽³⁶⁾	China	170/155	M : 86, F : 84/ M : 76, F : 79	9.4 (± 2.3)/ 9.5 (± 71.4)	Plasma	Total : 256.5 (± 186.1), M : 265.3 (± 204.1), F : 245.0 (± 166.1)	Total : 183.9 (± 209.1), M : 174.1 (± 191.9), F : 193.3 (± 225.5)	The mean plasma BDNF levels of ADHD patients were significantly higher than that of controls
Scassellati et al. (2014) ⁽⁴⁵⁾	Italy	45/45	M : 42, F : 3/ M : 41, F : 4	10.71 (± 2.48)/ 10.31 (± 2.04)	Serum	39.33 (± 10.41)	38.82 (± 8.29)	No alteration of serum BDNF levels in untreated patients with ADHD
Corominas-Roso et al. (2013) ⁽⁵⁾	Spain	54/59	M : 37, F : 38/ M : 17, F : 22	33.43 (± 8.99)/ 34.07 (± 9.40)	Serum	52.13 (± 20.76)	69.77 (± 23.20)	BDNF serum levels were significantly lower in adults with ADHD compared to healthy controls
Sargin et al. (2012) ⁽⁴⁶⁾	Turkey	31/30	M : 26, F : 5/ M : 11, F : 19	8.45 (± 1.57)/ 8.87 (± 1.92)	Serum	Total : 2124.45 (± 1044.31), M : 2233.40 (± 1060.23), F : 1557.90 (± 821.91)	Total : 2157.63 (± 694.94), M : 2196.40 (± 632.76), F : 2135.19 (± 744.44)	No statistically significant difference was found in mean levels of serum BDNF between ADHD and controls
Shim et al. (2008) ⁽⁴⁰⁾	Korea	41/107	M : 32, F : 9/ M : 41, F : 66	9.0 (± 1.3)/ 8.8 (± 2.3)	Plasma	Total : 840.5 (± 53.5), M : 825.2 (± 361.4), F : 864.4 (± 425.4)	Total : 575.9 (± 32.2), M : 574.9 (± 255.3), F : 580.8 (± 333.1)	There were also significant differences in plasma BDNF levels of ADHD patients Plasma BDNF levels had a significant positive correlation with the severity of inattention symptoms

BDNF : brain-derived neurotrophic factor, ADHD : attention deficit hyperactivity disorder, M : male, F : female

ADHD 약물치료와 BDNF의 변화

ADHD의 치료제로 중추신경자극제인 메틸페니데이트(methylphenidate), 암페타민(amphetamine) 등이 흔하게 사용된다. 이러한 중추신경자극제는 중뇌에서 도파민과 노르에피네프린의 분비를 자극하는 데 영향을 미친다. 동물연구에서 쥐의 복강내 methylphenidate 주입이 선조체(corpus striatum)의 BDNF 농도를 5배 증가시켰다는 보고가 있으며,⁵⁰⁾ amphetamine의 반복적인 투여가 편도체(amygdala), 시상피질(pyriiform cortex)과 해마(hippocampus)에서의 BDNF mRNA의 발현을 증가시킨다는 보고가 있었다.⁸⁾ Cocaine과 methylphenidate 주입 후 쥐의 나이가 들수록 BDNF 단백질 농도가 증가하였으며,⁵¹⁾ 이는 ADHD의 약물치료가 신경보호(neuroprotective) 또는 신경가소성 효과(neuroplastic effect)와 관련이 있을 수 있음을 보고하였다. 또한 BDNF를 주입했을 경우 중추신경자극제가 실험동물의 조건화된 보상 행동을 강화시키는 효과가 증가되었으며, 중뇌변연계 도파민계(mesolimbic dopamine system)를 강화시킨다는 보고도 있다.⁵⁰⁾

임상연구에서는(표 3) methylphenidate로 6주간 치료받은 ADHD 집단에서 치료 이후에 혈장 BDNF의 수준이 유의하게 상승하였고, 과잉활동 증상이 호전되었으며 특히 치료 전 BDNF 농도가 낮을수록 치료 이후에 과잉활동 증상이 유의하게 호전되는 것으로 보고되었다.⁵²⁾ 특히 BDNF 농도와 치료 반응의 관계에 대해, 이 연구에서는 ADHD 아동에서 BDNF가 도파민, 노르에피네프린의 기능 부전을 보상하기 위해 BDNF 혈장 농도가 높아져 있다고 가정할 때, 혈장 농도가 높을수록 생물학적인 병인이 더 심각한 것을 반영하며 그럴수록 치료 반응이 좋지 않다고 보고하였다. 가장 최근 보고된 연구에서 8주간 methylphenidate 치료 후, 대조군에 비해 ADHD 집단에서 유의하게 혈중 BDNF 농도가 상승했으며, 특히 부주의 우세형에서 BDNF 농도의 증가가 더 높아서 BDNF의 농도가 부주의 증상에 영향을 미칠 수 있음을 보고하였다.⁵³⁾ BDNF의 증가가 치료 효과에 미치는 기전에 대해서 일부 연구에서는 BDNF를 생산하는 줄기세포가 선조체(corpus striatum)에서 도파민 활성 뉴런(dopaminergic neuron)을 재생할 수 있으며 이 부위의 시냅스 소포(synaptic vesicle)의 이동(trafficking)과 결합(docking)에 관여하여 도파민(dopamine) 작용을 강화시킴으로써 중추신경자극제의 반응을 촉진시킨다고 하였다.⁵⁴⁾

반면 일부 연구에서는 8주의 methylphenidate 치료 후 ADHD 소아청소년 환자에서 유의하게 혈중 BDNF 농도가 낮아졌다고 보고하였다.⁵²⁾

ADHD 치료제인 아토목세틴(atomoxetine)으로 3개월간

Table 3. Descriptive data of correlations in ADHD medication treatment with level of BDNF or genetic variants

Author (year)	Sample size (n) ADHD/controls	Subtype, n (%)	Age, mean (SD) ADHD/controls	Drug	Duration	Pretreatment BDNF, mean (SD) ADHD/controls	Posttreatment BDNF, mean (SD) ADHD/controls	Treatment outcome	BDNF and treatment outcome
Akay et al. (2018) ⁵³⁾	50/50	IA : 4 (8), HI : 10 (20), C : 36 (72.0)	8.8 (± 1.5)/ 8.8 (1.1)	MPH	8 weeks	Total : 2626.33 (± 1528.05) IA : 1224.45 (± 955.40) HI : 2655.21 (± 2006.39) C : 2774.29 (± 1381.12)	Total : 3255 (± 1908) IA : 5053.91 (± 2594.60) HI : 3482.87 (± 1713.14) C : 2992.94 (± 1820.41)	CGI-S scale	The increase of serum BDNF levels with methylphenidate treatment after 8 weeks was significantly higher in the inattentive group
Ramos-Quiroga et al. (2014) ⁵⁵⁾	54	IA : 15, C : 38	33.43 (± 8.99)	ATX	3 months	Total : 52.13 (± 20.76) IA : 56.84 (± 28.09) C : 50.25 (± 17.49)	Total : 47.38 (± 14.92) IA : 47.96 (± 18.64) C : 47.16 (± 13.83)	Conners' ADHD rating scale	No correlation
Amiri et al. (2013) ⁵²⁾	28	IA : 4 (14.3), HI : 10 (35.7), C : 14 (50.0)	7.58 (± 2)	MPH	8 weeks	193.06 (± 95.38)	271.06 (± 111.35)	Conner's parents rating scale	Negative correlation between the levels of BDNF and improvement in hyperactivity symptoms during treatment
Kim et al. (2011) ⁵⁷⁾	102	C : 67.6, IA : 26.4, HI : 5.8	8.7 (± 2.1)	MPH	12 weeks			CGI scale ADHD rating scale-IV	Association between homozygosity for the Val allele of BDNF and better response to OROS-MPH

ADHD : attention deficit hyperactivity disorder, BDNF : brain-derived neurotrophic factor, IA : inattentive, HI : hyperactive/impulsive, C : combined, MPH : methylphenidate, ATX : atomoxetine, CGI-S : Clinical Global Impression Severity, CGI : Clinical Global Impression, Val : valine, OROS : osmotic release oral system

치료받은 ADHD 성인 집단에서 3개월 이후에 유의미한 증상 호전이 관찰되었고, 전체 집단에서는 BDNF 수준의 유의미한 변화는 없었으나 하위 집단으로 구분해 보았을 때, 혼합형 하위 집단과는 다르게, 주의력결핍 하위 집단에서만 치료 이후 BDNF 수준이 유의미하게 낮아졌다.⁵⁵⁾ 이 결과는 BDNF가 atomoxetine의 치료기전에는 직접적으로 작용하지 않음을 시사하지만, atomoxetine 투여 시 과잉행동의 호전은 없었으나 인지적 능력의 향상을 보고한 이전 연구와⁵⁶⁾ 일부 연구에서 메틸페니데이트 치료 후 부주의 우세형 집단에서 BDNF 농도가 높아진 것에 비해, 아토목세틴(atomoxetine) 치료 후 부주의 우세형 집단에서 BDNF 혈중농도가 유의하게 낮아진 것을 고려할때 atomoxetine이 뇌 회로에서 선택적 BDNF 발현에 간접적으로 조절하는 효과(modulating effect)를 갖고 있음을 반영하는 것으로 볼 수 있다.

국내연구에서는 주로 BDNF Val66Met 유전형에 따른 치료 반응을 본 연구가 이루어졌으며 한 연구에서는 102명의 ADHD 아동에서 12주간 osmotic release oral system-methylphenidate 치료 이후 Val/Val 유전형이 더 좋은 치료 반응을 보였다.⁵⁷⁾ 다른 국내연구에서는 ADHD의 쥐 모델 실험에서 해마(hippocampus)의 BDNF가 대조군 쥐에 비해 감소되어 있으며 atomoxetine을 3주간 치료했을 때 atomoxetine의 용량 의존적으로 유의하게 공간 기억력(spatial memory)의 향상과 BDNF 농도가 증가하며 이는 해마(hippocampus)에서의 BDNF 발현의 증가가 공간 기억력 호전에 영향을 미친다고 보고하였다.⁵⁸⁾

대부분의 중추신경자극제를 사용한 동물연구와 임상연구들은 BDNF의 도파민 작용을 강화하며 치료 효과에 긍정적 영향을 주는 것을 시사하는 편이다. 반면, 노르아드레날린 재흡수 억제제로 작용하는 atomoxetine은 BDNF와 치료 효과에 관한 동물 모델이 없으며 임상연구도 거의 없는 편이나 일부 연구에서는 BDNF 발현에 있어 간접적인 조절 효과에 관해 시사하는 연구가 있었다. 또한 일부 연구에서는 ADHD의 아형에 따라 치료 약물에 따른 BDNF의 농도 변화가 다른 것으로 보고되어, 향후 약물이 작용하는 기전과 ADHD 아형에 따라 BDNF의 변화를 살펴보고 이러한 변화가 치료 효과에 미치는 역할에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론

BDNF는 다양한 신경전달물질의 발현과 신경세포(neuron)의 기능에 영향을 미치는 신경성장인자로서 특정 질환의 발병과 관련이 있기 보다는 넓은 범위의 신경체계 발달에 영향을 미치는 것으로 알려져, 자폐스펙트럼 장애와 같은 신경발

달 질환뿐만 아니라 기분장애, 조현병과 같은 질환에서도 많은 연구가 이루어지고 있다. 그중에, 특히 BDNF가 해마와 대뇌피질에 많이 분포되어 있고, 도파민 체계와 세로토닌 신경세포의 발달에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 ADHD에서 하나의 병인론으로 제시되고 있다. BDNF 유전형에 관한 연구에서는 Val66Met SNP에 관한 연구가 가장 많이 이루어졌으나 아직 비일관적인 결과들이어서 후속연구가 필요하며, 일부 연구에서는 ADHD의 만성적인 경과 차이에 따른 BDNF 농도 변화를 시사하고 있다. 또한 치료 전후에 BDNF 농도의 변화와 더불어 증상의 호전을 보고한 연구들이 있어 BDNF가 약물치료의 효과에 미치는 기전에 관한 연구가 필요할 것으로 생각된다. ADHD의 발병 및 치료에 BDNF의 역할에 대한 지속적인 후속연구를 통하여 카테콜아민(catecholamine) 가설로 설명되는 발병과 치료기전 이외에도 ADHD의 발병과 치료기전에 대한 새로운 접근이 가능해질 것으로 생각된다.

중심 단어: BDNF · 주의력결핍 과잉행동장애.

Acknowledgments

본 연구는 2018학년도 제주대학교 교원성과지원사업에 의하여 연구되었음(This research was supported by the 2018 scientific promotion program funded by Jeju National University).

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Franke B, Faraone SV, Asherson P, Buitelaar J, Bau CH, Ramos-Quiroga JA, et al.; International Multicentre persistent ADHD Collaboration. The genetics of attention deficit/hyperactivity disorder in adults, a review. *Mol Psychiatry* 2012;17:960-987.
- 2) Patros CH, Alderson RM, Kasper LJ, Tarle SJ, Lea SE, Hudec KL. Choice-impulsivity in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 2016;43:162-174.
- 3) Gainetdinov RR, Caron MG. Genetics of childhood disorders: XXIV. ADHD, part 8: hyperdopaminergic mice as an animal model of ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:380-382.
- 4) Tsai SJ. Attention-deficit hyperactivity disorder and brain-derived neurotrophic factor: a speculative hypothesis. *Med Hypotheses* 2003;60:849-851.
- 5) Corominas-Roso M, Ramos-Quiroga JA, Ribases M, Sanchez-Mora C, Palomar G, Valero S, et al. Decreased serum levels of brain-derived neurotrophic factor in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16:1267-1275.
- 6) Traver S, Marien M, Martin E, Hirsch EC, Michel PP. The phenotypic differentiation of locus ceruleus noradrenergic neurons mediated by brain-derived neurotrophic factor is enhanced by corticotropin releasing factor through the activation of a cAMP-dependent signaling pathway. *Mol Pharmacol* 2006;70:30-40.
- 7) Bergman O, Westberg L, Lichtenstein P, Eriksson E, Larsson H. Study on the possible association of brain-derived neurotrophic factor polymorphism with the developmental course of symptoms of attention deficit and hyperactivity. *Int J Neuropsychopharmacol*

- 2011;14:1367-1376.
- 8) Meredith GE, Callen S, Scheuer DA. Brain-derived neurotrophic factor expression is increased in the rat amygdala, piriform cortex and hypothalamus following repeated amphetamine administration. *Brain Res* 2002;949:218-227.
 - 9) Chase T, Carrey N, Soo E, Wilkinson M. Methylphenidate regulates activity regulated cytoskeletal associated but not brain-derived neurotrophic factor gene expression in the developing rat striatum. *Neuroscience* 2007;144:969-984.
 - 10) Tsai SJ. Attention-deficit hyperactivity disorder may be associated with decreased central brain-derived neurotrophic factor activity: clinical and therapeutic implications. *Med Hypotheses* 2007;68:896-899.
 - 11) Maisonpierre PC, Belluscio L, Friedman B, Alderson RF, Wiegand SJ, Furth ME, et al. NT-3, BDNF, and NGF in the developing rat nervous system: parallel as well as reciprocal patterns of expression. *Neuron*. 1990;5:501-509.
 - 12) Conner AC, Kissling C, Hodges E, Hünnerkopf R, Clement RM, Dudley E, et al. Neurotrophic factor-related gene polymorphisms and adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) score in a high-risk male population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008;147B:1476-1480.
 - 13) Liu DY, Shen XM, Yuan FF, Guo OY, Zhong Y, Chen JG, et al. The physiology of BDNF and its relationship with ADHD. *Mol Neurobiol* 2015;52:1467-1476.
 - 14) Hyman C, Hofer M, Barde YA, Juhasz M, Yancopoulos GD, Squinto SP, et al. BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra. *Nature* 1991;350:230-232.
 - 15) Rapoport JL, Gogtay N. Brain neuroplasticity in healthy, hyperactive and psychotic children: insights from neuroimaging. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:181-197.
 - 16) Kernie SG, Liebl DJ, Parada LF. BDNF regulates eating behavior and locomotor activity in mice. *EMBO J* 2000;19:1290-1300.
 - 17) Monteggia LM, Barrot M, Powell CM, Berton O, Galanis V, Gemelli T, et al. Essential role of brain-derived neurotrophic factor in adult hippocampal function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:10827-10832.
 - 18) Martin-Iverson MT, Todd KG, Altar CA. Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 activate striatal dopamine and serotonin metabolism and related behaviors: interactions with amphetamine. *J Neurosci* 1994;14:1262-1270.
 - 19) Leo D, Sukhanov I, Zoratto F, Illiano P, Caffino L, Sanna F, et al. Pronounced hyperactivity, cognitive dysfunctions, and BDNF dysregulation in dopamine transporter knock-out rats. *J Neurosci* 2018; 38:1959-1972.
 - 20) Yeom CW, Park YJ, Choi SW, Bhang SY. Association of peripheral BDNF level with cognition, attention and behavior in preschool children. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2016;10:10.
 - 21) 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.
 - 22) Chen ZY, Patel PD, Sant G, Meng CX, Teng KK, Hempstead BL, et al. Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. *J Neurosci* 2004;24:4401-4411.
 - 23) Hariri AR, Goldberg TE, Mattay VS, Kolachana BS, Callicott JH, Egan MF, et al. Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *J Neurosci* 2003;23:6690-6694.
 - 24) Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 2003;112:257-269.
 - 25) Ozturk O, Basay BK, Buber A, Basay O, Alacam H, Bacanlı A, et al. Brain-derived neurotrophic factor gene Val66Met polymorphism is a risk factor for attention-deficit hyperactivity disorder in a Turkish sample. *Psychiatry Investig* 2016;13:518-525.
 - 26) Lasky-Su J, Faraone SV, Lange C, Tsuang MT, Doyle AE, Smoller JW, et al. A study of how socioeconomic status moderates the relationship between SNPs encompassing BDNF and ADHD symptom counts in ADHD families. *Behav Genet* 2007;37:487-497.
 - 27) Schimmelmann BG, Friedel S, Dempfle A, Warnke A, Lesch KP, Walitza S, et al. No evidence for preferential transmission of common valine allele of the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) in ADHD. *J Neural Transm (Vienna)* 2007;114:523-526.
 - 28) Lee J, Laurin N, Crosbie J, Ickowicz A, Pathare T, Malone M, et al. Association study of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007;144B:976-981.
 - 29) Ortega-Rojas J, Arboleda-Bustos CE, Morales L, Benítez BA, Beltrán D, Izquierdo Á, et al. [Study of genetic variants in the BDNF, COMT, DAT1 and SERT genes in Colombian children with attention deficit disorder]. *Rev Colomb Psiquiatr* 2017;46:222-228.
 - 30) Park S, Kim BN, Kim JW, Jung YK, Lee J, Shin MS, et al. The role of the brain-derived neurotrophic factor genotype and parenting in early life in predicting externalizing and internalizing symptoms in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Funct* 2014;10:43.
 - 31) Tzang RF, Hsu CD, Liou YJ, Hong CJ, Tsai SJ. Family-based association of the brain-derived neurotrophic factor gene in attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet* 2013;23:177-178.
 - 32) Ribasés M, Hervás A, Ramos-Quiroga JA, Bosch R, Bielsa A, Gastaminza X, et al. Association study of 10 genes encoding neurotrophic factors and their receptors in adult and child attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2008;63:935-945.
 - 33) Sánchez-Mora C, Ribasés M, Ramos-Quiroga JA, Casas M, Bosch R, Boreatti-Hümmer A, et al. Meta-analysis of brain-derived neurotrophic factor p.Val66Met in adult ADHD in four European populations. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010;153B:512-523.
 - 34) Lee YH, Song GG. BDNF 196 G/A and COMT Val158Met polymorphisms and susceptibility to ADHD: a meta-analysis. *J Atten Disord* 2015. pii: 1087054715570389. [Epub ahead of print]
 - 35) Cho SC, Kim HW, Kim BN, Kim JW, Shin MS, Chung S, et al. Gender-specific association of the brain-derived neurotrophic factor gene with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Investig* 2010;7:285-290.
 - 36) Li H, Liu L, Tang Y, Ji N, Yang L, Qian Q, et al. Sex-specific association of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism and plasma BDNF with attention-deficit/hyperactivity disorder in a drug-naïve Han Chinese sample. *Psychiatry Res* 2014; 217:191-197.
 - 37) Cho SC, Kim JW, Kim HW, Kim BN, Shin MS, Cho DY, et al. Effect of ADRA2A and BDNF gene-gene interaction on the continuous performance test phenotype. *Psychiatr Genet* 2011;21:132-135.
 - 38) Klein AB, Williamson R, Santini MA, Clemmensen C, Etrrup A, Rios M, et al. Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011;14:347-353.
 - 39) Pillai A, Kale A, Joshi S, Naphade N, Raju MS, Nasrallah H, et al. Decreased BDNF levels in CSF of drug-naïve first-episode psychotic subjects: correlation with plasma BDNF and psychopathology. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13:535-539.
 - 40) Shim SH, Hwangbo Y, Kwon YJ, Jeong HY, Lee BH, Lee HJ, et al. Increased levels of plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in children with attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD). *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:1824-1828.
 - 41) Cubero-Millán I, Ruiz-Ramos MJ, Molina-Carballo A, Martínez-

- Serrano S, Fernández-López L, Machado-Casas I, et al. BDNF concentrations and daily fluctuations differ among ADHD children and respond differently to methylphenidate with no relationship with depressive symptomatology. *Psychopharmacology (Berl)* 2017; 234:267-279.
- 42) Saadat F, Kosha M, Amiry A, Torabi G. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker in children with attention deficit-hyperactivity disorder. *JKIMSU* 2015;4:10-17.
 - 43) Bilgiç A, Toker A, Işık Ü, Kılınç İ. Serum brain-derived neurotrophic factor, glial-derived neurotrophic factor, nerve growth factor, and neurotrophin-3 levels in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2017;26:355-363.
 - 44) Şimşek Ş, Gençoğlu S, Yüksel T, Kaplan İ, Aktaş H, Alaca R. Evaluation of the relationship between brain-derived neurotrophic factor levels and the stroop interference effect in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Noro Psikiyatı Ars* 2016;53:348-352.
 - 45) Scassellati C, Zanardini R, Tiberti A, Pezzani M, Valenti V, Effedri P, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2014;23:173-177.
 - 46) Sargin E, Pekcanlar Akay A, Resmi H, Alsen Cengizhan S, Özek H, Ellidokuz H, et al. Evaluation of serum brain-derived neurotrophic factor levels in children with attention deficit hyperactivity disorder: preliminary data. *Noropsikiatri Arsivi* 2012;49:96-101.
 - 47) Zhang J, Luo W, Li Q, Xu R, Wang Q, Huang Q. Peripheral brain-derived neurotrophic factor in attention-deficit/hyperactivity disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2018;227:298-304.
 - 48) Rosenfeld RD, Zeni L, Haniu M, Talvenheimo J, Radka SF, Bennett L, et al. Purification and identification of brain-derived neurotrophic factor from human serum. *Protein Expr Purif* 1995;6:465-471.
 - 49) Trajkovska V, Marcussen AB, Vinberg M, Hartvig P, Aznar S, Knudsen GM. Measurements of brain-derived neurotrophic factor: methodological aspects and demographical data. *Brain Res Bull* 2007;73: 143-149.
 - 50) Horger BA, Iyasere CA, Berhow MT, Messer CJ, Nestler EJ, Taylor JR. Enhancement of locomotor activity and conditioned reward to cocaine by brain-derived neurotrophic factor. *J Neurosci* 1999;19: 4110-4122.
 - 51) Simchon-Tenenbaum Y, Weizman A, Rehavi M. Alterations in brain neurotrophic and glial factors following early age chronic methylphenidate and cocaine administration. *Behav Brain Res* 2015;282: 125-132.
 - 52) Amiri A, Torabi Parizi G, Kousha M, Saadat F, Modabbernia MJ, Najafi K, et al. Changes in plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels induced by methylphenidate in children with attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD). *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013;47:20-24.
 - 53) Akay AP, Resmi H, Güney SA, Erkan HÖ, Özyurt G, Sargin E, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in treatment-naïve boys with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with methylphenidate: an 8-week, observational pretest-posttest study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2018;27:127-135.
 - 54) Narita M, Aoki K, Takagi M, Yajima Y, Suzuki T. Implication of brain-derived neurotrophic factor in the release of dopamine and dopamine-related behaviors induced by methamphetamine. *Neuroscience* 2003;119:767-775.
 - 55) Ramos-Quiroga JA, Corominas-Roso M, Palomar G, Gomez-Barros N, Ribases M, Sanchez-Mora C, et al. Changes in the serum levels of brain-derived neurotrophic factor in adults with attention deficit hyperactivity disorder after treatment with atomoxetine. *Psychopharmacology (Berl)* 2014;231:1389-1395.
 - 56) Del'Guidice T, Lemasson M, Etiévant A, Manta S, Magno LA, Escoffier G, et al. Dissociations between cognitive and motor effects of psychostimulants and atomoxetine in hyperactive DAT-KO mice. *Psychopharmacology (Berl)* 2014;231:109-122.
 - 57) Kim BN, Cummins TDR, Kim JW, Bellgrove MA, Hong SB, Song SH, et al. Val/Val genotype of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val⁶⁶Met polymorphism is associated with a better response to OROS-MPH in Korean ADHD children. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011;14:1399-1410.
 - 58) Park JH. Atomoxetine alleviates the symptoms of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) through enhancing of dopamine synthesis and neuronal activity in rats. Seoul: Kyung Hee University;2010.
 - 59) Gunnar MR, Wenner JA, Thomas KM, Glatt CE, McKenna MC, Clark AG. The brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism moderates early deprivation effects on attention problems. *Dev Psychopathol* 2012;24:1215-1223.
 - 60) Kent L, Green E, Hawi Z, Kirley A, Dudbridge F, Lowe N, et al. Association of the paternally transmitted copy of common Valine allele of the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene with susceptibility to ADHD. *Mol Psychiatry* 2005;10:939-943.