

## 주의력결핍 과잉행동장애의 환경요인과 임상적 의미

김 재 원

서울대학교 의과대학 정신과학교실

### Environmental Risk Factors for Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Implications for Clinical Practice

Jae-Won Kim, M.D., Ph.D.

Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

In this review, we have provided an overview of the environmental risk factors for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), focusing on the major environmental toxicants related to the disorder. Researchers have indicated that since the characteristics of ADHD are complex, the disorder's etiology involves multiple genes of moderate effect interacting with environmental factors. The possible roles of prenatal and perinatal exposure have been the main focus of research on environmental risk factors for ADHD. Among environmental toxicants, we reviewed the potential effects on the development of ADHD of exposure to lead, nicotine, alcohol, polychlorinated biphenyls (PCBs), and dioxin. Further, for the each neurotoxicant, clinical prevention or intervention strategies aimed at reducing a child's risk from environmental toxic insults have been presented.

**KEY WORDS** : Attention Deficit Hyperactivity Disorder · Environmental Risk Factors · Environmental Toxicants.

## 서 론

주의력결핍 과잉행동장애(attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD)의 유전율(genetic heritability)은 0.8 정도로 보고되고 있다.<sup>1)</sup> 유전율은 한 집단 내에서 나타나는 어떤 속성의 변산, 쉽게 말하면 다양성의 정도 중에서 유전적 요인으로 설명되는 변산의 비율을 뜻하며, 이에 따르면 ADHD의 경우 환경적 요인으로 설명될 수 있는 변산의 비율은 0.2(20%) 정도로 추정이 된다. 모든 복합형질 질환이 그렇듯이 ADHD도 여러 유전자들과 환경적 요인들과의 상호작용을 통하여 질환이 발생하는 것으로 생각되고 있다.<sup>2)</sup> ADHD의 환경요인에 대한 기존의 연구들에서는 환경적 위험요인 중 주로 산전 및 주산기 노출(prenatal/perinatal exposure)에 초점이 맞추어져 왔다. ADHD에서 논의되는 주요 환경요인들을 간단히 살펴보면, 산전 요인

(prenatal factor)로는 임신 중 모성 흡연 및 음주, 환경독성물질(environmental toxicants) 노출, 심리사회적 스트레스 등이 있으며, 주산기 요인(perinatal factor) 중에서는 저체중출산(low birth weight)으로 대표되는 주산기 합병증들이 많이 논의되었다. 산후 요인(postnatal factor)로는 환경독성물질과 각종 식품 첨가물들이 논의되어 왔다.<sup>1-3)</sup>

이러한 환경요인들 중에서 임상 의사인 소아정신과 의사의 입장에서는 이들 중 임상적 의미를 지니는, 구체적으로 예를 들자면 예방(prevention)이나 조기개입(early intervention)이 가능한 환경요인들에 더 주목할 수 밖에 없겠다. 이것들은 다시 개체 수준에서 조절이 가능한 환경요인과 국가나 사회적 개입, 다시 말하면 시스템적인 접근이 필요한 환경요인들로 구분이 될 수 있는데, 임신 중 모성 흡연이나 음주 같은 경우는 전자에 해당하고, 각종 환경독성물질에 대한 노출은 후자에 해당하겠다.<sup>4)</sup> 이렇게 본고에서는 ADHD의 환경요인과 연관된 임상적 의미에 초점을 맞추어 환경독성물질들 중 ADHD와 관련하여 최근 많이 논의되고 있는 것들을 중심으로 살펴보도록 하겠다. 각각의 환경요인들에 대해서는 환경 노출 경로, ADHD와의 연관성 및 관련 생물학적 기전, 그리고 환경요인에 대한 예방 및 개입 전략의 순서로 기술하도록 하겠다.

접수완료 : 2010년 9월 9일 / 심사완료 : 2011년 11월 3일

Address for correspondence: Jae-Won Kim, M.D., Ph.D., Division of Child and Adolescent Psychiatry, Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Chongno-gu, Seoul 110-744, Korea  
Tel : +82.2-2072-3040, Fax : +82.2-747-2471  
E-mail : adore412@paran.com

## 납(Lead)

아동에서 납중독은 지능 및 주의집중의 저하, 읽기 및 학습능력의 결함, 과잉행동을 비롯한 행동 문제, 반사회적 행동 등과 연관이 있는 것으로 알려져 왔고, 납중독 정도의 수준이 아니더라도 납노출이 주의력결핍이나 과잉행동과 연관이 있다는 보고가 계속 있어왔다.<sup>5-7)</sup> 환경 노출 경로 중 먼저 산전 및 주산기 노출을 살펴보면 납은 우리 몸 속에서 골조직(bone tissue)에 침착이 된다.<sup>8)</sup> 임신기나 수유기 여성의 경우 칼슘에 대한 요구도가 높아지기 때문에 골전환율(bone turnover rate)이 증가되어 있고, 이 때문에 골조직에 침착되었던 납이 혈중으로 유리될 확률이 더 높아진다. 산후 노출에서는 5세 이하의 아동에서 보이는 특유의 hand-to-mouth behavior가 납노출의 주요 경로가 된다. 참고로 현재의 혈중 납농도는 특히 아동의 경우 장기 노출을 반영하는 지표가 될 수 있는 것으로 보고되고 있다.<sup>9,10)</sup>

미국의 경우 1978년 이전에 지어진 집들에서는 납이 함유된 페인트를 사용하였으며, 가솔린 첨가제로도 납이 사용되었다.<sup>11)</sup> 이러한 페인트와 가솔린 첨가제의 사용을 본격적으로 규제하면서 혈중 납농도가 감소하게 되었다. 미국에서의 혈중 납농도의 정상 기준치는 10 $\mu$ g/dL이고, 평균 혈중 농도는 2 $\mu$ g/dL 이하로 유지되고 있다.<sup>12)</sup> 그런데 혈중 납농도 10 $\mu$ g/dL 미만에서도 지능의 저하나 ADHD 증상들이 생길 수 있는 것으로 지속적으로 보고되어 왔고, 현재로서는 중추신경계의 발달에 미치는 독성에 있어서 정해진 역치가 없다는 것이 지배적인 의견이다.<sup>7)</sup> 여러 연구자들은 혈중 납농도의 정상 기준치를 2 $\mu$ g/dL 미만으로 낮출 것을 주장하기도 한다.<sup>11)</sup>

최근의 한 연구에서는 혈중 납농도가 2 $\mu$ g/dL 이상인 경우 2 $\mu$ g/dL 미만인 경우에 비해 ADHD가 위험률이 4배 이상 높아진다는 연구결과가 제시되었다.<sup>13)</sup> ADHD와 저농도의 납노출 간의 연관성을 논하는 데 있어서 대표적으로 인용되는 최근의 한 연구에서는 8~17세 사이의 아동 150명 (ADHD 혼합형 50명, ADHD 주의력결핍형 47명, 대조군 53명)을 연구대상으로 혈중 납농도가 반응 억제(response inhibition)나 주의집중의 기복(response time variability)과 같은 신경심리기능을 매개로 ADHD의 과잉행동-충동성 증상에 영향을 미친다고 보고한 바 있다.<sup>10)</sup> 동물실험들에서는 산전 납노출이 전전두엽에서 세로토닌 회전율(serotonin turnover)을 낮추고, 선조체(striatum)에서의 도파민 회전율(dopamine turnover)을 낮추며, 도파민 제2형 수용체의 supersensitivity를 유발하는 것으로 제시되고 있다.<sup>14)</sup>

위의 내용들을 종합할 때, 납노출은 우리 뇌내의 신경회로 중 주로 피질-선조체 회로(cortico-striatal path-way)를 통하여 ADHD의 증상 중에서는 과잉행동-충동성 증상에 주로 영향을 미치는 것으로 정리할 수 있겠다.

납노출에 대한 예방 및 개입 전략으로는 우선 임신기나 수유기의 여성들에게 칼슘, 인, 비타민 D, 철분 등의 공급을 충분하게 함으로써 골조직으로부터의 납의 이동화(mobilization)를 최소화하는 것이 중요하다.<sup>15)</sup> 산모들에 대한 교육을 통하여 규칙적인 식사, 칼슘 및 철분의 충분한 섭취 등이 이루어질 수 있도록 하는 것이 필요하겠다.<sup>16)</sup> 국가나 지역자치단체의 차원에서는 납이 함유된 음용수 파이프 시스템을 교체하고 보수하는 것이 정책적으로 이루어져야 하겠다.<sup>11)</sup> 최근 우리나라에서도 납으로부터 안전한 건축물, 공원 및 놀이터 만들기 운동들이 많이 이루어지고 있는 추세이다. 가정 단위에서는 진공청소를 정기적으로 하고 카펫의 사용을 최소화하는 것이 필요하다.<sup>17)</sup> 이는 공기 중 미세먼지에 함유된 납이 주로 카펫에 침착되기 때문이다. 이외에도 식사 전 손씻기, 섭취 전 야채 씻기, 실내 대기 중 먼지 농도 낮추기 등의 환경개선 및 개인위생 교육이 아동청소년을 비롯한 일반인 대상으로 반드시 이루어져야 하겠다.<sup>11)</sup>

## 니코틴(Nicotine)

환경성 흡연(environmental tobacco smoke) 혹은 간접 흡연 노출은 아동에서 지적 능력의 결함, 학업 저성취, 주의집중력의 감소, 과잉행동 등과 연관이 있는 것으로 알려져 왔으며, 임신 중 모성 흡연(maternal prenatal smoking)이나 간접흡연 노출은 ADHD의 위험률을 높인다는 것이 여러 연구들을 통하여 보고되어 왔다.<sup>18)</sup> 특히 임신 중 모성 흡연은 ADHD에서 가장 많이 연구된 환경요인이기도 하며, ADHD에 대한 위험비(odds ratio)는 최근의 연구에서 2.39 정도로 제시된 바 있다.<sup>19)</sup> 그렇지만 기존의 연구들은 연구대상수가 비교적 작았고, 니코틴 노출에 대한 측정에 있어서 부모의 보고에 주로 의존했다는 제한점이 있었던 것이 사실이다.<sup>20)</sup>

납노출과 마찬가지로 니코틴 노출에 있어서도 신경행동발달에 미치는 부정적 영향에 있어서 정해진 역치가 없다고 제시되며, 환경성 흡연 노출과 신경인지 발달 사이의 역(逆)의 상관관계는 혈중코티닌(cotinine) 농도 1ng/mL 미만의 지극히 저농도에서도 관찰된다.<sup>20)</sup> 참고로 혈중 혹은 요중 코티닌은 니코틴 노출을 반영하는 생물학적 지표로 이용되고 있다.<sup>21)</sup>

동물실험들에서 산전 니코틴 노출은 니코틴성 아세틸콜린

(nicotinic acetylcholine) 수용체를 통하여 작용하며, 신경 세포의 증식과 분화, 시냅스 형성 및 기능 등 뇌신경 발달에 부정적인 영향을 미치는 것으로 보고된다.<sup>22)</sup> ADHD와 연관된 기전으로는 니코틴이 도파민 신경전달체계에 변화를 가져오며, 특히 도파민 수용체나 도파민 운반체의 기능에 영향을 미치는 것으로 제시되고 있다.<sup>23-25)</sup> 산후 노출의 경우에는 그 정도가 작기는 하지만 산전 노출이 뇌신경 발달에 미치는 영향과 유사한 영향을 미치는 것으로 보고되고 있다.<sup>22,26)</sup> 그렇지만 상대적으로 산후노출이 신경심리 혹은 인지 기능, 그리고 아동의 행동 문제에 어떠한 영향을 미치는지에 대해서는 연구가 많이 이루어지지 않았다.<sup>27)</sup>

니코틴 노출은 비단 시스템적인 접근이 아니더라도 개체 수준에서 예방, 개입할 수 있는 환경요인이다. 고전적인 건강증진 캠페인만으로는 예방효과를 기대하기 어렵다는 보고들이 최근 많이 있으며, 국가나 지역사회단체의 차원에서 교육 대상을 보다 구체적으로 정하는 것이 중요하고, 특히 임신부나 가임기 여성 대상으로 집중적인 교육이 이루어져야 한다고 강조되고 있다.<sup>28,29)</sup>

## 알코올(Alcohol)

결론부터 말하자면 알코올의 경우 니코틴 노출에 비해서는 ADHD와의 연관성이 일관되게 보고되고 있지 못하는 것이 사실이다. 그렇지만 산전 알코올 노출이 있었던 경우 ADHD와 유사한 행동 문제를 보일 수 있다는 보고들이 이전부터 있었기에,<sup>30)</sup> ADHD와 알코올 노출 간의 연관성에 대한 연구들은 계속 이루어져 왔다. 2005년의 한 연구에서는 어머니에서 알코올 남용(alcohol abuse)이 있었던 경우 자녀에서의 ADHD의 위험비가 2.04 정도로 높아진다고 제시하였고, 어머니에서 알코올 의존(alcohol dependence)이 있었던 경우에는 위험비가 3.19 정도로 더 높아졌다.<sup>31)</sup> Linnet 등의 연구에서는 임신 중의 모성 음주와 ADHD 사이의 연관성을 살펴본 기존의 9개의 연구들을 검토하였는데, 이 중 4개의 연구에서 둘 사이에 유의한 상관관계가 있다고 제시하였다.<sup>32)</sup> 이 중 대표적인 연구를 몇가지 살펴보면, Mick 등의 연구에서는 ADHD 군에서 대조군에 비해 어머니의 태내 알코올 노출의 비율이 2.5배 높은 것으로 나타난 바 있는데,<sup>33)</sup> 반면 Hill 등의 연구에서는 이러한 임신 중 모성 음주와 ADHD 사이의 상관관계는 알코올 중독의 가족력, 임신 중 모성 흡연, 어머니의 현재 음주 수준, 부모의 정신병리 등과 같은 요인들을 통제하였을 때 그 통계적 유의성이 확립되지 못하는 것으로 제시하였다.<sup>34)</sup> 이와 같은 연구결과들을 종합할 때, 임신 중 모성 음주는 ADHD와 관련

하여 논의가 지속되어야 할 위험요인임에는 분명하지만 임신 중 모성 흡연에 비해서는 ADHD의 발생에 기여하는 위험요인으로서의 가능성은 떨어지는 것으로 결론내릴 수 있겠다.

ADHD와 관련한 생물학적 기전으로는 ADHD와 알코올 의존이 유전적 요인을 공유한다는 것에 주목하여야 하겠으며, 이와 관련해서는 도파민 D2 수용체 유전자(DRD2), aldehyde dehydrogenase 2 유전자(ALDH2), 세로토닌 운반체 유전자(5-HTT), 세로토닌 1B 수용체 유전자(5-HT1B), catechol-O-methyltransferase 유전자(COMT) 등의 후보유전자들이 논의되고 있다.<sup>35)</sup> 그리고 알코올중독 환자의 자녀(children of alcoholics)에서 ADHD나 우울증과 같은 아동청소년기의 주요 정신질환의 발병률이 높아진다는 것도 ADHD와 알코올 노출 사이의 연관성을 지지하는 증거라고 할 수 있겠다.<sup>36)</sup> 니코틴 노출과 마찬가지로 알코올의 경우도 개체 수준에서 예방할 수 있는 환경요인에 해당하고, 임신부나 가임기 여성을 대상으로 한 교육과 상담이 반드시 이루어져야 한다고 강조되고 있다.<sup>28)</sup>

## PCB와 Dioxin

Polychlorinated biphenyl(PCB)는 persistent organic pollutant(POP)의 일종이며 1개에서 10개의 염소 원자들이 biphenyl에 붙어 있는 화학 물질( $C_{12}H_{10-x}Cl_x$ )로 갑상선 호르몬과 유사한 화학구조를 지닌다.<sup>37,38)</sup> 윤활유, 전기절연재, 변압기와 축전기의 냉각제나 단열제 등에 사용되었으며, 이외에도 살충제, 소화제, 밀봉제, 접착제, 도료 등 다방면으로 사용되었다. 1970년부터 PCB의 독성에 대하여 보고되기 시작하여, 미국의 경우 1977년부터 생산이 금지되었고, 이후로 전세계적으로 생산 및 사용이 금지되었다.<sup>39)</sup> Dioxin은 산업적으로 생산되는 산물은 아니지만, 소각시설 등의 산업폐기물 처리 시설에서 부산물로 생산될 수 있는 물질이다.<sup>40,41)</sup> 1980년대 이후로 전세계적으로 규제되기 시작하면서 다이옥신의 배출은 지속적으로 감소하였다. 그렇지만 PCB나 dioxin의 경우 환경 내에 계속 존재하고 있으며 특히 우리 생태계에서 생선이나 동물 지방 등의 먹이사슬(food chain)에 계속 남아 있다는 것이 문제이다.<sup>37)</sup> 그리고 납이나 니코틴과 같은 다른 환경독성물질과 마찬가지로 중추신경계에 미치는 독성학적인 역치는 아직까지 확립되지 않았다.

PCB에 노출된 동물에서는 반응 억제, 과잉행동 등 ADHD와 연관된 증상들이 나타나는 것으로 보고되었고, 42 PCB에 노출된 아동에 대한 추적관찰 연구에서도 정상 아동에 비해 연속수행검사서 오경보를 더 보이는 것으로 보고된 바 있다.<sup>43)</sup> 최근의 한 연구에서는 PCB에 노출



된 아동의 경우 ADHD나 학습장애의 유병률이 정상 대조군에 비해 높은 것으로 관찰하였다.<sup>44)</sup>

PCB는 중추신경계에서 도파민 운반체를 억제하며, 이는 일시적으로는 시냅스 내 도파민의 농도를 증가시키나, 장기 노출 시에는 도파민의 농도를 감소시키는 것으로 보고되며, 이는 ADHD에서 논의되는 도파민 결핍 이론(dopamine deficit hypothesis)과 연관이 되는 기전이겠다.<sup>3,45)</sup> 한편 PCB와 dioxin은 그 구조적 유사성과 관련하여 갑상선 호르몬을 파괴하는 것으로 알려져 있는데,<sup>38)</sup> 이는 ADHD에서 제시되는 ADHD와 갑상선 호르몬 저항성(thyroid hormone resistance) 사이의 관련성에 대하여 일부 지지하는 증거라고 할 수 있겠다.<sup>46)</sup>

PCB나 dioxin 노출에 대한 예방 및 개입 전략으로는 우선 임신 준비기 및 임신 초기 몇 개월 동안 산모의 갑상선 호르몬 수치를 모니터링하고 필요한 경우 보충하는 것이 필요하겠다.<sup>47)</sup> 갑상선 호르몬 수치는 이들 노출의 정도를 간접적으로 평가할 수 있는 지표이며, 이들 노출에 가장 민감한 태아가 예방 및 조기개입의 목표가 될 수 있겠다. 모유 수유는 PCB 노출이 있었다 하더라도 그 부정적 영향에 대하여 보완할 수 있을 정도로 뇌신경발달에 있어서 보호인자로 작용하는 것으로 알려져 있다.<sup>48)</sup> 특정 지역들에서는 생선에서 PCB나 dioxin의 농도가 높게 검출되는 경우가 있는데, 이러한 위험 지역들에서는 환경독성물질의 농도에 대한 지속적인 모니터링이 필요하겠다. 그렇지만 생선의 경우 뇌신경발달에 필수적인 long chained fatty acid들을 풍부하게 함유하고 있기 때문에, PCB나 dioxin이 먹이사슬에 계속 존재하고 있다고 하더라도, 생선의 섭취를 금지해서는 안 된다고 권고되고 있다.<sup>49)</sup>

## 기타 환경독성물질

이제부터 언급하는 환경독성물질들은 연구가 많이 이루어진 것은 아니지만, 향후 주목받을 가능성이 높은 물질들이다. 첫번째는 플라스틱 연화제로 많이 사용되는 프탈레이트(phthalate)이다. 이는 내분비 교란물질(endocrine disruptor)의 일종으로 에스트로겐 유사 기능(estrogen-like activity)을 보이며, 뇌신경발달에 부정적인 영향을 미칠 수 있는 것으로 보고되고 있다.<sup>50)</sup> 이러한 내분비 교란물질들은 기존의 독성화학물질보다 훨씬 저농도에서 생체에 영향을 미칠 수 있으며, 먹이사슬을 통하여 농축되기 때문에 더욱 위험할 수 있겠다. 이들은 특히 지질친화적(lipophilic)인 특성이 있어서 생체 내에서 주로 지방에 축적되는 것으로 알려져 있다. 프탈레이트의 대사산물은 동물실험들에서 도파민

D4 수용체 유전자(DRD4)나 도파민 운반체 유전자(DAT1)의 발현에 변화를 가져옴으로써 ADHD에서 관찰되는 과잉행동이나 충동성 증상을 유발할 수 있는 것으로 제시되었다.<sup>51)</sup> 국내 연구진의 최근 한 연구에서도 프탈레이트 대사산물의 농도와 ADHD 평가척도 점수 사이에 연관성이 있는 것으로 보고하였고, 연속수행검사로 측정된 오경보나 누락 등과도 관련성이 있는 것으로 보고한 바 있다.<sup>52)</sup>

두번째로 언급하였으면 하는 환경독성물질은 비스페놀 A(bisphenol A, BPA)이다. 폴리카보네이트는 아기 젖병, 물통, 선글라스, 헤어드라이어기, 선풍기 부품, 음료캔 내부 코팅제, 병마개 등에서 광범위하게 사용되는데, 이 폴리카보네이트 소재가 열을 받으면 BPA라는 환경호르몬이 배출된다.<sup>53)</sup> 이는 프탈레이트와 마찬가지로 에스트로겐과 유사한 기능을 지닌다. 최근의 한 연구에서는 산전 BPA 노출이 2세 아동에서의 외현화 행동의 증가와 연관이 있다고 보고한 바 있는데,<sup>54)</sup> 계속 논의와 연구가 이루어져야 하는 환경독성물질로 사료된다.

## 결론

이상에서 ADHD의 환경적 위험요인 중 주로 환경독성물질에 초점을 맞추어 기술하였다. 서론에서도 언급하였듯이 환경독성물질 중에서는 ADHD와의 연관성에 대한 기존 연구들이 많이 있고, ADHD와 관련한 생물학적 기전에 대한 보고들이 있으며, 임상에서의 관점에서 볼 때 이러한 환경요인에 대한 예방이나 개입 전략을 세우는 것이 가능한 것들을 중심으로 고찰하였다. 본고에서 논의된, ADHD와 연관된 환경독성물질 중에서는 납과 니코틴이 임상가의 입장에서 더 주목하여야 하는 환경요인들로 생각되며, 이들에 비해서 알코올은 상대적으로 중요도가 떨어진다고 판단하였다. PCB와 dioxin에 대해서는 ADHD와의 관련성에 대한 보고가 있어왔고 우리 생태계의 먹이사슬에 계속 존재하고 있기 때문에 관심을 지속적으로 가져야 하는 환경요인으로 생각하였다. 프탈레이트나 비스페놀A와 같은 환경호르몬에 대해서는 ADHD와 관련한 연구가 더 이루어져야 할 것으로 사료된다.

**중심 단어:** 주의력결핍 과잉행동장애 · 환경적 위험요인 · 환경독성물질.

## References

- 1) Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005;366:237-248.
- 2) Makris N, Biederman J, Monuteaux MC, Seidman LJ. Towards

- conceptualizing a neural systems-based anatomy of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Dev Neurosci* 2009;31:36-49.
- 3) **Banerjee TD, Middleton F, Faraone SV.** Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatr* 2007;96:1269-1274.
  - 4) **Singh I.** Beyond polemics: science and ethics of ADHD. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:957-964.
  - 5) **Lanphear BP, Dietrich K, Auinger P, Cox C.** Cognitive deficits associated with blood lead concentrations <10 microg/dL in US children and adolescents. *Public Health Rep* 2000;115:521-529.
  - 6) **Canfield RL, Henderson CR Jr, Cory-Slechta DA, Cox C, Jusko TA, Lanphear BP.** Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 microg per deciliter. *N Engl J Med* 2003;348:1517-1526.
  - 7) **Rogan WJ, Ware JH.** Exposure to lead in children--how low is low enough? *N Engl J Med* 2003;348:1515-1516.
  - 8) **Dorea JG.** Mercury and lead during breast-feeding. *Br J Nutr* 2004;92:21-40.
  - 9) **Manton WI, Angle CR, Stanek KL, Reese YR, Kuehnemann TJ.** Acquisition and retention of lead by young children. *Environ Res* 2000;82:60-80.
  - 10) **Nigg JT, Knottnerus GM, Martel MM, Nikolas M, Cavanagh K, Karmaus W, et al.** Low blood lead levels associated with clinically diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder and mediated by weak cognitive control. *Biol Psychiatry* 2008;63:325-331.
  - 11) **Gilbert SG, Weiss B.** A rationale for lowering the blood lead action level from 10 to 2microg/dL. *Neurotoxicology* 2006;27:693-701.
  - 12) **Bellinger DC.** Very low lead exposures and children's neurodevelopment. *Curr Opin Pediatr* 2008;20:172-177.
  - 13) **Braun JM, Kahn RS, Froehlich T, Auinger P, Lanphear BP.** Exposures to environmental toxicants and attention deficit hyperactivity disorder in U.S. children. *Environ Health Perspect* 2006;114:1904-1909.
  - 14) **Kostrzewa RM, Kostrzewa JP, Kostrzewa RA, Nowak P, Brus R.** Pharmacological models of ADHD. *J Neural Transm* 2008;115:287-298.
  - 15) **Mahaffey KR.** Nutrition and lead: strategies for public health. *Environ Health Perspect* 1995;103 Suppl 6:191-196.
  - 16) **Ronchetti R, van den Hazel P, Schoeters G, Hanke W, Rennezova Z, Barreto M, et al.** Lead neurotoxicity in children: is prenatal exposure more important than postnatal exposure? *Acta Paediatr Suppl* 2006;95:45-49.
  - 17) **Yiin LM, Liroy PJ, Rhoads GG.** Impact of home carpets on childhood lead intervention study. *Environ Res* 2003;92:161-165.
  - 18) **Eskenazi B, Castorina R.** Association of prenatal maternal or postnatal child environmental tobacco smoke exposure and neurodevelopmental and behavioral problems in children. *Environ Health Perspect* 1999;107:991-1000.
  - 19) **Langley K, Rice F, van den Bree MB, Thapar A.** Maternal smoking during pregnancy as an environmental risk factor for attention deficit hyperactivity disorder behaviour. A review. *Minerva Pediatr* 2005;57:359-371.
  - 20) **Yolton K, Dietrich K, Auinger P, Lanphear BP, Hornung R.** Exposure to environmental tobacco smoke and cognitive abilities among U.S. children and adolescents. *Environ Health Perspect* 2005;113:98-103.
  - 21) **Puig C, Garcia-Algar O, Monleon T, Pacifici R, Zuccaro P, Sunyer J, et al.** A longitudinal study of environmental tobacco smoke exposure in children: parental self reports versus age dependent biomarkers. *BMC Public Health* 2008;8:47.
  - 22) **Britton AF, Vann RE, Robinson SE.** Perinatal nicotine exposure eliminates peak in nicotinic acetylcholine receptor response in adolescent rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;320:871-876.
  - 23) **Court JA, Lloyd S, Thomas N, Piggott MA, Marshall EF, Morris CM, et al.** Dopamine and nicotinic receptor binding and the levels of dopamine and homovanillic acid in human brain related to tobacco use. *Neuroscience* 1998;87:63-78.
  - 24) **Muneoka K, Nakatsu T, Fuji J, Ogawa T, Takigawa M.** Prenatal administration of nicotine results in dopaminergic alterations in the neocortex. *Neurotoxicol Teratol* 1999;21:603-609.
  - 25) **Weiss S, Tzavara ET, Davis RJ, Nomikos GG, Michael McIntosh J, Giros B, et al.** Functional alterations of nicotinic neurotransmission in dopamine transporter knock-out mice. *Neuropharmacology* 2007;52:1496-1508.
  - 26) **Miao H, Liu C, Bishop K, Gong ZH, Nordberg A, Zhang X.** Nicotine exposure during a critical period of development leads to persistent changes in nicotinic acetylcholine receptors of adult rat brain. *J Neurochem* 1998;70:752-762.
  - 27) **Kollins SH, Garrett ME, McClernon FJ, Lachiewicz AM, Morrissey-Kane E, FitzGerald D, et al.** Effects of postnatal parental smoking on parent and teacher ratings of ADHD and oppositional symptoms. *J Nerv Ment Dis* 2009;197:442-449.
  - 28) **Mazur LJ.** Pediatric environmental health. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2003;33:6-25.
  - 29) **Merom D, Rissel C.** Factors associated with smoke-free homes in NSW: results from the 1998 NSW Health Survey. *Aust N Z J Public Health* 2001;25:339-345.
  - 30) **Huizink AC, Mulder EJ.** Maternal smoking, drinking or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human offspring. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30:24-41.
  - 31) **Knopik VS, Sparrow EP, Madden PA, Bucholz KK, Hudziak JJ, Reich W, et al.** Contributions of parental alcoholism, prenatal substance exposure, and genetic transmission to child ADHD risk: a female twin study. *Psychol Med* 2005;35:625-635.
  - 32) **Linnert KM, Dalsgaard S, Obel C, Wisborg K, Henriksen TB, Rodriguez A, et al.** Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *Am J Psychiatry* 2003;160:1028-1040.
  - 33) **Mick E, Biederman J, Faraone SV, Sayer J, Kleinman S.** Case-control study of attention-deficit hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use, and drug use during pregnancy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:378-385.
  - 34) **Hill SY, Lowers L, Locke-Wellman J, Shen SA.** Maternal smoking and drinking during pregnancy and the risk for child and adolescent psychiatric disorders. *J Stud Alcohol* 2000;61:661-668.
  - 35) **Kim JW, Park CS, Hwang JW, Shin MS, Hong KE, Cho SC, et al.** Clinical and genetic characteristics of Korean male alcoholics with and without attention deficit hyperactivity disorder. *Alcohol Alcohol* 2006;41:407-411.
  - 36) **Reich W, Earls F, Frankel O, Shayka JJ.** Psychopathology in children of alcoholics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993;32:995-1002.
  - 37) **Williams JH, Ross L.** Consequences of prenatal toxin exposure for mental health in children and adolescents: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007;16:243-253.
  - 38) **Kimura-Kuroda J, Nagata I, Kuroda Y.** Disrupting effects of hydroxy-polychlorinated biphenyl (PCB) congeners on neuronal development of cerebellar Purkinje cells: a possible causal factor for developmental brain disorders? *Chemosphere* 2007;67:S412-S420.
  - 39) **Ross G.** The public health implications of polychlorinated biphenyls (PCBs) in the environment. *Ecotoxicol Environ Saf* 2004;59:275-291.
  - 40) **Schantz SL, Widholm JJ, Rice DC.** Effects of PCB exposure on neuropsychological function in children. *Environ Health Perspect* 2003;111:357-376.
  - 41) **Vreugdenhil HJ, Mulder PG, Emmen HH, Weisglas-Kuperus N.** Effects of perinatal exposure to PCBs on neuropsychological functions in the Rotterdam cohort at 9 years of age. *Neuropsychology* 2004;18:185-193.
  - 42) **Sable HJ, Powers BE, Wang VC, Widholm JJ, Schantz SL.** Alterations in DRH and DRL performance in rats developmentally exposed to an environmental PCB mixture. *Neurotoxicol Teratol* 2006;

- 28:548-556.
- 43) **Stewart P, Reihman J, Gump B, Lonky E, Darvill T, Pagano J.** Response inhibition at 8 and 9 1/2 years of age in children prenatally exposed to PCBs. *Neurotoxicol Teratol* 2005;27:771-780.
  - 44) **Lee DH, Jacobs DR, Porta M.** Association of serum concentrations of persistent organic pollutants with the prevalence of learning disability and attention deficit disorder. *J Epidemiol Community Health* 2007;61:591-596.
  - 45) **Shain W, Bush B, Seegal R.** Neurotoxicity of polychlorinated biphenyls: structure-activity relationship of individual congeners. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991;111:33-42.
  - 46) **Hauser P, Zemetkin AJ, Martinez P, Vitiello B, Matochik JA, Mixson AJ, et al.** Attention deficit-hyperactivity disorder in people with generalized resistance to thyroid hormone. *N Engl J Med* 1993;328:997-1001.
  - 47) **Winneke G, Walkowiak J, Lilienthal H.** PCB-induced neurodevelopmental toxicity in human infants and its potential mediation by endocrine dysfunction. *Toxicology* 2002;181-182:161-165.
  - 48) **Ribas-Fito N, Sala M, Kogevinas M, Sunyer J.** Polychlorinated biphenyls (PCBs) and neurological development in children: a systematic review. *J Epidemiol Community Health* 2001;55:537-546.
  - 49) **Lundqvist C, Zuurbier M, Leijts M, Johansson C, Ceccatelli S, Saunders M, et al.** The effects of PCBs and dioxins on child health. *Acta Paediatr Suppl* 2006;95:55-64.
  - 50) **Tanida T, Warita K, Ishihara K, Fukui S, Mitsuhashi T, Sugawara T, et al.** Fetal and neonatal exposure to three typical environmental chemicals with different mechanisms of action: mixed exposure to phenol, phthalate, and dioxin cancels the effects of sole exposure on mouse midbrain dopaminergic nuclei. *Toxicol Lett* 2009;189:40-47.
  - 51) **Masuo Y, Morita M, Oka S, Ishido M.** Motor hyperactivity caused by a deficit in dopaminergic neurons and the effects of endocrine disruptors: a study inspired by the physiological roles of PACAP in the brain. *Regul Pept* 2004;123:225-234.
  - 52) **Kim BN, Cho SC, Kim Y, Shin MS, Yoo HJ, Kim JW, et al.** Phthalates exposure and attention-deficit/hyperactivity disorder in school-age children. *Biol Psychiatry* 2009;66:958-963.
  - 53) **Lakind JS, Naiman DQ.** Daily intake of bisphenol A and potential sources of exposure: 2005-2006 National Health and Nutrition Examination Survey. *J Expo Sci Environ Epidemiol*:2010 p.17.
  - 54) **Braun JM, Yolton K, Dietrich KN, Hornung R, Ye X, Calafat AM, et al.** Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behavior. *Environ Health Perspect* 2009;117:1945-1952.