

주의력결핍 과잉행동장애 아동과 청소년에서의 환경 및 가족적 위험 요인

순천향대학교 의과대학 부천병원 정신건강의학교실,¹ 대전대학교 산업광고 심리학과,²
정효경 나눔정신건강의학과의원³

박현정¹ · 박준호² · 나경세¹ · 정효경³ · 정한용¹ · 김신겸¹ · 이소영¹

Environmental and Familial Risk Factors of Children and Adolescents with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder

Hyun-Jung Park, MD¹, Joon-Ho Park, PhD², Kyeong-Sae Na, MD¹,
Hyo Kyung Jung, MD³, Han-Yong Jung, MD, PhD¹,
Shin-Gyeom Kim, MD¹ and Soyoung Irene Lee, MD, PhD¹

¹Department of Psychiatry, College of Medicine, Soonchunhyang University, Bucheon Hospital, Bucheon, Korea

²Department of Industrial and Advertising Psychology, Daejeon University, Daejeon, Korea

³Nanum Psychiatric Clinic, Busan, Korea

Objectives The aim of this study was to analyze the environmental and familial variables associated with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents.

Methods Children and adolescents aged 6-18 with in attention, hyperactivity, or impulsivity who visited the Department of Psychiatry at Soonchunhyang University Bucheon Hospital from April 2006 to April 2012, were interviewed for diagnosis of ADHD. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition symptom criteria for ADHD were assessed using a semi-structured interview, the schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children present and lifetime version (K-SADS-PL). Environmental and familial variables were obtained using questionnaires for parents.

Results In total, 262 children and adolescents with ADHD (n=139) and control subjects (n=123) were recruited. In a multivariate logistic regression model, results of this study showed that maternal psychiatric problem during pregnancy, dystoia, forceps/vacuum use during delivery, and unplanned pregnancy were risk factors for ADHD.

Conclusion Findings of this study showed an association of some prenatal factors (such as unplanned pregnancy or maternal psychiatric problem during pregnancy) and some perinatal factors (dystocia and forceps/vacuum use during delivery) with increased risk of ADHD. The identified risk factors are environmental, and therefore potentially preventable. Conduct of further prospective studies is needed in order to clarify the potential role of these risk factors for ADHD.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2013;52:243-252

KEY WORDS ADHD · Risk factors · Environmental · Familial.

Received May 13, 2013
Revised June 20, 2013
Accepted July 1, 2013

Address for correspondence

Soyoung Irene Lee, MD, PhD
Department of Psychiatry,
College of Medicine,
Soonchunhyang University,
Bucheon Hospital, 170 Jomaru-ro,
Wonmi-gu, Bucheon 420-767, Korea
Tel +82-32-621-5063
Fax +82-32-621-6909
E-mail irenelee@medimail.co.kr

서 론

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder(이하 ADHD)는 학령전기 또는 학령기 아동들에서 가장 흔히 관찰되는 정신 질환 중 하나로 부주의(inattention), 충동성(impulsivity), 과잉행동(hyperactivity)과 같은 임상적 특성을 나타내며,¹⁾ 소아정신과 및 정신보건 서비스 기관으로 의뢰되는 아동의 약 30~50%를 차지한다.²⁾ 그간 ADHD의 원인에 대한 많은 연구들이 있어 왔으나, 아직까지 그 원인이 정확하게 밝혀지지

않은 상태이고, 현재로서는 다양한 유전적 혹은 비유전적, 즉 환경적 원인에 대한 연구들이 진행되고 있는 실정이다.

우선 유전적 원인에 대한 연구에서 이란성 쌍둥이보다 일란성 쌍둥이에서 더 높은 유병률을 보이며³⁾ 가족연구에서 양부모나 입양된 형제들에 비해 직접적으로 가까운 혈연 친족들 사이에서 ADHD의 발생 일치율이 더 높게 나타났다. 하지만 일란성 쌍생아에서 100%의 일치율을 보이지 않는 점을 감안했을 때 유전적 요인뿐 아니라 비유전적 요인도 영향을 주는 것으로 추측되어 현재로서는 ADHD가 단일 위험 요인

으로 설명될 수 없고 여러 위험 요인들이 복합적으로 상호작용하여 나타나는 다요인적 질환으로 이해되고 있다.³⁾

또한 유전적 요인에 대한 연구가 ADHD의 병태생리를 파악하는 데에 중요한 역할을 하고 있으나, 관련 유전자들이 규명된다 하더라도 임상으로서 이러한 정보를 활용하여 ADHD를 예방하거나, 병의 경과를 변화시키는 데에는 한계가 있다. 반면 환경적 요인의 경우, 부모나 사회 또는 관련 전문가들의 노력으로 충분히 조절이 가능하여 병의 발병률을 낮추거나 경과의 악화를 예방할 수 있다는 점에서 이를 규명하는 것은 공중보건학적으로 매우 중요한 의미가 있겠다.

따라서 ADHD의 환경적 위험 요인에 대해서도 관심을 갖게 되는데, 일반적으로 환경적 위험 요인은 크게 신경생물학적 요인과 정신사회적 요인으로 구분되고 있다.^{4,5)} 신경생물학적 환경적 요인 중 특히 임신, 분만, 주산기에 대한 연구가 활발히 진행되었는데, 임신 기간 중 산모의 스트레스나 흡연, 음주, 혹은 분만과정 중의 산과적 합병증으로 급만성적인 뇌손상과 뇌발달의 장애가 야기될 것이라는 연구가 꾸준히 있어 왔다.^{6,7)} 또한 출산 후, 납이나 환경호르몬과 같은 환경독성물질이나 각종 식품 첨가물들에의 노출에 대한 연구가 있어왔으며, 국내의 한 종설⁸⁾에서는 납과 니코틴이 ADHD 발병에 미치는 영향을 강조하고, 관련된 생물학적 기전, 예방 방법 등을 살펴보았다. 반면 정신사회적 환경적 요인과 관련된 연구에서는 부모의 양육방식이나 경제적 상태와 같은 출산 후 아이의 성장 환경 등을 강조하였다.^{5,9)} 국내의 한 선행 연구¹⁰⁾에서는 ADHD 환자들을 대상으로 신경생물학적 및 정신사회적 환경 요인들을 조사하여 조산, 산모의 스트레스, 주양육자의 변화, 산후 우울증 그리고 아동의 언어발달의 지연 등이 유의미한 위험 요인으로 밝혀진 바 있다. 이 연구에서는 가족력에 대한 조사는 포함되지 않았다.

최근 ADHD의 위험 요인에 대한 연구들의 경향을 보면, 유전적 요인과 환경적 요인을 구분하기 보다는 유전적 취약성이 있는 환자들에서 환경적 요인이 함께 작용하여 질환이 발현된다는 기본적인 입장에 따라 유전적 요인과 환경적 요인 모두를 조사하는 추세이다. 하지만 아직 국내에서는 유전적 요인과 환경적 요인을 모두 조사한 연구가 없어, 본 연구에서는 가족적 요인과 환경적 요인 모두를 포함시켜 ADHD의 발생에 어떠한 요인이 관여하는지를 알아보았다. 가족적 요인에는 부모나 일차 친족의 ADHD 기왕력과 ADHD와 관련된 주요 질환들에 대한 가족력을 포함시켰고, 환경적 요인에는 다양한 신경생물학적 요인과 정신사회적 요인들을 포함시켰다. 본 연구의 또 다른 강점으로는 방법론적으로 ADHD 진단의 신뢰성과 타당성을 높이기 위해 반구조화된 면담¹¹⁾을 실시하여 대상군을 선별하였으며 소아청소년 정신과 의사와 임

상심리 전문가가 이차 면담을 하여 진단을 더욱 공고히 하였다. 또한 기존의 연구들에서 동일한 위험 요인이라 하더라도, 각 연구마다 결과가 다르게 나오는 경우가 많았는데, 이는 변수를 처리하는 방법론적 요인과 관련이 있을 것으로 생각되었다. 특히 범주형 변수인 경우가 이에 해당될 것이다. 이에 본 연구에서는 부모의 학력, 경제력 등의 변수들을 선행 연구들에서보다 더 세밀하게 분류하여 응답을 얻었고, 결측값을 조정하면서 유의한 결과가 나타나는지를 관찰하며 ADHD의 유의한 위험 요인을 놓치지 않도록 주의하였다.

요약하면, 본 연구는 엄격하게 진단된 한국인 ADHD 아동과 청소년들을 대상으로 기존에 알려진 임신, 분만, 주산기와 관련된 신경생물학적 환경 요인, 출산 후 아이의 성장 과정과 관련된 정신사회적 환경 요인, 그리고 가족적 요인들로 정교하게 구성된 부모 설문지를 이용하여 ADHD의 위험 요인을 알아내고자 하였다.

방 법

대상군

본 연구는 2006년 4월부터 2012년 4월까지 순천향대학교 부천병원 정신건강의학과 외래에 부주의, 과잉행동 및 충동성 관련 문제를 주소로 내원한 6세에서 18세 미만의 아동과 청소년 그리고 그 부모들을 대상으로 하였다.

부모 보고에 의해 과거 또는 현재 발달장애나 정신지체, 정신증, 조울병을 진단받은 적이 있는 경우, 심한 신체적 질병을 앓거나 현재 지속적으로 복용하는 약이 있는 경우는 연구대상에서 제외하였다. 또한 한국 웨슬러 아동지능검사(Korean Wechsler Intelligence Scale for Children-Third Edition)¹²⁾를 이용하여 실시한 아동의 전체 지능이 70점 미만인 경우에도 연구대상에서 제외하였다.

정신과적 진단은 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-4th edition(이하 DSM-IV)에 근거한 K-SADS-PL 6~18 years¹¹⁾을 이용하여 ADHD와 공존질환을 확인하였다. K-SADS-PL은 아동과 청소년의 현재 및 과거 정신 질환을 DSM-III-R과 DSM-IV의 진단기준에 따라 평가하기 위해서 고안된 반구조화된 진단적 면접 도구이다. ADHD 진단을 충족하기 위해서는 주의력결핍 항목 중 6개 이상, 과잉행동-충동성 항목 중 6개 이상에 해당되거나 주의력결핍 항목과 과잉행동-충동성 항목 모두에 6개 이상 해당되는 경우로, 각 문항은 '정보없음' 0점, '없음' 1점, '역치하' 2점, '역치' 3점으로 계산하여 3점 이상인 경우만을 해당되는 것으로 처리하였다. 또한 증상이 7세 이전에 보이고, 증상으로 인한 장애가 2가지 이상의 장소에서 존재하며, 사회적, 학

업적, 직업적 기능에 심한 장애가 있을 경우에 진단을 내렸다. 면담은 아동을 먼저 실시한 후, 부모를 실시하였으며, 광범위한 면담 훈련을 받은 임상심리학자가 일차 면담을 실시하고 소아청소년정신과의사와 임상심리전문가가 이차 면담을 실시하였다. 각 정보원과 면담자 간에 차이가 있는 경우 진단 회의를 통해 최상의 임상적 판단을 내렸다.

정상 대조군의 경우 병원에 공고를 하거나 외래를 통해 모집한 두 가지 경로를 통해 선별하였다. 진단적 검사에 앞서 ADHD군과 동일한 제외기준을 적용하였다. K-SADS-PL을 이용하여 면담한 결과, ADHD의 진단 기준의 주의력결핍 항목 중 '역치' 3점으로 응답한 항목이 4항목 미만이고 과잉행동-충동성 항목도 마찬가지로 4항목 미만이어야 하며 사회적, 학업적, 직업적 기능 모두에서 장애를 보이지 않는 경우를 대조군으로 포함시켰다.

이 연구는 순천향대학교 부천병원 임상시험심사위원회의 승인을 받았고 연구 대상의 부모와 아이로부터 연구 참여에 대한 서면 동의를 획득한 후에 이루어졌다.

평가도구

본원 정신건강의학과에서 본 연구에 앞서 ADHD의 위험요인을 평가하기 위하여 아동 및 청소년의 발달력 설문지를 제작하였다. 이 발달력 설문지는 아동의 양육을 책임지고 아동을 가장 잘 아는 일차양육자가 자녀의 임신과 출산, 발달과정, 양육 환경 등과 관련된 여러 요인들에 대해 자기 평가식으로 보고하도록 제작되었다. 큰 범주로는 임신과 출산, 아이의 건강, 아이의 발달, 가족에 관한 질문으로 이루어져 있다. 본 연구에서는 임신과 출산, 아이의 가족에 관한 질문에 대한 응답을 이용하였다. 응답은 예/아니오/잘 모름 중 선택하도록 하였으며 잘 모름은 결측값으로 처리하였다.

신경생물학적 위험 요인에 관한 질문

신경생물학적 위험 요인을 평가하기 위한 문항들은 총 5개의 세부항목으로 구성되어 있다. 첫 번째 세부항목은 임신 전에 대한 질문으로 불임이었는지, 불임 치료를 받고 있었는지, 계획 없는 임신이었는지, 산모의 신체적 질병이 있었는지의 질문을 포함하였고, 두 번째 세부항목은 임신 중 약물복용에 대한 질문으로 비타민 종류를 제외한 치료적 약물, 흡연, 술, 하루 3잔 이상의 커피나 차, 중독성 약물의 복용 여부에 대한 질문을 포함하였다. 세 번째 세부항목에는 임신 중 산모의 스트레스에 관한 질문으로 심한 스트레스, 주거 환경 변화 여부, 결혼 상태 변화 여부, 고용 상태 변화 여부, 경제적 어려움, 주위로부터 정서적 지지를 받은 적이 있는지 여부, 산모의 정신과적 문제에 대한 질문이 포함되었다. 네 번째 세부항

목에는 출산과정에 대한 질문으로 2주 이상의 조산이나 지연임신, 조기 양막파수, 겸자/흡입만, 약물이나 도구 사용을 제외한 난산, 응급/예정된 제왕절개, 둔위분만에 대한 질문이 포함되었다. 다섯 번째 세부항목에는 출생 직후 아동의 상태에 대한 질문으로 호흡곤란, 황달, 인큐베이터 치료에 대한 질문을 포함하였다.

정신사회적 위험 요인에 관한 질문

정신사회적 위험 요인을 평가하기 위한 문항들은 총 5개의 세부항목으로 구성되어 있다. 첫 번째 세부항목은 부모의 최종 학력을 무학부터 대학원 졸업(또는 중퇴)까지 7개의 범주로 나누어서 조사한 후 '무학~중학교 졸업'과 '고등학교 중퇴~대학원 졸업'의 두 개의 범주로 나누었다. 두 번째 세부항목은 경제력으로 상, 중상, 중, 중하, 하의 5개 범주로 조사한 후, ADHD와 낮은 경제력과의 관계를 살펴보기 위하여 중하와 하를 하나의 응답문항으로 분류하여 낮은 경제력으로 처리하였다. 세 번째 세부항목은 현재 부모의 결혼 상태에 대한 질문으로 결혼, 별거, 이혼, 사별로 나누어 기입하도록 하였으며 별거/이혼/사별을 하나의 응답문항으로 처리하였다. 네 번째 세부항목은 아동이 3세 이전에 주 양육자로부터 격리되었는지 여부이고, 다섯 번째 세부항목은 가족 내 과밀현상을 파악하기 위해 3명 이상의 자녀와 함께 살고 있는지에 대한 질문이었다.

가족적 위험 요인에 관한 질문

가족적 위험 요인을 평가하기 위한 문항들은 총 3개의 세부항목으로 구성되어 있다. 첫 번째 세부항목에서는 부모와 형제, 자매가 각각 ADHD를 정식으로 진단을 받지 않았으나 주의력 결핍, 과잉행동, 충동성의 ADHD 증상이 있는 경우에 대해 질문하였다. 두 번째 세부항목은 부모가 '신경성' 문제로 치료받은 과거력이 있는지 여부에 관한 질문으로 구성되어 있다. 세 번째 세부항목은 부모, 친인척, 형제, 자매가 ADHD, 비행, 반사회적 인격, 충동장애, 알코올 남용 등의 정신과적 문제를 갖고 있는지 여부에 대한 질문들이 포함되었다.

통계분석방법

인구사회학적 특성을 조사하기 위하여 ADHD군과 대조군 간의 나이, 전체 지능, 언어성 지능, 동작성 지능의 차이를 독립 t-test를 시행하여 분석하였고 성별의 차이는 chi-square test로 분석하였다. 발달력 설문지의 각 항목에 대하여 빈도의 차이를 분석하기 위하여 chi-test를 시행하였다.

Attention-deficit/hyperactivity disorder의 유의한 위험요인을 추출하기 위하여 ADHD군과 대조군 간에 신경생물

학적 위험 요인의 세부항목 5개, 정신사회적 위험 요인의 세부항목 5개, 가족적 위험 요인의 세부항목 3개, 총 13개의 세부항목 내의 변수들을 대상으로 범주별로 이분형 다변량 로지스틱 회귀분석(binary multivariate logistic regression)을 시행하여 odds ratio(이하 OR)와 유의수준을 확인하였다. 이때 성별과 나이는 통제하였다. 각 세부항목별로 유의하게 나온 항목들을 산출하여 다시 이분형 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하여 OR과 유의수준, 95% confidence interval(이하 CI)을 확인하였다.

유의수준은 p-value 0.05 이하로 설정하였고, 수집된 자료의 통계 분석은 Statistical Package for the Social Sciences 14.0판(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다.

결 과

인구사회학적 특성(표 1)

본 연구에는 ADHD군 139명과 대조군 123명, 총 262명의 아동과 청소년들이 참여하였다. ADHD군에서 동시이환된 질환은 적대적반항장애 15명, 품행장애 1명, 외상후 스트레스장애 1명, 주요우울장애 2명, 기분부전장애 1명, 유뇨증 1명, 유분증 2명, 뚜렛장애 1명, 만석 틱장애 1명, 일과성 틱장애 1명이었다. 두 군 간 평균 나이에 차이가 있는지 살펴보기 위해 실시한 t-test 결과, ADHD군의 나이는 평균 9.09세[standard deviation(이하 SD) 2.44]였고 대조군은 평균 9.95세(SD 2.63)로 유의한 차이를 보였다. ADHD군의 남녀비는 6.3 : 1(남 120, 여 19)이었고, 대조군은 2.3 : 1(남 86, 여 37)로 chi-test 결과, ADHD군에서 남아의 비율이 더 많았다.

지능지수를 t-test로 비교한 결과, 전체 지능지수는 ADHD군의 경우 95.64(SD 12.89)점 그리고 대조군의 경우는 97.77(SD 14.17)로 두 군 간에 차이가 없었다. 세부적으로 언어성

Table 1. Demographic characteristics of the subjects

	ADHD group (n=139)	Control group (n=123)
Age (years)*	9.09 (2.44)	9.95 (2.63)
Sex†		
Male	120 (86.3)	86 (69.9)
Female	19 (13.7)	37 (30.1)
IQ		
Total	95.64 (12.89)	97.77 (14.17)
Verbal	99.23 (13.76)	99.94 (15.05)
Performance‡	91.91 (13.91)	96.06 (13.53)

All data were presented as mean (±SD) or frequency (%). *: F=2.02, p=0.006, p-value by student's t-test, †: $\chi^2=10.45$, p=0.001, p-value by chi-square test, ‡: F=0.11, p=0.01, p-value by chi-square test. ADHD : Attention-deficit/hyperactivity disorder, SD : Standard deviation, IQ : Intelligence quotient

지능지수는 ADHD군 99.23(SD 13.76)점, 대조군 99.94(SD 15.05)점으로 차이가 없었으나, 동작성 지능지수는 ADHD군 91.91(SD 13.91)점, 대조군 96.06(SD 13.53)점으로 ADHD군이 더 낮았다.

ADHD군과 대조군 사이의 신경생물학적 위험 요인 비교(표 2)

임신 전

계획 없는 임신이었던지를 묻는 항목에 대해 '예'로 대답한 경우가 ADHD군에서 대조군보다 더 많았는데(p=0.03), 각각 ADHD군 50명(63.3%), 대조군 29명(36.7%)이었다.

불임, 불임에 대한 치료, 신체적 질병 항목에서는 두 군 간에 빈도의 차이가 없었다.

임신 중 약물 복용

임신 중 치료적 약물, 흡연, 술, 커피 그리고 중독성 약물 복용 여부 항목에서 ADHD군과 대조군 간에 빈도의 차이가 없었다.

임신 중 스트레스

임신 중 산모의 정신과적 문제에 관한 항목에서 ADHD군이 18명(81.8%), 대조군이 4명(18.2%)으로 ADHD군에서 대조군에 비해 유의하게 더 많았으며(p=0.02), 심한 스트레스, 주거 환경이나 결혼 상태, 고용 상태의 변화, 경제적 어려움 그리고 주변으로부터의 정서적 지지 여부 항목에서는 두 군 간에 빈도의 차이가 없었다.

출산 당시

겸자/흡입분만이 ADHD군에서 28명(73.7%), 대조군에서 10명(26.3%)으로 ADHD군에서 대조군에 비해 유의하게 더 많았고(p=0.006), 출산 중 약물이나 도구 사용을 제외한 난산의 경우도 ADHD군이 14명(73.3%), 대조군 5명(26.3%)으로 ADHD군이 대조군에 비해 유의하게 더 많았다(p=0.05). 2주 이상의 조산과 지연임신, 조기 양막파수, 출산 중 약물 사용, 응급/예정된 제왕절개, 둔위분만 항목에서는 두 군 간에 빈도의 차이가 없었다.

출생 직후

출생 직후 아동의 호흡 곤란, 황달 그리고 인큐베이터 치료 항목에서 ADHD군과 대조군 간에 빈도의 차이가 없었다.

ADHD군과 대조군 사이의 정신사회적 위험 요인 비교(표 3)

우선 아동의 어머니와 아버지의 최종 학력은 ADHD군과

Table 2. Neurobiological environmental risk factors between the ADHD and control groups

	ADHD group (n=139)	Control group (n=123)	Odds ratio (95% CI)
	n (%)	n (%)	
Pregestation			
Infertility	8 (57.1)	6 (42.9)	0.98 (0.21–3.93)
Treatment of infertility	8 (42.1)	11 (57.9)	0.50 (0.16–1.51)
Unplanned pregnancy*	50 (63.3)	29 (36.7)	1.88 (1.03–3.42)
Medical illness	8 (88.9)	1 (11.1)	3.87 (0.31–47.02)
Substance intake during pregnancy			
Therapeutic drug	11 (57.9)	8 (42.1)	0.89 (0.32–2.47)
Smoking	14 (82.4)	3 (17.6)	3.18 (0.78–12.92)
Alcohol	9 (64.3)	5 (35.7)	1.28 (0.35–4.63)
Coffee/tea	5 (41.7)	7 (58.3)	0.59 (0.18–1.97)
Addictive drug	–	–	–
Maternal stress during pregnancy			
Severe stress	70 (59.8)	47 (40.2)	1.55 (0.80–3.03)
Residence change	33 (57.9)	24 (42.1)	0.55 (0.25–1.21)
Change of marriage state	9 (50.0)	9 (50.0)	2.19 (0.54–8.93)
Change of employment	12 (70.6)	5 (29.4)	0.84 (0.21–3.31)
Financial problem	29 (59.2)	20 (40.8)	1.10 (0.45–2.68)
Emotional support	7 (33.3)	14 (66.7)	2.32 (0.84–6.39)
Maternal psychiatric problem†	18 (81.8)	4 (18.2)	4.75 (1.20–18.77)
Delivery			
Preterm birth (>2 weeks)	32 (61.5)	20 (38.5)	1.12 (0.55–2.31)
Postterm birth (>2 weeks)	12 (46.2)	14 (53.8)	0.86 (0.31–2.35)
Premature rupture of membranes	19 (55.9)	15 (44.1)	0.99 (0.39–2.51)
Drug use during delivery	29 (54.7)	24 (45.3)	1.19 (0.54–2.64)
Forceps/vacuum use during delivery‡	28 (73.7)	10 (26.3)	3.77 (1.45–9.77)
Dystocia (except use of drug, forceps)§	14 (73.3)	5 (26.3)	3.44 (0.98–11.98)
Emergency cesarean delivery	26 (53.1)	23 (46.9)	0.62 (0.26–1.45)
Planned cesarean delivery	37 (56.9)	28 (43.1)	1.12 (0.56–2.26)
Breech delivery	0 (0)	3 (100)	–
Postpartum newborn infant			
Dyspnea	3 (100)	0 (0)	–
Jaundice	18 (61.3)	12 (38.7)	2.01 (0.73–5.51)
Use of incubator	13 (56.5)	10 (43.5)	0.47 (0.14–1.57)

Adjusted for age and sex. * : B=0.63, Wald=4.28, p-value=0.03, † : B=1.55, Wald=4.94, p-value=0.02, ‡ : B=1.36, Wald=0.48, p-value=0.006, § : B=1.24, Wald=0.64, p-value=0.05. ADHD : Attention-deficit/hyperactivity disorder, CI : Confidence interval

대조군 간에 차이가 없었다. 경제력을 상, 중상, 중, 중하, 하로 세분화하여 각각을 비교하였을 때 ADHD군과 대조군 간에 차이가 없었으나, 중하와 하를 단일 변수로 묶어 낮은 경제력으로 처리하여 두 군 간의 차이를 분석했을 때는 ADHD군에서 대조군에 비해 낮은 경제력이 더 빈번하게 나타났다(p=0.02). 부모님의 별거/이혼/사별, 3세 이전에 주 양육자와의 격리, 3명 이상의 자녀에서 모두 ADHD군이 대조군에 비해 더 많은 응답을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

ADHD군과 대조군 사이의 가족적 위험 요인 비교(표 4)

아동의 아버지, 어머니 그리고 형제나 자매가 ADHD의 증

상을 보이는지 항목과 부모가 '신경성' 문제로 치료를 받은 과거력이 있는지 항목에서 ADHD군에서 대조군에 비해 더 높은 빈도를 보였으나, 통계적으로 유의미한 수준은 아니었다.

부모, 친인척, 형제, 자매의 정신과적 가족력에 대한 항목 분석 결과, 알코올 가족력이 있는 경우가 ADHD군에서 대조군에 비해 유의하게 더 많았다(p=0.03). 가족의 ADHD, 비행, 반사회적 인격 그리고 충동장애 항목에서는 두 군 간에 빈도의 차이는 없었다.

ADHD 위험 요인의 OR(표 5)

정신사회적, 신경생물학적 그리고 가족적 위험 요인들 중

ADHD군과 대조군 사이에 빈도의 차이가 유의하게 나타난 항목들(임신 중 산모의 정신과적 문제, 난산, 겸자/흡입분만, 계획 없는 임신, 낮은 경제력, 알코올 가족력)을 모아, 성별과 나이를 통제한 뒤 이분형 다변량 로지스틱 회귀분석을 통해 다시 한 번 유의하게 나온 항목들을 추출하였다.

그 결과, 최종적으로 임신 중 산모의 정신과적 문제(OR=5.76, 95% CI=1.32-25.14), 난산(OR=4.79, 95% CI=1.37-

16.73), 겸자/흡입분만(OR=3.75, 95% CI=1.45-9.66), 계획 없는 임신(OR=1.97, 95% CI=0.98-3.97)이 ADHD의 유의한 위험 요인으로 추출되었다.

고찰

본 연구에서는 반구조화된 면담을 통하여 엄격하게 진단

Table 3. Psychosocial environmental risk factors between the ADHD and control groups

	ADHD group (n=139)	Control group (n=123)	Odds ratio (95% CI)
	n (%)	n (%)	
Maternal education (years)			
≤9	10 (7.5)	7 (5.9)	1.89 (0.58-6.08)
≥10	123 (92.5)	111 (94.1)	0.52 (0.16-1.69)
Paternal education (years)			
≤9	4 (3.0)	2 (1.8)	2.13 (0.32-13.85)
≥10	128 (97.0)	112 (98.2)	0.46 (0.07-3.04)
Low social economic status (medium-low~low)*	59 (63.4)	34 (36.6)	1.83 (1.07-3.14)
Separated/divorced/widowed	15 (57.7)	11 (42.3)	1.38 (0.58-3.25)
Separated from caregiver before the age of 3	29 (56.9)	22 (43.1)	1.31 (0.68-2.50)
Three or more children	27 (65.9)	14 (34.1)	1.56 (0.76-3.20)

Adjusted for age and sex. * : B=0.60, Wald=0.27, p-value=0.02. ADHD : Attention-deficit/hyperactivity disorder, CI : Confidence interval

Table 4. Genetic risk factors between the ADHD and control groups

	ADHD group (n=139)	Control group (n=123)	Odds ratio (95% CI)
	n (%)	n (%)	
ADHD symptoms of family			
Father	6 (85.7)	1 (14.3)	5.90 (0.00-)
Mother	10 (83.3)	2 (16.7)	8.53 (0.86-84.08)
Siblings	12 (80.0)	3 (20.0)	2.19 (0.52-9.30)
Family history of 'nerves'			
Father	20 (69.0)	9 (31.0)	2.76 (1.13-6.74)
Mother	3 (75.0)	1 (25.0)	0.50 (0.04-5.79)
Family history of psychiatric disorder			
ADHD	13 (72.2)	5 (27.8)	3.32 (0.26-42.15)
Delinquency	2 (33.3)	4 (66.7)	0.42 (0.01-9.70)
Antisocial personality	1 (20.0)	4 (80.0)	<0.00 (0.00-)
Impulse control disorder	3 (50.0)	3 (50.0)	4.69 (0.00-)
Alcohol abuse*	16 (72.7)	6 (27.3)	4.58 (1.07-19.49)
Law-breaking	1 (25.0)	3 (75.0)	0.69 (0.04-11.62)
Learning disorder	5 (55.6)	4 (44.4)	6.78 (0.00-)
Mental retardation	2 (25.0)	6 (75.0)	0.00 (0.00-)
Autism	1 (20.0)	4 (80.0)	0.77 (0.04-12.6)
Tic disorder	4 (28.6)	10 (71.4)	0.17 (0.02-1.15)
Major depressive disorder	18 (62.1)	11 (37.9)	2.75 (0.82-9.19)
Bipolar disorder	2 (40.0)	3 (60.0)	2.28 (0.00-)
Anxiety disorder	8 (57.1)	6 (42.9)	1.37 (0.14-13.2)
Psychosis	4 (40.0)	6 (60.0)	0.32 (0.04-2.28)

Adjusted for age and sex. * : B=1.52, Wald=4.24, p-value=0.03. ADHD : Attention-deficit/hyperactivity disorder, CI : Confidence interval

Table 5. Odds ratio and 95% CI of risk factors

	Odds ratio	p-value	95% CI
Maternal psychiatric problem during pregnancy	5.76	0.02	1.32-25.14
Dystocia (except use of drug, forceps)	4.79	0.01	1.37-16.73
Forceps/vacuum use during delivery	3.75	0.006	1.45-9.66
Unplanned pregnancy	1.97	0.05	0.98-3.97
Low social economic status (medium-low~low)	1.88	0.07	0.94-3.76
Family history of alcohol	1.85	0.30	0.57-6.00

Adjusted for age and sex. CI : Confidence interval

한 ADHD 아동과 청소년들을 대상으로 신경생물학적 요인과 정신사회적 요인 그리고 가족적 요인을 포함하여 총 13개의 세부항목의 위험 요인과 ADHD와의 연관성에 대해 살펴 보았다.

연구 결과, 정신사회적 요인 중에서는 임신 중 산모의 정신과적 문제와 계획 없는 임신이, 신경생물학적 요인 중에서는 난산과 곱자/흡입분만이 ADHD의 위험 요인으로 평가되었다.

본 연구에서는 여러 위험 요인 중에서 임신 중 산모의 정신과적 문제와 ADHD의 진단이 가장 연관성이 높은 것으로 나타났는데, 이 결과는 산모의 정신과적 문제와 ADHD가 관련성이 있다는 기존 연구들과 맥락을 같이 하고 있다.^{9,10,13-16)} 연구 결과를 해석할 때 주목할 것은, 본 연구에서는 임신 중 산모의 스트레스와 정신과적 문제 두 가지 모두를 포함시켜 질문하였다는 것이다. 그 결과, 스트레스의 영향력은 낮았고 정신과적 문제가 더 두드러지게 나타났다. 본 연구에서 스트레스와 관련이 있을 수 있는 항목들 중에 임신 중 주거 환경 변화, 고용 상태 변화, 경제적 어려움의 경우, ADHD 진단과 연관성이 없는 것으로 나타났다. 이는 임신 중에 대부분의 사람들이 스트레스를 경험할 수 있지만, 단순한 스트레스의 경험만으로는 자녀에서 ADHD를 유발할 정도로 충분치는 않으며, 그것이 정신과적 문제로까지 이어질 정도로 심할 때 비로소 영향을 미치는 것으로 해석될 수 있겠다. 실제로 기존 연구 중에 산모의 스트레스와 ADHD가 관계가 없었다는 연구도 있었다.¹⁷⁾ 또한 이 결과를 해석하는 데 있어 고려해야 할 몇 가지 방법론적인 문제로, 기존 연구들은 주로 산모의 스트레스만을 측정하였으나, 본 연구에서는 두 가지를 함께 투입하여 임신 중 산모의 정신과적 문제가 ADHD의 발생에 더 많은 영향을 미친다는 것을 밝혀낸 것이다. 또한 산모의 정신과적 문제를 우울증, 불안감 등의 특정 정신과적 문제로 세분화하지 않고 모든 정신과적 문제를 통틀어 질문하였기 때문에 충분한 응답수를 얻어서 이러한 결과가 나왔을 수도 있다. 결과에 대한 해석이나 논의는 별개로, 산모의 우울이나 불안 혹은 스트레스가 아동의 인지와 행동 그리고 정서에 영향을 미친다는 것은 부인할 수 없다. 임신 중 우울하였던 산모의 신생아에서 높은 코티솔, 노르에피네프린 농도와 낮

은 도파민, 세로토닌 농도를 보였다는 연구¹⁸⁾가 있으며, 산모가 심한 스트레스에 노출되면 코티솔이 분비되고, 모체의 코티솔 농도가 태아에 비해 10배 이상 높아지면 태반을 통과하여 태아의 시상하부-뇌하수체-부신 축의 기능을 변화시켜 발달 중인 뇌에 영향을 미친다는 연구¹⁹⁾ 결과들이 이를 뒷받침하고 있다. 또한 증가한 코티솔은 전두엽 피질에서 주의력 조절에 중요한 역할을 하는 호르몬인 노르에피네프린을 증가시키며,²⁰⁾ 스트레스로 인한 높은 농도의 코티솔과 노르에피네프린이 ADHD 환자의 주의력 과제에서 낮은 수행을 유발한다는 연구가 있다.²¹⁾ 또한 산모의 불안감이 자궁 동맥을 수축시켜서 태아로 가는 혈류를 감소시켜 결과적으로 태아에서 산소 부족이 초래되고 태아에게 직접적인 스트레스를 야기시킬 수 있고,¹⁵⁾ 심지어 자연 유산이나 태아 기형, 조산의 비율까지 증가시킬 수 있다고 알려져 있다.²²⁾ 종합했을 때, 향후 산모의 스트레스 경험이 정신적 문제로 발전하는 기제를 알아보고, 임신 중 산모의 정신과적 문제가 ADHD 발병과 어떻게 관련이 있는지, 특히 정신과적 문제를 보다 세부적으로 구분하고 충분한 연구대상 수를 대상으로 재검증하는 후속 연구가 필요하다.

본 연구에서 추출된 위험 요인 중 계획 없는 임신과 ADHD와의 연관성은 다른 연구들에서는 아직까지 보고된 바 없는 항목으로 이 위험 요인에 대해 주목할 필요가 있다. 물론 이러한 결과는 회귀분석을 통해 얻어진 것으로 계획되지 않은 임신이 ADHD의 발병과 연관성이 있다는 가설을 증명할 뿐, 정확한 인과관계를 설명하지는 못한다. 다만 어떠한 방식으로 영향을 주는지에 대하여 여러 가지 가능성을 생각해 볼 수 있을 것이다. 과거 한 연구²³⁾에서 계획 없는 임신인 경우 임신 중에 더 많은 우울감을 경험하고 건강과 관련된 행동들을 더 적게 한다는 연구 결과가 제시된 바 있었다. 즉, 계획되지 않은 임신으로 인하여 임신 중 산모의 정신과적 문제가 더 발생하게 되고, 이것이 ADHD 발현과 연관될 수 있다는 가설을 제시해 볼 수도 있겠다. 반면 산모의 정신과적 문제와 관련없이, 계획되지 않은 임신이 ADHD의 발현에 독립적으로 영향을 끼칠 가능성도 배제할 수는 없다. 또한 계획되지 않은 임신과 산모의 사회경제적 상태나 학력, 임신 중

물질 사용과 같은 다른 환경적 요인과의 상호작용 또한 염두에 두어야 할 것이다.²⁴⁾ 따라서 계획되지 않은 임신과 ADHD와의 좀 더 명백한 연관성을 설명하기 위해서는 향후 더 많은 연구가 필요하겠다.

자녀 출산 과정 중 난산의 경험과 겸자/흡입 분만 또한 본 연구에서 아동의 ADHD와 연관성이 있는 것으로 나타났다. 이전 연구들^{7,25)}에서도 난산과 ADHD와의 연관성이 보고되었는데, 대개 분만과정에서 난산으로 인한 저산소증을 주요 기전으로 제시하고 있다. ADHD 환자의 뇌 MRI 영상에서 전전두엽 피질과 기저핵에서 미묘한 이상이 확인되는데, 특히 기저핵은 저산소증에 취약한 부분으로 난산 과정 중에 손상을 받을 가능성이 높다.^{26,27)}

이전의 여러 연구들에서 임신 중 흡연^{13,28)}과 임신 중 알코올 섭취,^{17,29)} 가족력^{3,30)} 등을 ADHD의 위험 요인으로 제시해왔었지만, 본 연구에서는 유의한 연관성이 확인되지 않았다.

기존 연구들과 달리 본 연구에서는 임신 중 흡연과 ADHD의 관련성이 없는 것으로 나타난 것은, 본 연구 대상의 실제적인 현상을 반영한 것일 수가 있고, 또한 방법론적으로 본 연구에서 임신 중 흡연 여부를 '예/아니오'로 이분화하여 평가하였고 담배를 피운 양, 기간, 지속 여부 등에 대한 자세한 평가가 이루어지지 못하여 반응 방식이 다양하지 못했다는 한계점 때문일 수도 있다. 또한 산모와 자주 접촉하는 가족이나 직장 동료로 인한 간접 흡연에 대한 평가도 포함되지 않았다. 그리고 임신 중의 흡연력에 대하여 밝히기 꺼려하는 한국적 정서도 솔직한 응답에 영향을 미쳐, 임신 중의 흡연력이 과소평가되었을 가능성도 염두에 두어야겠다.

흡연과 마찬가지로, 알코올 섭취에 대한 평가 또한 양이나 기간, 지속 여부 등에 대해 자세히 이루어지지 않아 반응 방식이 단조로웠다. 정확한 양을 제시하는 범주형 변수가 아닌 '예/아니오'로 응답이 이루어져 있는 경우, 임신 중에 한 잔이라도 마셨을 때 개인차에 따라 예라고 답하는 사람이 있고 아니라고 답하는 사람이 있을 수 있을 것이다. 이러한 범주형의 답변을 유도하는 설문 형식은 향후 보완되어야 할 것으로 생각된다.

기존의 여러 논문들^{4,30)}에서는 ADHD의 가족력이 유의한 위험요인으로 확인된 바 있었지만, 본 연구에서는 유의한 연관성이 확인되지 않았다. 부모, 형제, 친척의 정신과적 질환에 대하여 조사하였을 때, 정신건강의학과 전문의가 그들과 직접 면담하여 공식적인 진단을 내린 것이 아니고 아동의 부모를 통해 간접적으로 정보를 얻어 결정하였다는 제한점이 작용했던 것으로 생각된다. 더구나 친척에 대한 응답은 개인마다 정보의 편차에 따라 과소평가되거나 과대평가될 수 있다. 부모가 친척의 ADHD에 관한 정보를 알고 있는지 분명

하지 않으며, 가족력은 설문지의 한 가지 질문에 대한 응답(네/아니오)에 의해서만 평가되어 가족력을 모르는 경우, '아니오'로 표기하였을 가능성이 높다. 실제로 사회적 낙인으로 인식될 수 있는 정신과적 가족력과 같이 민감한 영역을 부모의 주관적인 보고를 통해 평가할 경우 진단이 과소평가될 수 있다.³¹⁾

연구 대상들의 부모들은 자녀의 주의력, 과잉행동 또는 충동성 문제 때문에 자발적으로 병원에 내원하여 검사에 동의하였던 경우였으나, 실제로 자녀의 ADHD 여부를 가리는 진단적 평가 과정을 앞두고 시행된 문답 과정에서 자녀 문제의 원인과 관련이 있는 가족력을 인정하고 공개하는 데 주저하거나 방어적으로 행동할 수 있다는 것이다. 결과적으로 ADHD의 정신과적 가족력을 보다 정확히 파악하기 위해서는 부모나 일차 친족에 대해 체계적인 면담을 직접 적용하여 확인하는 것이 필요할 것이다.

본 연구의 제한점들은 다음과 같다. 우선, 기본적으로 본 연구는 후향적 평가의 설계를 가지고 있다. 즉, 모든 위험요인의 존재 여부는 부모의 기억에 의존하여 평가된 것이다. 이에 사실이 축소, 과장 혹은 왜곡되었을 가능성을 배제할 수 없다.³²⁾ 후향적 조사의 제한점을 보완하기 위하여 의료기록을 확인하거나, 산모와 가까운 사람, 예를 들어 남편이나 그 부모에게도 설문을 함께 실시하여 신뢰도를 높이는 방법이 있을 수 있겠다. 두 번째 제한점으로 ADHD 진단과 달리 그 위험 요인에 대한 평가는 전적으로 보호자 개인의 '예/아니오' 보고에 의존하였기 때문에 응답하는 기준이 보호자 개인의 판단에 따라 다를 수 있으며 정량적 평가가 어렵다. 예를 들어 '임신 중 심한 스트레스' 항목과 같은 경우에도 개인이 생각하는 '심한'의 기준이 다를 수 있어 같은 정도의 스트레스를 경험했는지라도 설문에는 정반대로 응답하였을 수 있다. 같은 맥락으로, '예'라고 동일하게 응답했다 하더라도 실제 같은 정도의 스트레스를 경험하였다고 말하기 어렵다. 향후 부모 한 측의 보고뿐 아니라 양 측의 정보를 병합하여 정보의 객관성을 높이고, 보다 정량화가 가능한 평가서를 이용하거나 전향적인 조사방식으로 이러한 제한점을 보완할 수 있을 것이다. 세 번째 제한점으로는 본 연구의 대상군은 단일 대학 병원에 내원한 환자만으로 구성되어 있고, 대부분이 도시에 거주하고 있으며 모두 한국인이라는 공통점이 있다.

이러한 표본 편중(selection bias)은 특히 부모의 최종 학력 또는 경제력 등의 정신사회적 환경요인에 영향을 줄 수 있다.³³⁾ 본 연구 결과의 일반성을 검증하기 위해서는 좀 더 다양한 대상군에서의 평가가 필요할 것이다.

결론

본 연구에서는 엄격하게 진단된 한국인 ADHD 아동과 청소년에서 신경생물학적, 정신사회적 환경요인, 그리고 가족적 요인에 대해 조사하여 대조군의 결과와 비교한 결과, 임신 중 산모의 정신과적 문제와 계획 없는 임신과 같은 임신 전 요인과 난산, 그리고 분만 중 도구 사용과 같은 출산 관련 환경적 요인들이 ADHD와 관련성이 있는 것으로 나타났다. 반면, 부모나 일차 친족의 ADHD 기왕력과 ADHD와 관련된 주요 질환들에 대한 가족력은 관련성이 없는 것으로 나타났다.

연구 결과는 설문에 기반한 후향적 조사 방식이라는 점을 감안해서 해석되어야 할 것이며, 향후 본 연구에서 밝혀진 위험 요인과 ADHD 간의 인과관계를 보다 명확히 하기 위한 전향적 연구가 필요하다. 본 연구의 한계점에도 불구하고, 임신 중 산모의 스트레스를 다루어주는 프로그램을 활성화하거나 난산이 우려되는 고위험 임신에서 출산시 산과적 합병증을 줄여줄 수 있는 적합한 분만 방법을 선택하는 것이 ADHD의 발생을 줄이는 데 기여할 수 있다는 시사점을 내포하고 있다.

중심 단어 : ADHD · 위험 요인 · 환경 · 가족적.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry* 2007;164:942-948.
- Popper CW, Gammon GD, West SA, Bailey CE. Disorders usually first diagnosed in infancy, childhood or adolescence. In: Hales RE, Yudofsky S, editors. *Textbook of clinical psychiatry*. 4th ed. Washington (DC): American Psychiatric Publishing Inc;2003. p.833-974.
- 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.
- Freitag CM, Hänig S, Schneider A, Seitz C, Palmason H, Retz W, et al. Biological and psychosocial environmental risk factors influence symptom severity and psychiatric comorbidity in children with ADHD. *J Neural Transm* 2012;119:81-94.
- Pineda DA, Palacio LG, Puerta IC, Merchán V, Arango CP, Galvis AY, et al. Environmental influences that affect attention deficit/hyperactivity disorder: study of a genetic isolate. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007;16:337-346.
- Milberger S, Biederman J, Faraone SV, Guite J, Tsuang MT. Pregnancy, delivery and infancy complications and attention deficit hyperactivity disorder: issues of gene-environment interaction. *Biol Psychiatry* 1997;41:65-75.
- Kim BN. Pregnancy, delivery and perinatal risk factors associated with symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder: community study. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2002;41:263-273.
- Kim JW. Environmental risk factors for attention deficit hyperactivity disorder and implications for clinical practice. *J Korean Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;22:10-15.
- Biederman J, Milberger S, Faraone SV, Kiely K, Guite J, Mick E, et al. Family-environment risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. A test of Rutter's indicators of adversity. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:464-470.
- Park S, Jeong HW, Kim BN, Cho SC, Kim JW, Shin MS, et al. Perinatal and developmental risk factors of ADHD children diagnosed with a structured interview. *J Korean Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012; 23:181-187.
- Kim YS, Cheon KA, Kim BN, Yoo JH, Kim JW, So YK, et al. Kiddie-schedule for affective disorders and schizophrenia-present and lifetime version-Korean version (K-SADS-PL-K). Seoul: JungAng Moonwha Co.;2003.
- 곽금주, 박혜원, 김창택. 한국 웨슬러 아동지능검사(K-WISC-III) 지침서. 서울: 도서출판특수교육;2001.
- Motlagh MG, Katsovich L, Thompson N, Lin H, Kim YS, Scahill L, et al. Severe psychosocial stress and heavy cigarette smoking during pregnancy: an examination of the pre- and perinatal risk factors associated with ADHD and Tourette syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010;19:755-764.
- O'Connor TG, Heron J, Golding J, Beveridge M, Glover V. Maternal antenatal anxiety and children's behavioural/emotional problems at 4 years. Report from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Br J Psychiatry* 2002;180:502-508.
- Grizenko N, Fortier ME, Zadorozny C, Thakur G, Schmitz N, Duval R, et al. Maternal Stress during Pregnancy, ADHD Symptomatology in Children and Genotype: Gene-Environment Interaction. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;21:9-15.
- Van den Bergh BR, Mulder EJ, Mennes M, Glover V. Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. A review. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29:237-258.
- Kim HW, Cho SC, Kim BN, Kim JW, Shin MS, Kim Y. Perinatal and familial risk factors are associated with full syndrome and subthreshold attention-deficit hyperactivity disorder in a Korean community sample. *Psychiatry Investig* 2009;6:278-285.
- Field T, Diego M, Dieter J, Reif MH, Schanberg S, Kuhn C, et al. Prenatal depression effects on the fetus and the newborn. *Infant Behav* 2004;27:216-229.
- Seckl JR, Holmes MC. Mechanisms of disease: glucocorticoids, their placental metabolism and fetal 'programming' of adult pathophysiology. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:479-488.
- Plotsky PM, Cunningham ET Jr, Widmaier EP. Catecholaminergic modulation of corticotropin-releasing factor and adrenocorticotropin secretion. *Endocr Rev* 1989;10:437-458.
- Lee SH, Shin DW, Stein MA. Increased cortisol after stress is associated with variability in response time in ADHD children. *Yonsei Med J* 2010;51:206-211.
- Hedegaard M, Henriksen TB, Secher NJ, Hatch MC, Sabroe S. Do stressful life events affect duration of gestation and risk of preterm delivery? *Epidemiology* 1996;7:339-345.
- Yanikkerem E, Ay S, Piro N. Planned and unplanned pregnancy: effects on health practice and depression during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2013;39:180-187.
- Hayatbakhsh MR, Najman JM, Khatun M, Al Mamun A, Bor W, Clavarino A. A longitudinal study of child mental health and problem behaviours at 14 years of age following unplanned pregnancy. *Psychiatry Res* 2011;185:200-204.
- Sprich-Buckminster S, Biederman J, Milberger S, Faraone SV, Lehman BK. Are perinatal complications relevant to the manifestation of ADD? Issues of comorbidity and familiarity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993;32:1032-1037.
- Hynd GW, Hern KL, Novey ES, Eliopoulos D, Marshall R, Gonzalez JJ, et al. Attention deficit-hyperactivity disorder and asymmetry of the caudate nucleus. *J Child Neurol* 1993;8:339-347.
- Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Vaituzis AC, Dickstein DP, et al. Quantitative brain magnetic resonance imaging

- in attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:607-616.
- 28) Thakur GA, Sengupta SM, Grizenko N, Schmitz N, Pagé V, Joober R. Maternal smoking during pregnancy and ADHD: a comprehensive clinical and neurocognitive characterization. *Nicotine Tob Res* 2013; 15:149-157.
- 29) 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.
- 30) 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.
- 31) Mitchell RJ, Brewster D, Campbell H, Porteous ME, Wyllie AH, Bird CC, et al. Accuracy of reporting of family history of colorectal cancer. *Gut* 2004;53:291-295.
- 32) Borland R, Partos TR, Cummings KM. Recall bias does impact on retrospective reports of quit attempts: response to Messer and Pierce. *Nicotine Tob Res* 2013;15:754-755.
- 33) Möhner M. The impact of selection bias due to increasing response rates among population controls in occupational case-control studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:104-106; author reply 106-107.