

## REVIEW ARTICLE

**J Korean  
Neuropsychiatr Assoc**  
2018;57(1):81-85  
Print ISSN 1015-4817  
Online ISSN 2289-0963  
www.jknpa.org

## 미세먼지와 인지기능

인제대학교 의과대학 일산백병원 정신건강의학교실,<sup>1</sup>  
순천향대학교 의과대학 부천병원 정신건강의학교실<sup>2</sup>

노지현<sup>1</sup> · 정한용<sup>2</sup> · 이강준<sup>1</sup>

## Particulate Matter and Cognitive Function

Jihyun Roh, MD<sup>1</sup>, Han Yong Jung, MD, PhD<sup>2</sup>, and Kang Joon Lee, MD, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Ilsan Paik Hospital, Inje University School of Medicine, Goyang, Korea

<sup>2</sup>Department of Psychiatry, Bucheon Hospital, College of Medicine, Soonchunhyang University, Bucheon, Korea

**Received** December 23, 2017  
**Revised** January 18, 2018  
**Accepted** January 24, 2018

### Address for correspondence

Kang Joon Lee, MD, PhD  
Department of Psychiatry, Ilsan Paik  
Hospital, Inje University School of  
Medicine, 170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu,  
Goyang 10380, Korea  
**Tel** +82-31-910-7260  
**Fax** +82-31-910-7268  
**E-mail** lkj@paik.ac.kr

The term “particulate Matter (PM)” refers to the mixture of small-sized solid particles and liquid droplets floating in the air, and is referred to as PM<sub>10</sub> (<10 μm), PM<sub>2.5</sub> (<2.5 μm) and PM<sub>1.0</sub>. Much PM is an anthropogenic substance generated by transportation or industrial activities, which is transformed into a second toxic substance by chemical reactions in the atmosphere. PM reaches the brain directly through olfactory transport, or through the blood-brain barrier during systemic circulation. PM that enters the local cerebral circulation causes neuroinflammation through microglial cells and endotoxins. According to previous studies, greater PM exposure results in lower brain volume, especially white matter. Among neurodevelopmental disorders, the correlation between the occurrence of autism spectrum disorder and exposure to PM is widely known. Other studies have found that exposure to PM was associated with low cognitive function and increased rate of cognitive aging. PM can also cause pathology of early Alzheimer's disease and increases the risk of Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment.

**J Korean Neuropsychiatr Assoc 2018;57(1):81-85**

**KEY WORDS** Particulate matter · Air pollution · Alzheimer's dementia.

## 서 론

미세먼지(particulate matter, 이하 PM)는 공기 중에 떠다니는 작은 크기의 고체 입자와 액체 방울의 혼합물을 이르는 용어이다. 통상적으로 국내에서는 지름 10 μm 이하(PM<sub>10</sub>)의 입자를 미세먼지, 지름 2.5 μm 이하(PM<sub>2.5</sub>)를 초미세먼지, 1.0 μm 이하(PM<sub>1.0</sub>) 즉 나노 단위의 입자를 극초미세먼지로 칭해 왔으나, 국제적으로는 PM<sub>2.5</sub>부터를 미세먼지, PM<sub>1.0</sub>을 초미세먼지라고 주로 칭하므로 혼선이 초래된다.<sup>1)</sup> 따라서 본문에서는 혼란을 피하기 위해 ‘particulate matter’를 ‘미세먼지’로 번역하고, 필요에 따라 PM<sub>10</sub>과 PM<sub>2.5</sub>를 구분하여 명시하였다.

미세먼지는 사람의 머리카락(50~70 μm)이나 해변의 모래(90 μm)보다도 지름이 작은 입자로, 이는 흙먼지, 꽃가루, 곰팡이의 포자, 해염 입자 등 자연적으로 형성된 요인도 포함하지만 더 많은 부분은 교통수단이나 산업활동에 의해 생성되는 인위적 물질이다. 특히 PM<sub>2.5</sub>의 경우 58.3%가 대기오

염 물질이 공기 중에서 반응하여 형성된 황산염, 질산염 등이며 그 다음이 화석연료를 태우는 과정에서 발생하는 탄소류와 검댕(16.8%)이다. 특히 수도권 지역의 경우 PM<sub>2.5</sub>의 약 2/3가 화학반응에 의해 2차 생성된 오염 물질로 추정된다.<sup>2)</sup>

오늘날 미세먼지는 건강에 대한 위해성으로 많은 주목을 받고 있다. 5~10 μg/m<sup>3</sup> 이하의 먼지는 비점막을 통해 체내에 흡수가 가능하며 2~5 μg/m<sup>3</sup> 이하의 먼지는 기도를 통과하고 0.1~1 μg/m<sup>3</sup>으로 매우 작은 크기의 먼지는 폐포 손상까지 유발이 가능하다.<sup>3)</sup> 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에 의하면 PM<sub>10</sub>에 장기 노출될 경우 호흡기계 건강과 사망률이 증가하는데, PM<sub>2.5</sub>는 더 강한 위험 인자로 작용한다.<sup>3)</sup> 대기 중 PM<sub>10</sub>이 10 μg/m<sup>3</sup> 증가할 때마다 일간 사망률은 0.2~0.6% 증가하며,<sup>4)</sup> PM<sub>2.5</sub>에 대한 장기 노출의 평균치가 10 μg/m<sup>3</sup> 증가하면 심혈관계 질환으로 인한 사망률이 6~13% 가량 증가한다.<sup>5,6)</sup> 2013년 10월에는 세계보건기구 산하의 국제암연구소(International Agency for Research on Cancer, IARC)에서 미세먼지를 발암물질 1군으로 분류하였다.

미세먼지와 중추신경계에 대한 연구들은 주로 뇌혈관 질환에 대한 것이다. 미세먼지가 심혈관계 질환을 일으키는 데 기여하는 혈관염증성 기전이 뇌혈관에서도 유사하게 일어나며 이에 따라 뇌혈관 질환의 발생 위험이 높아진다.<sup>7)</sup> 오늘날 치매와 노년 인지기능에 대해 사회적 관심이 높은 것에 비해, 아직까지는 미세먼지와 인지기능에 대해서 비교적 적은 연구만이 이루어진 편이다. 이 글에서는 미세먼지와 인지기능과의 관련성 및 영향을 미치는 원리에 대해 다른 저자들이 연구한 내용을 토대로 정리하여 서술하려고 한다.

## 미세먼지와 신경염증(Neuroinflammation)

### 미세먼지의 뇌 전달 경로

#### 후각 운송(Olfactory transport)

후각상피를 통하여 후각신경과 후각신경구(olfactory bulb)를 거치면 뇌-혈류 장벽(blood-brain barrier, 이하 BBB)을 거치지 않고도 바로 뇌에 도달할 수 있다.<sup>8)</sup> 이러한 형태의 직접 운송을 후각 운송이라고 하며, 특히 나노 단위 입자의 경우 이 후각 운송을 통해 뇌로 쉽게 운반된다.<sup>9,10)</sup> Maher 등<sup>11)</sup>은 대기 중의 자성을 띤 나노 입자들이 후각신경을 통해 뇌 조직에 직접 침착될 수 있음을 자기 분석(magnetic analysis)을 통해 확인하였다.

후각상피의 점막에는 간과 유사하게 cytochrome P450의 동형 단백질(isoform)들이 존재한다(Phase I enzymes). 이들은 미세먼지 등의 오염 물질을 활성산소 등의 독성 물질로 1차 대사하는 역할을 한다.<sup>12,13)</sup> 그 후 uridine diphosphate-glucuronosyltransferase, epoxide hydrolase, sulfotransferase, glutathione S-transferase 등의 Phase II enzyme들이 이를 해독한다.<sup>14)</sup> 따라서 이 두 단계의 효소들 간의 균형이 외부 물질에 대한 뇌의 일차 방어로서 매우 중요하다. 그러나 상대적으로 적은 CYP 효소 농도에도 불구하고, 비점막의 CYP 효소는 간의 CYP 효소에 비해 활성도가 더 높아 독성 물질의 생성이 더욱 잘 이루어지므로, 결국 상당량의 대기오염 물질이 대사 장벽을 통과하여 뇌로 유입되고, 중추신경계에 영향을 미치게 된다.<sup>15)</sup>

#### 뇌-혈류 장벽(Blood-brain barrier)의 통과

호흡기 등을 통해 전신 순환으로 유입된 미세먼지는 BBB를 통과하여 뇌로 유입될 수 있다. 쥐의 모세혈관을 대상으로 한 실험실 연구에서는 미세먼지가 시토카인과 활성산소를 유발하여 막수송체(membrane transporter)의 신호를 변경하고, 이에 따라 BBB의 밀착연접단백질(tight junction

protein)의 발현이 감소하는 것이 발견되었다.<sup>15,16)</sup> 또한 혈관 근처의 미세아교세포도 염증 반응에 개입함으로써 BBB를 느슨하게 만든다.<sup>17)</sup> 이에 따라 전신 순환에서 뇌로의 미세먼지 유입이 일어난다.<sup>18,19)</sup>

### 신경염증의 매개체들

#### 미세아교세포(Microglia)

미세아교세포는 뇌에 존재하는 면역세포로서 신경아교세포(neuroglial cell)의 일종이다. 이들은 Interleukin-1(IL-1), Tumor necrosis factor alpha(TNF- $\alpha$ ), prostaglandin E2, Interferon gamma(IFN- $\gamma$ ), 활성산소 등의 pro-inflammatory mediator를 생산함으로써 염증세포로서의 기능도 갖고 있다.<sup>20)</sup> 알츠하이머병이나 파킨슨병, 자폐스펙트럼장애, 뇌졸중과 같은 여러 뇌질환에서 미세아교세포가 활성화되어 신경염증 과정의 조절자 역할을 하는 것으로 알려졌다.<sup>21-23)</sup> 미세먼지 흡입에 노출된 경우에도 뇌에서 시토카인 발현 및 산화스트레스가 증가하는데, 여러 실험실 연구에 따르면 미세먼지가 미세아교세포를 활성화하여 pro-inflammatory stimuli에 대한 반응을 증폭함으로써 뇌세포 손상을 일으킨다.<sup>7,24,25)</sup>

#### 내독소(Endotoxin)

미세먼지에는 내독소나 곰팡이, 꽃가루와 같은 여러 생물학적 요소가 포함되기도 한다. 이 물질들은 조현병이나 자폐스펙트럼장애, 지적장애와 같은 신경발달장애의 발생과 관련이 있다.<sup>26)</sup> 이 중 가장 주요한 역할을 하는 것으로 추정되는 것은 내독소로, 박테리아로부터 유래한다. 내독소는 시토카인을 활성화하여 뇌혈관의 염증반응을 일으키는 역할을 한다.<sup>27)</sup>

## 미세먼지와 뇌 용적

미세먼지가 뇌의 구조적 노화와 연관을 보인다는 연구 결과들이 있다. Wilker 등<sup>28)</sup>이 정상 인지기능을 보이는 60세 이상의 피험자를 대상으로 한 연구에 의하면, 매일 2  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 의 PM<sub>2.5</sub>에 더 노출될 경우 전체 뇌 용적은 0.32% 작게 나타났다. 여성 노인을 대상으로 이루어진 한 대규모 구조적 뇌 자기공명영상 연구에서는 PM<sub>2.5</sub>에 대한 노출이 클수록 피험자들의 뇌 백질 크기는 더 작게 나타났다; PM<sub>2.5</sub>에 대한 노출이 3.49  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  증가할 때마다 뇌의 전체 용적은 4.47 cm<sup>3</sup> 씩 감소하였고, 이는 1~2년의 뇌 노화에 해당한다. 그러나 유의한 크기 감소는 백질에서만 나타났고 회색질의 크기는 영향을 받지 않았다. 또한 이러한 변화가 주로 일어나는 부

위는 전두엽, 측두엽 및 뇌량(corpus callosum)이었고, 해마의 크기는 미세먼지 노출과 무관하였다.<sup>29)</sup>

## 미세먼지와 신경발달질환

### 자폐스펙트럼장애(Autism spectrum disorder)

미세먼지와 autism spectrum disorder(이하 ASD) 발생과의 연관성에 대해서는 비교적 여러 연구들이 이루어져 있다. Becerra 등<sup>30)</sup>의 연구에서는 임신 중 PM<sub>2.5</sub>에 대한 노출이 4.68 µg/m<sup>3</sup> 증가할 때마다 ASD의 발생 오즈비는 12~15%씩 증가하였다. Volk 등<sup>31)</sup>의 연구에서도 임신 중과 출생 후 첫 1년 동안 PM<sub>2.5</sub> 및 PM<sub>10</sub>에 다량 노출되는 것이 ASD의 발생 오즈비를 두 배 이상 높였다. 이 외의 여러 유사한 연구에서도 산전 또는 산후 PM<sub>2.5</sub> 및 PM<sub>10</sub>에 대한 노출은 ASD의 발생과 연관되었으며 특히 PM<sub>2.5</sub>와의 연관성이 높게 나타났다.<sup>32-35)</sup>

### 주의력결핍-과잉행동장애(Attention-deficit hyperactivity disorder)

미세먼지 노출과 attention-deficit hyperactivity disorder(이하 ADHD)과의 연관성에 관한 증거는 아직 부족하다. 스웨덴의 한 코호트 연구와 미국의 한 단면조사 연구에서는 모두 미세먼지와 ADHD와의 연관성이 나타나지 않았다.<sup>36,37)</sup>

### 전반적 인지발달 및 종합 지능

520쌍의 모자를 대상으로 한 한국 코호트 조사에서는 모체가 임신 중 PM<sub>10</sub>에 많이 노출될 수록 생후 24개월까지의 Mental Developmental Index와 Psychomotor Developmental Index 점수가 낮은 경향을 보였다.<sup>38)</sup> Calderón-Garcidueñas 등<sup>39)</sup>의 연구에서는 *ApoE ε4* 유전자를 보유한 아동들이 산전 후 미세먼지에 노출될 경우 전반적 발달 및 언어발달에서 평균 이하의 수행을 보이는 것으로 나타났다. 그러나 Harris 등<sup>40)</sup>이 1200여 명의 소아를 대상으로 한 연구에서는 산전후 PM<sub>2.5</sub>에 대한 노출과 전반적 신경심리발달과의 연관성은 나타나지 않았다.

## 미세먼지와 인지기능 저하

여성 노인을 대상으로 미세먼지 노출과 인지기능 수행과의 관련성을 연구한 Ranft 등<sup>41)</sup>의 논문에서는 이전 5년 동안 PM<sub>10</sub>에 대한 노출이 많을수록 Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease 모음집과 스트룹 검사에서의 수행이 낮게 나타났다. 일반 성인을 대상으로 한 다른 연구에서도 이전 1년간 PM<sub>10</sub>에 대한 노출이 많을수록 부호

화 능력(coding ability)과 주의력, 단기 기억력에서 낮은 수행을 보였다.<sup>42)</sup> 여성 노인을 대상으로 한 미국의 한 대규모 코호트 연구에서는 미세먼지에 대한 단기(1개월) 노출군과 장기(7~14년) 노출군으로 나누어 전반적 인지기능, 언어적 기억, 작업 기억력, 주의력 등을 추적 관찰하였다. 미세먼지에 대한 노출량이 많을수록 피험자들의 인지기능은 더 빠르게 감소하는 것으로 나타났으며 미세먼지 10 µg/m<sup>3</sup>에 더 노출될수록 인지적 노화 속도는 2년 가량 더 빠른 것으로 나타났다.<sup>43)</sup>

## 미세먼지와 알츠하이머병 치매

임상 전단계의 알츠하이머병에서는 알파-시누클레인( $\alpha$ -synuclein) 및 A $\beta$ 42, 타우 단백질의 변화가 관찰된다.<sup>7,44)</sup> 대기 오염이 심한 지역에 사는 사람들을 대상으로 한 부검 연구에서도 이러한 신경퇴행성 변화가 관찰된 바 있다.<sup>45-47)</sup> 미세먼지는 활성산소 생성 및 만성 염증, 뇌혈관 손상, A $\beta$  펩티드 축적, 신경 손상 등을 일으킬 수 있으며,<sup>48)</sup> PM<sub>10</sub>에 많이 노출된 생쥐의 뇌에서는 A $\beta$ 40와 A $\beta$ 42 단백질이 증가하는 것이 관찰되기도 하였다.<sup>49)</sup> 다른 동물 연구에서, 생쥐를 PM<sub>2.5</sub>에 9개월 간 노출시킨 후 뇌조직을 조사하였을 때  $\beta$ -site amyloid precursor protein cleaving enzyme(BACE) 단백질과 amyloid precursor protein(APP) 단백질, 그리고 A $\beta$  1~40 단백질의 농도가 증가한 것을 관찰할 수 있었다.<sup>50)</sup> 이는 조기 알츠하이머병의 병리기전과 유사한 것이다. 대기오염이 심한 멕시코시티 지역의 어린이와 개를 대상으로 한 부검 연구에서는 전전두엽 백질에서 BBB의 밀착 연결에 이상이 있는 것이 발견되었으며, 이러한 신경혈관 단위의 기능이상 또한 알츠하이머병의 발생과 연관이 있을 것으로 보인다.<sup>51)</sup>

Wu 등<sup>52)</sup>의 환자-대조군 연구에서는 PM<sub>10</sub>에 대해 장기간 높은 노출( $\geq 49.23$  µg/m<sup>3</sup>)이 이루어진 군의 알츠하이머병 치매 발생 위험이 4.17배 증가하였다. Jung 등<sup>53)</sup>의 대규모 코호트 연구에서는 PM<sub>2.5</sub> 농도가 4.34 µg/m<sup>3</sup>씩 증가하면 알츠하이머병 치매의 위험이 138%씩 높아지는 것으로 나타났다. 이 밖에, 경도인지장애(mild cognitive impairment, 이하 MCI)와의 연관성에 대한 단면조사 연구에서도 미세먼지에 대한 노출은 경도인지장애, 특히 기억상실형 경도인지장애(amnesic MCI)의 발생 오즈비를 높이는 것으로 나타났다.<sup>54)</sup>

## 결론

미세먼지는 주로 대기오염에 의한 2차 생성물이나 화력발전으로부터 생성된다. 미세먼지는 후각 운송을 통해 뇌로 직접 유입될 수 있으며, 전신 순환 중에 약화된 뇌-혈류 장벽

을 통해 뇌로 유입될 수도 있다. 신경발달적 측면에서는 미세먼지와 자폐스펙트럼장애와의 관련성이 가장 잘 밝혀져 있으나 아직 ADHD나 전반적 지능과의 관련성은 명확하지 않다. 여러 실험실 연구와 동물 모델 연구에서 미세먼지는 조기 알츠하이머병의 병리기전을 일으키는 것으로 나타났다. 미세먼지에 대한 노출은 인지기능 검사에서의 낮은 수행과 관련이 있으며 알츠하이머병 치매, 경도인지장애의 위험을 높인다.

PM<sub>10</sub>에 대한 국내 연평균 환경기준은 100 µg/m<sup>3</sup>, PM<sub>2.5</sub>는 50 µg/m<sup>3</sup>으로 마련되어 있으며, 전국 약 300여 개의 미세먼지 측정소에서 측정한 결과가 ‘실시간 대기오염 정보공개시스템(www.airkorea.or.kr)’ 등을 통해 공개되고 있다. 또한 PM<sub>10</sub>과 PM<sub>2.5</sub>의 농도에 따라 미세먼지 주의보와 경보가 발령되고 있다. 미세먼지 농도가 높은 날에는 실외활동을 자제하고 외출 시 마스크를 착용하며, 실내 환기에 주의하여 미세먼지 피해를 예방할 것을 권한다. 또한 고성능 HEPA(high efficiency particulate air, HEPA) 필터가 부착된 공기청정기를 사용하는 것도 실내 미세먼지를 줄이는 데 도움이 된다.<sup>2)</sup>

**중심 단어 :** 미세먼지 · 대기오염 · 알츠하이머병 치매.

#### Acknowledgments

본 연구는 대한신경정신의학회 특임위원회의 예산으로 시행되었음.

#### Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

#### REFERENCES

- 1) Myong JP. Health effects of particulate matter. *Korean J Med* 2016; 91:106-113.
- 2) Korean Ministry of Environment. Knowing it looks straight: particulate matter, what is it? Sejong: Korean Ministry of Environment; 2016.
- 3) World Health Organization Regional Office for Europe. Health effects of particulate matter. Policy implications for countries in eastern Europe, Caucasus and Central Asia. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe; 2013.
- 4) Samoli E, Peng R, Ramsay T, Pipikou M, Touloumi G, Dominici F, et al. Acute effects of ambient particulate matter on mortality in Europe and North America: results from the APHENA study. *Environ Health Perspect* 2008;116:1480-1486.
- 5) Krewski D, Jerrett M, Burnett RT, Ma R, Hughes E, Shi Y, et al. Extended follow-up and spatial analysis of the American Cancer Society study linking particulate air pollution and mortality. *Res Rep Health Eff Inst* 2009;5-114; discussion 115-136.
- 6) Beelen R, Hoek G, van den Brandt PA, Goldbohm RA, Fischer P, Schouten LJ, et al. Long-term effects of traffic-related air pollution on mortality in a Dutch cohort (NLCS-AIR study). *Environ Health Perspect* 2008;116:196-202.
- 7) Block ML, Elder A, Auten RL, Bilbo SD, Chen H, Chen JC, et al. The outdoor air pollution and brain health workshop. *Neurotoxicology* 2012;33:972-984.
- 8) Dhuria SV, Hanson LR, Frey WH 2nd. Intranasal delivery to the central nervous system: mechanisms and experimental considerations. *J Pharm Sci* 2010;99:1654-1673.
- 9) Oberdörster G, Sharp Z, Atudorei V, Elder A, Gelein R, Kreyling W, et al. Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. *Inhal Toxicol* 2004;16:437-445.
- 10) Lucchini RG, Dorman DC, Elder A, Veronesi B. Neurological impacts from inhalation of pollutants and the nose-brain connection. *Neurotoxicology* 2012;33:838-841.
- 11) Maher BA, Ahmed IA, Karloukovski V, MacLaren DA, Foulds PG, Allsop D, et al. Magnetite pollution nanoparticles in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113:10797-10801.
- 12) Livertoux MH, Lagrange P, Minn A. The superoxide production mediated by the redox cycling of xenobiotics in rat brain microsomes is dependent on their reduction potential. *Brain Res* 1996;725:207-216.
- 13) Voigt JM, Guengerich FP, Baron J. Localization and induction of cytochrome P450 1A1 and aryl hydrocarbon hydroxylase activity in rat nasal mucosa. *J Histochem Cytochem* 1993;41:877-885.
- 14) Bond JA, Harkema JR, Russell VI. Regional distribution of xenobiotic metabolizing enzymes in respiratory airways of dogs. *Drug Metab Dispos* 1988;16:116-124.
- 15) Minn A, Leclerc S, Heydel JM, Minn AL, Denizcot C, Cattarelli M, et al. Drug transport into the mammalian brain: the nasal pathway and its specific metabolic barrier. *J Drug Target* 2002;10:285-296.
- 16) Hartz AM, Bauer B, Block ML, Hong JS, Miller DS. Diesel exhaust particles induce oxidative stress, proinflammatory signaling, and P-glycoprotein up-regulation at the blood-brain barrier. *FASEB J* 2008; 22:2723-2733.
- 17) Block ML, Hong JS. Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration: multiple triggers with a common mechanism. *Prog Neurobiol* 2005;76:77-98.
- 18) Block ML, Calderón-Garcidueñas L. Air pollution: mechanisms of neuroinflammation and CNS disease. *Trends Neurosci* 2009;32:506-516.
- 19) Peters A, Veronesi B, Calderón-Garcidueñas L, Gehr P, Chen LC, Geiser M, et al. Translocation and potential neurological effects of fine and ultrafine particles: a critical update. Part I. *Fibre Toxicol* 2006;3:13.
- 20) Block ML, Hong JS. Chronic microglial activation and progressive dopaminergic neurotoxicity. *Biochem Soc Trans* 2007;35(Pt 5):1127-1132.
- 21) Yenari MA, Kauppinen TM, Swanson RA. Microglial activation in stroke: therapeutic targets. *Neurotherapeutics* 2010;7:378-391.
- 22) Morgan JT, Chana G, Pardo CA, Achim C, Semendeferi K, Buckwalter J, et al. Microglial activation and increased microglial density observed in the dorsolateral prefrontal cortex in autism. *Biol Psychiatry* 2010;68:368-376.
- 23) McGeer PL, Itagaki S, Boyes BE, McGeer EG. Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. *Neurology* 1988;38:1285-1291.
- 24) Morgan TE, Davis DA, Iwata N, Tanner JA, Snyder D, Ning Z, et al. Glutamatergic neurons in rodent models respond to nanoscale particulate urban air pollutants in vivo and in vitro. *Environ Health Perspect* 2011;119:1003-1009.
- 25) Block ML, Wu X, Pei Z, Li G, Wang T, Qin L, et al. Nanometer size diesel exhaust particles are selectively toxic to dopaminergic neurons: the role of microglia, phagocytosis, and NADPH oxidase. *FASEB J* 2004;18:1618-1620.
- 26) Meyer U, Feldon J, Fatemi SH. In-vivo rodent models for the experimental investigation of prenatal immune activation effects in neurodevelopmental brain disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2009;33:1061-1079.
- 27) Shoenfelt J, Mitkus RJ, Zeisler R, Spatz RO, Powell J, Fenton MJ, et al. Involvement of TLR2 and TLR4 in inflammatory immune responses induced by fine and coarse ambient air particulate matter. *J Leukoc*



- Biol 2009;86:303-312.
- 28) Wilker EH, Preis SR, Beiser AS, Wolf PA, Au R, Kloog I, et al. Long-term exposure to fine particulate matter, residential proximity to major roads and measures of brain structure. *Stroke* 2015;46:1161-1166.
  - 29) Chen JC, Wang X, Wellenius GA, Serre ML, Driscoll I, Casanova R, et al. Ambient air pollution and neurotoxicity on brain structure: Evidence from women's health initiative memory study. *Ann Neurol* 2015; 78:466-476.
  - 30) Becerra TA, Wilhelm M, Olsen J, Cockburn M, Ritz B. Ambient air pollution and autism in Los Angeles county, California. *Environ Health Perspect* 2013;121:380-386.
  - 31) Volk HE, Lurmann F, Penfold B, Hertz-Picciotto I, McConnell R. Traffic-related air pollution, particulate matter, and autism. *JAMA Psychiatry* 2013;70:71-77.
  - 32) Raz R, Roberts AL, Lyall K, Hart JE, Just AC, Laden F, et al. Autism spectrum disorder and particulate matter air pollution before, during, and after pregnancy: a nested case-control analysis within the Nurses' Health Study II Cohort. *Environ Health Perspect* 2015;123:264-270.
  - 33) Talbott EO, Arena VC, Rager JR, Clougherty JE, Michanowicz DR, Sharma RK, et al. Fine particulate matter and the risk of autism spectrum disorder. *Environ Res* 2015;140:414-420.
  - 34) Kalkbrenner AE, Windham GC, Serre ML, Akita Y, Wang X, Hoffman K, et al. Particulate matter exposure, prenatal and postnatal windows of susceptibility, and autism spectrum disorders. *Epidemiology* 2015; 26:30-42.
  - 35) Suades-González E, Gascon M, Guxens M, Sunyer J. Air pollution and neuropsychological development: a review of the latest evidence. *Endocrinology* 2015;156:3473-3482.
  - 36) Abid Z, Roy A, Herbstman JB, Ettinger AS. Urinary polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites and attention/deficit hyperactivity disorder, learning disability, and special education in U.S. children aged 6 to 15. *J Environ Public Health* 2014;2014:628508.
  - 37) Gong T, Almqvist C, Bölte S, Lichtenstein P, Anckarsäter H, Lind T, et al. Exposure to air pollution from traffic and neurodevelopmental disorders in Swedish twins. *Twin Res Hum Genet* 2014;17:553-562.
  - 38) Kim E, Park H, Hong YC, Ha M, Kim Y, Kim BN, et al. Prenatal exposure to PM<sub>10</sub> and NO<sub>2</sub> and children's neurodevelopment from birth to 24 months of age: mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study. *Sci Total Environ* 2014;481:439-445.
  - 39) Calderón-Garcidueñas L, Mora-Tiscareño A, Franco-Lira M, Zhu H, Lu Z, Solorio E, et al. Decreases in short term memory, IQ, and altered brain metabolic ratios in urban apolipoprotein ε4 children exposed to air pollution. *J Alzheimers Dis* 2015;45:757-770.
  - 40) Harris MH, Gold DR, Rifas-Shiman SL, Melly SJ, Zanoletti A, Coull BA, et al. Prenatal and childhood traffic-related air pollution exposure and childhood executive function and behavior. *Neurotoxicol Teratol* 2016;57:60-70.
  - 41) Ranft U, Schikowski T, Sugiri D, Krutmann J, Krämer U. Long-term exposure to traffic-related particulate matter impairs cognitive function in the elderly. *Environ Res* 2009;109:1004-1011.
  - 42) Chen JC, Schwartz J. Neurobehavioral effects of ambient air pollution on cognitive performance in US adults. *Neurotoxicology* 2009;30:231-239.
  - 43) Weuve J, Puett RC, Schwartz J, Yanosky JD, Laden F, Grodstein F. Exposure to particulate air pollution and cognitive decline in older women. *Arch Intern Med* 2012;172:219-227.
  - 44) Perrin RJ, Craig-Schapiro R, Malone JP, Shah AR, Gilmore P, Davis AE, et al. Identification and validation of novel cerebrospinal fluid biomarkers for staging early Alzheimer's disease. *PLoS One* 2011;6: e16032.
  - 45) Calderón-Garcidueñas L, Solt AC, Henríquez-Roldán C, Torres-Jardón R, Nuse B, Herritt L, et al. Long-term air pollution exposure is associated with neuroinflammation, an altered innate immune response, disruption of the blood-brain barrier, ultrafine particulate deposition, and accumulation of amyloid beta-42 and alpha-synuclein in children and young adults. *Toxicol Pathol* 2008;36:289-310.
  - 46) Calderón-Garcidueñas L, Mora-Tiscareño A, Ontiveros E, Gómez-Garza G, Barragán-Mejía G, Broadway J, et al. Air pollution, cognitive deficits and brain abnormalities: a pilot study with children and dogs. *Brain Cogn* 2008;68:117-127.
  - 47) Calderón-Garcidueñas L, Kavanaugh M, Block M, D'Angiulli A, Delgado-Chávez R, Torres-Jardón R, et al. Neuroinflammation, hyperphosphorylated tau, diffuse amyloid plaques, and down-regulation of the cellular prion protein in air pollution exposed children and young adults. *J Alzheimers Dis* 2012;28:93-107.
  - 48) Moulton PV, Yang W. Air pollution, oxidative stress, and Alzheimer's disease. *J Environ Public Health* 2012;2012:472751.
  - 49) Kim SH, Knight EM, Saunders EL, Cuevas AK, Popovych M, Chen LC, et al. Rapid doubling of Alzheimer's amyloid-β40 and 42 levels in brains of mice exposed to a nickel nanoparticle model of air pollution. *F1000Res* 2012;1:70.v.1.
  - 50) Bhatt DP, Puig KL, Gorr MW, Wold LE, Combs CK. A pilot study to assess effects of long-term inhalation of airborne particulate matter on early Alzheimer-like changes in the mouse brain. *PLoS One* 2015; 10:e0127102.
  - 51) Calderón-Garcidueñas L, Reynoso-Robles R, Vargas-Martínez J, Gómez-Maqueo-Chew A, Pérez-Guillé B, Mukherjee PS, et al. Prefrontal white matter pathology in air pollution exposed Mexico City young urbanites and their potential impact on neurovascular unit dysfunction and the development of Alzheimer's disease. *Environ Res* 2016; 146:404-417.
  - 52) Wu YC, Lin YC, Yu HL, Chen JH, Chen TF, Sun Y, et al. Association between air pollutants and dementia risk in the elderly. *Alzheimers Dement (Amst)* 2015;1:220-228.
  - 53) Jung CR, Lin YT, Hwang BF. Ozone, particulate matter, and newly diagnosed Alzheimer's disease: a population-based cohort study in Taiwan. *J Alzheimers Dis* 2015;44:573-584.
  - 54) Tzivian L, Dlugaj M, Winkler A, Weinmayr G, Hennig F, Fuks KB, et al.; Heinz Nixdorf Recall study Investigative Group. Long-term air pollution and traffic noise exposures and mild cognitive impairment in older adults: a cross-sectional analysis of the Heinz Nixdorf Recall Study. *Environ Health Perspect* 2016;124:1361-1368.