

Rola czynników związanych z przebiegiem ciąży i porodu w zespole nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi

The role of factors associated with the course of pregnancy and childbirth in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)

Elżbieta Lipińska¹, Agnieszka Słopeń², Natalia Pytlińska²,
Radosław Słopeń³, Tomasz Wolańczyk¹, Anita Bryńska¹

¹ Warszawski Uniwersytet Medyczny, Klinika Psychiatrii Wieku Rozwojowego

² Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,
Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży

³ Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,
Klinika Endokrynologii Ginekologicznej

Summary

Aim. Assessment of the prevalence of risk factors associated with the course of pregnancy and childbirth and the condition of the child after birth in a group of children and adolescents with ADHD and a control group.

Material. 205 unrelated children and adolescents diagnosed with ADHD and 106 primary and secondary school students aged 7–17.

Method. Mothers of children and adolescents diagnosed with ADHD, and those from the control group, were asked to provide a medical history in order to obtain data to supplement the *Pregnancy and perinatal history questionnaire*.

Results. Statistically significant differences ($p < 0.05$) were demonstrated for the incidence rates of factors related to the course of pregnancy and childbirth such as: the occurrence of maternal diseases during pregnancy, especially in the I/II trimester, and other problems during pregnancy; exposure to stress and taking medication during pregnancy; smoking during pregnancy; mother's age at childbirth, i.e., < 25 years or > 35 years; use of pain reducing substances during labor and problems with the child during the delivery; an APGAR score in the range of 5–7 points; the occurrence of neonatal jaundice necessitating treatment, especially replacement transfusion; physical anomalies or other congenital problems in the newborn, as well as adaptive problems necessitating neonatal oxygen administration or placement in an incubator.

Conclusions. Significantly more frequent occurrence of risk factors related to the course of pregnancy, childbirth and the child's condition after birth in the ADHD group may indicate their potential role in the etiology of ADHD.

Słowa kluczowe: zespół nadpobudliwości psychoruchowej, etiologia, czynniki środowiskowe

Key words: attention deficit hyperactivity disorder, etiology, environmental factors

Wprowadzenie

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (*Attention Deficit/Hyperactivity Disorder* – ADHD) występuje na całym świecie, we wszystkich kulturach. Jego rozpowszechnienie szacuje się średnio na około 5,3% w populacji dzieci i młodzieży, a etiologia jest wieloczynnikowa. Podłoże genetyczne stanowi około 80% przyczyn [1, 2], pozostałe 20% ma związek z wpływem czynników środowiskowych [2, 3]. W kontekście obserwacji dotyczących wpływu środowiska na materiał genetyczny (*Gene-Environment Interactions* – GxE), a co za tym idzie – na ekspresję genów i ostateczny obraz kliniczny zaburzeń, szczególnego znaczenia nabierają czynniki związane z przebiegiem ciąży i porodu [4]. Wyniki badań wskazują na większe ryzyko wystąpienia objawów zaburzenia w konsekwencji oddziaływania takich czynników prenatalnych jak: palenie papierosów przez matkę w ciąży [5–9], spożywanie przez matkę w ciąży alkoholu [10, 11], łącznie oddziaływanie nikotyny i alkoholu [12], niska jakość życia ciężarnej, wynikająca przede wszystkim z doświadczania nadmiernego stresu w czasie trwania ciąży, występowanie depresji u ciężarnej [4, 7, 13], niski status socjoekonomiczny i brak wykształcenia ciężarnej [10]. Badania dowodzą również związku zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z takimi parametrami opisującymi stan noworodka jak: niska masa urodzeniowa [14, 15], wcześniactwo [16], niska punktacja Apgar [17–19], wysoka hiperbilirubinemia [20, 21]. Powyższe obserwacje uzasadniają kontynuowanie badań nad rolą czynników środowiskowych w etiologii ADHD.

Cel

Celem pracy była ocena częstości występowania czynników ryzyka związanych z przebiegiem ciąży i porodu oraz ze stanem dziecka po porodzie w grupie dzieci i młodzieży z ADHD i w grupie kontrolnej oraz dokonanie porównań międzygrupowych.

Material

W badaniu wzięło udział 205 niespokrewnionych dzieci i młodzieży w wieku 7–17 lat (śr. wiek 10,8 roku; *SD* = 2,7), w tym 187 chłopców (91%) i 18 dziewcząt (9%) z rozpoznaniem zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, będących pacjentami oddziału lub poradni psychiatrycznej (grupa ADHD). Rozpoznanie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej ustalono na podstawie kryteriów diagnostycznych DSM-IV-TR [22] oraz ICD-10 [23]. W grupie badanej najliczniej

byli reprezentowani pacjenci z podtypem mieszanym ADHD według DSM ($n = 147$; 71,7%), a następnie z rozpoznaniem podtypu ADHD z przewagą zaburzeń koncentracji uwagi ($n = 45$; 22,0%). Ponadto u 6,3% ($n = 13$) badanych rozpoznano podtyp ADHD z przewagą nadruchliwości i impulsywności. Jako kryteria wyłączenia z grupy badanej przyjęto: rozpoznanie schizofrenii, choroby afektywnej dwubiegunowej, całościowych zaburzeń rozwoju lub zaburzeń somatycznych oraz brak zgody na udział w badaniu.

Grupę kontrolną stanowiło 106 zdrowych uczniów szkół podstawowych i ponadpodstawowych w wieku 7–17 lat (śr. wiek 10,6 roku; $SD = 2,7$), w tym 64 chłopców (60%) i 42 dziewczęta (40%) (dobór oparto na kryterium wieku i płci), nigdy niekorzystających z opieki psychologicznej, psychiatrycznej lub psychoterapeutycznej oraz niespokrewnionych z pacjentami (powyższe informacje uzyskano na podstawie wywiadu zebranego przez lekarza prowadzącego badanie).

Metoda

Narzędzia badawcze

Kwestionariusz ustrukturyzowanego wywiadu w kierunku zespołu nadpobudliwości psychoruchowej według ICD-10 i DSM-IV. Jest to ustrukturyzowany wywiad [24] składający się z 18 pytań dotyczących obecności i nasilenia poszczególnych objawów zespołu nadpobudliwości psychoruchowej oraz pytań dotyczących funkcjonowania dziecka i obecności innych zaburzeń psychicznych. Umożliwia ustalenie rozpoznania oraz określenie podtypu zaburzenia (z przewagą zaburzeń koncentracji uwagi, z przewagą nadruchliwości i impulsywności, podtyp mieszany). Nasilenie objawów oceniane jest w czterostopniowej skali od 0 do 3. Odpowiedzi „nie” (0) oraz „chyba nie” (1) kodowane są jako brak objawu, odpowiedzi „raczej tak” (2) oraz „tak” (3) kodowane są jako obecność objawu.

Kwestionariusz wywiadu ciążowo-okoloporodowego. Narzędzie to składa się z 40 pytań dotyczących przebiegu ciąży, okresu okołoporodowego, wczesnego rozwoju dziecka (modyfikacja kwestionariusza Buka i wsp. [25]). Zawiera szczegółowe pytania dotyczące: (1) chorób u matki przed poczęciem; (2) przebiegu ciąży: występowania chorób u matki w czasie ciąży, występowania nudności i wymiotów, masy ciała matki, nadciśnienia tętniczego, napadów padaczkowych, upadków i zranień, ilości płynu owodniowego, plamień i krwawień, zagrożenia porodem przedwczesnym, przedwczesnego pęknięcia błon płodowych, konfliktu serologicznego, narażenia na stres, przyjmowania leków, palenia papierosów, spożywania alkoholu, używania narkotyków i leków niewiadomego pochodzenia przez ciężarną; (3) czynników związanych z przebiegiem porodu, takich jak: wiek matki w chwili porodu, poród pojedynczy/mnogi, termin porodu, sposób rozwiązania ciąży, stosowanie leków do indukcji porodu, stosowanie substancji redukujących ból porodowy, ułożenie dziecka w czasie porodu, występowanie zmian w płynie owodniowym, problemy z łożyskiem, krwawienia podczas porodu, występowanie problemów z dzieckiem w czasie porodu, owinięcie szyi dziecka pępowiną; (4) czynników związanych ze stanem dziecka po porodzie, takich jak: masa ciała, punktacja Apgar, konieczność podawania tlenu noworodkowi, konieczność

i wskazania do przebywania dziecka w inkubatorze, występowanie żółtaczki i sposób jej leczenia, występowanie anomalii fizycznych i innych wad wrodzonych.

Procedura badania

W celu weryfikacji rozpoznania w grupie ADHD przeprowadzono badanie *Kwestionariuszem ustrukturyzowanego wywiadu w kierunku zespołu nadpobudliwości psychoruchowej według ICD-10 i DSM-IV*. Następnie matki dzieci i młodzieży z rozpoznaniem ADHD oraz z grupy kontrolnej zostały poproszone o udzielenie wywiadu w celu uzyskania danych do uzupełnienia *Kwestionariusza wywiadu ciążowo-okoloporodowego* (również na podstawie danych z Książeczki Zdrowia Dziecka). Badanie uzyskało akceptację Komisji Bioetyki przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym.

Analiza statystyczna

Za pomocą testu Kołmogorowa–Smirnowa sprawdzono normalność rozkładów zmiennych. Wykorzystano statystyki opisowe: frekwencje liczbowe i procentowe, średnie, odchylenia standardowe. Do porównania rozkładów wyników zastosowano test chi kwadrat. Istotność różnic między średnimi analizowano za pomocą testu *t* Studenta lub jednoczynnikowej analizy wariancji, a w razie braku rozkładu normalnego testem Manna–Whitneya. Jako poziom istotności przyjęto $p < 0,05$. Analizy przeprowadzono z użyciem pakietu statystycznego SPSS.

Wyniki

W analizach nie brano pod uwagę odpowiedzi „nie wiem”. Informacje dotyczące poszczególnych zmiennych nie zawsze uzyskiwano od wszystkich respondentów, stąd analizy dotyczące czynników przeprowadzono dla grup o różnej liczebności.

Czynniki związane z przebiegiem ciąży

Istotnie statystycznie różnice między grupą ADHD i kontrolną stwierdzono w odniesieniu do ośmiu zmiennych. Występowanie chorób u matek w czasie ciąży potwierdzono u 34,7% respondentek z grupy ADHD oraz 14,4% z grupy kontrolnej ($p = 0,0001$). W grupie ADHD choroby u matek najczęściej występowały w I/II trymestrze (56,4%), u niemalże co trzeciej badanej (30,9%) trwały one przez cały okres ciąży. Najmniej liczna była grupa kobiet, u których choroby wystąpiły w III trymestrze (12,7%). Z kolei w grupie kontrolnej najwięcej kobiet deklarowało występowanie problemów zdrowotnych przez całą ciążę (66,7%), a co trzecia matka (33,3%) podała, że chorowała w III trymestrze ciąży. Inne problemy w czasie ciąży (niewymienione w kwestionariuszu) dotyczyły 14,5% matek z grupy ADHD i 3,8% kobiet z grupy kontrolnej ($p = 0,005$).

Narażenie na stres w czasie ciąży lub problemy emocjonalne potwierdziło 53,8% matek z grupy ADHD, przy czym najczęściej dotyczyło to całego okresu ciąży (57,3%), u ponad 1/3 (36,0%) I/II trymestru oraz w wypadku 6,7% III trymestru. W grupie kontrolnej narażenie na stres w czasie ciąży lub problemy emocjonalne dotyczyło 27,6% kobiet, w tym 42,9% deklaroowało występowanie takich problemów w III trymestrze ciąży, a po 28,6% w I/II trymestrze lub przez cały okres ciąży. Ponad 40% matek z grupy ADHD (43,5%) zażywało leki w czasie ciąży, natomiast odsetek kobiet z grupy kontrolnej, które deklaroowały przyjmowanie leków w czasie ciąży, wynosi 31,4% ($p = 0,047$). W grupie ADHD przyjmowanie leków w czasie ciąży najczęściej dotyczyło całego okresu ciąży (49,3%), u ponad 1/3 (36,2%) I/II trymestru oraz w wypadku 14,5% III trymestru (nie prowadzono analiz dotyczących rodzaju leków). W grupie kontrolnej najwięcej kobiet deklaroowało przyjmowanie leków w czasie ciąży w III trymestrze (46,9%), 31,3% matek podało, że odbywało się to w I/II trymestrze, a w wypadku 21,9% dotyczyło całego okresu ciąży.

Większość kobiet z obu ocenianych grup nie paliła papierosów w ciąży. Niemniej jednak do takich zachowań przyznała się aż ponad 1/4 matek z grupy ADHD (27,3%) oraz 8,5% matek z grupy kontrolnej ($p = 0,0001$). W grupie ADHD palenie papierosów w czasie ciąży najczęściej dotyczyło całego okresu ciąży (72,9%), w wypadku 25,0% I/II trymestru oraz w wypadku 2,1% III trymestru. Podobnie w grupie kontrolnej najwięcej kobiet deklaroowało palenie papierosów w czasie ciąży przez cały czas jej trwania (88,9%), a w wypadku 11,1% dotyczyło to I/II trymestru. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Częstość występowania czynników ryzyka związanych z przebiegiem ciąży w grupie ADHD i grupie kontrolnej (zmienne, dla których wykazano różnice istotne statystycznie)

Czynnik	Odpowiedzi	Grupa ADHD n (%)	Grupa kontrolna n (%)	p
Występowanie chorób u matki w czasie ciąży	tak	61 (34,7)	15 (14,4)	0,0001
	nie	115 (65,3)	89 (85,6)	
Okres, w którym wystąpiły u matki choroby w czasie ciąży	trymestr I/II	31 (56,4)	0 (0,0)	0,0001
	trymestr III	7 (12,7)	5 (33,3)	
	cała ciąża	17 (30,9)	10 (66,7)	
Inne problemy w czasie ciąży	tak	24 (14,5)	4 (3,8)	0,005
	nie	142 (85,5)	101 (96,2)	
Stresujące wydarzenia lub problemy emocjonalne u matki w czasie ciąży	tak	91 (53,8)	29 (27,6)	0,0001
	nie	78 (46,2)	76 (72,4)	
Okres, w którym wystąpiły u matki stresujące wydarzenia lub problemy emocjonalne w czasie ciąży	trymestr I/II	32 (36,0)	8 (28,6)	< 0,001
	trymestr III	6 (6,7)	12 (42,9)	
	cała ciąża	51 (57,3)	8 (28,6)	
Przyjmowanie przez matkę leków w czasie ciąży	tak	73 (43,5)	33 (31,4)	0,047
	nie	95 (56,5)	72 (68,6)	

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Okres, w którym matka przyjmowała leki w czasie ciąży	trymestr I/II	25 (36,2)	10 (31,3)	0,001
	trymestr III	10 (14,5)	15 (46,9)	
	cała ciąża	33 (49,3)	7 (21,9)	
Palenie przez matkę papierosów w czasie ciąży	tak	48 (27,3)	9 (8,5)	0,0001
	nie	128 (72,7)	97 (91,5)	

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupą ADHD i kontrolną w zakresie takich zmiennych jak: występowanie chorób u matki przed poczęciem, nudności i wymioty w czasie ciąży, zbyt niska lub wysoka masa ciała matki w czasie ciąży, upadki, zranienia matki w czasie ciąży, ilość płynu owodniowego, plamienie, krwawienie w czasie ciąży, obawy lekarzy odnośnie do możliwości poronienia lub przedwczesnego porodu z powodu nieustępującego plamienia, występowanie nadciśnienia indukowanego ciążą, padaczka u matki w czasie ciąży, przedwczesne pęknięcie błon płodowych, spożywanie alkoholu w ciąży oraz zażywanie narkotyków i leków niewiadomego pochodzenia w czasie ciąży.

Czynniki związane z przebiegiem porodu

Istotne statystycznie różnice między grupą ADHD i kontrolną stwierdzono w odniesieniu do takich zmiennych jak: wiek matki w chwili porodu, zastosowanie substancji redukujących ból podczas porodu oraz występowanie problemów z dzieckiem w czasie porodu. W obu ocenianych grupach najwięcej matek w chwili porodu było w przedziale wiekowym 25–35 lat (55,5% matek z grupy ADHD oraz 73,6% matek z grupy kontrolnej). W grupie ADHD ponad 1/3 kobiet (37,5%) urodziła dziecko przed 25. r.ż., a 8,8% po 35. r.ż. Z kolei w grupie kontrolnej matki w wieku < 25. r.ż. stanowiły 20,8% badanych, a matki > 35. r.ż. – 5,7%. Ponad połowa matek z grupy ADHD (54,8%) oraz 71,6% z grupy kontrolnej rodziło bez znieczulenia. Znieczulenie okołoporodowe zastosowano u 45,2% rodzających z grupy ADHD oraz 28,4% z grupy kontrolnej ($p = 0,009$). Blisko 1/4 matek z grupy ADHD (24,4%) zgłosiła, że w czasie porodu u dziecka nastąpiły komplikacje (nie analizowano jakie), natomiast w wypadku grupy kontrolnej takie problemy zgłosiło 9,8% kobiet ($p = 0,003$). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Częstość występowania czynników ryzyka związanych z przebiegiem porodu w grupie ADHD i grupie kontrolnej (zmienne, dla których wykazano różnice istotne statystycznie)

Czynnik	Odpowiedzi	Grupa ADHD n (%)	Grupa kontrolna n (%)	p
Wiek matki w chwili porodu	< 25 lat	65 (37,5)	22 (20,8)	0,009
	25–35 lat	101 (55,5)	78 (73,6)	
	> 35 lat	16 (8,8)	6 (5,7)	

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Zastosowanie substancji redukujących ból podczas porodu	tak nie	66 (45,2) 80 (54,8)	27 (28,4) 68 (71,6)	0,009
Występowanie problemów z dzieckiem w czasie porodu	tak nie	43 (24,4) 133 (75,6)	10 (9,8) 92 (90,2)	0,003

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupą ADHD i kontrolną w zakresie zmiennych: poród ciąży pojedynczej/mnogiej, termin porodu, sposób rozwiązania porodu, stosowanie leków do indukcji porodu, ułożenie dziecka w czasie porodu, zmiany w płynie owodniowym, problemy z łożyskiem, krwawienie podczas porodu oraz problemy z owinięciem wokół szyi dziecka pępowiną.

Czynniki związane ze stanem dziecka po porodzie

Istotne statystycznie różnice między grupą ADHD i kontrolną stwierdzono w odniesieniu do takich zmiennych jak punktacja Apgar, podanie tlenu noworodkowi, przebywanie dziecka w inkubatorze, występowanie żółtaczki u noworodków oraz konieczność zastosowania jej leczenia, zwłaszcza metodą transfuzji wymiennej, obecność anomalii fizycznych lub innych wad wrodzonych u noworodka oraz problemy w okresie noworodkowym. W obu ocenianych grupach noworodki po porodzie w większości uzyskiwały wysoką punktację w skali Apgar, mieszczącą się w przedziale 8–10 punktów. W grupie kontrolnej stwierdzono wyższy odsetek noworodków z punktacją bardzo niską, tj. 1–4 pkt (9,0% vs. 6,6% w grupie ADHD). Z kolei w grupie ADHD odsetek dzieci z punktacją w przedziale 5–7 pkt wynosił 12,1% w porównaniu z 3,8% w grupie kontrolnej ($p = 0,003$). W grupie ADHD odsetek dzieci, które wymagały podawania tlenu po porodzie, wynosił 15,5%, w porównaniu z 6,6% w grupie kontrolnej ($p = 0,033$). Noworodki z grupy ADHD istotnie częściej niż noworodki z grupy kontrolnej przebywały tuż po porodzie w inkubatorze (26,2% w grupie ADHD vs. 5,7% w grupie kontrolnej; $p = 0,0001$).

Żółtaczka dotyczyła 66,1% noworodków z grupy ADHD oraz 50,0% dzieci z grupy kontrolnej ($p = 0,008$). Noworodki z grupy ADHD istotnie częściej niż noworodki z grupy kontrolnej były leczone z powodu występującej żółtaczki (52,7% w grupie ADHD vs. 21,0% w grupie kontrolnej; $p = 0,0001$). W wypadku 21,7% dzieci z grupy ADHD żółtaczkę leczono metodą transfuzji wymiennej (vs. 0,0% w grupie kontrolnej) oraz w wypadku 73,9% metodą naświetlania (vs. 86,4% w grupie kontrolnej). Wśród noworodków z grupy ADHD istotnie częściej lekarze stwierdzali fizyczne nieprawidłowości lub wrodzone problemy (21,5% w grupie ADHD vs. 8,5% w grupie kontrolnej; $p = 0,005$). Matki z grupy ADHD deklarowały istotnie częstsze występowanie problemów z dzieckiem w okresie noworodkowym (nie analizowano jakich) (42,9% w grupie ADHD vs. 8,6% w grupie kontrolnej; $p = 0,0001$). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Częstość występowania czynników ryzyka związanych ze stanem dziecka po porodzie w grupie ADHD i grupie kontrolnej (zmienne, dla których wykazano różnice istotne statystycznie)

Czynnik	Odpowiedzi	Grupa ADHD n (%)	Grupa kontrolna n (%)	p
Punktacja w skali Apgar	1–4	12 (6,6)	1 (9,0)	0,003
	5–7	22 (12,1)	4 (3,8)	
	8–10	148 (81,3)	101 (95,3)	
Podawanie tlenu dziecku po urodzeniu	tak	20 (15,5)	7 (6,6)	0,033
	nie	109 (84,5)	99 (93,4)	
Przebywanie dziecka w inkubatorze po urodzeniu	tak	44 (26,2)	6 (5,7)	0,0001
	nie	124 (73,8)	100 (94,3)	
Występowanie żółtaczki u dziecka po urodzeniu	tak	111 (66,1)	53 (50,0)	0,008
	nie	57 (33,9)	53 (50,0)	
Leczenie dziecka z powodu żółtaczki	tak	48 (52,7)	22 (21,0)	0,0001
	nie	43 (47,3)	83 (79,0)	
Metoda leczenia żółtaczki	fototerapia	17 (73,9)	19 (86,4)	0,048
	transfuzja wymienna	5 (21,7)	0 (0,0)	
	inne	1 (4,3)	3 (13,6)	
Obecność fizycznych anomalii lub innych wrodzonych problemów u dziecka	tak	38 (21,5)	9 (8,5)	0,005
	nie	139 (78,5)	97 (91,5)	
Występowanie problemów u dziecka w okresie noworodkowym	tak	75 (42,9)	9 (8,6)	0,0001
	nie	100 (57,1)	96 (91,4)	

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupą ADHD i kontrolną w zakresie masy urodzeniowej dziecka.

Omówienie wyników i dyskusja

Wykorzystany w badaniu własnym *Kwestionariusz wywiadu ciążowo-okoloporodowego* stanowi modyfikację kwestionariusza Buka i wsp. [25] (pierwotnie stosowany do oceny liczby powikłań położniczych oraz wiarygodności wywiadu płodowo-okoloporodowego u chorych z rozpoznaniem schizofrenii). Aż 90% grupy ADHD stanowili chłopcy, co odzwierciedla typowy rozkład płci dla badań z udziałem dzieci z rozpoznaniem zespołu nadpobudliwości psychoruchowej [26]. Najliczniej byli reprezentowani pacjenci z podtypem mieszanym ADHD, co jest zgodne z doniesieniami dotyczącymi leczonych populacji klinicznych (podtyp mieszany ADHD stanowi ok. 60% ogółu rozpoznań [27]). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie uzyskanych wyników dla podgrup wyodrębnionych ze względu na płeć, stąd analizom i dalszym porównaniom poddano całe grupy, bez podziału na płeć (tzn. grupa ADHD

oraz grupa kontrolna). W związku z tym można przyjąć, że różnice dotyczące rozkładu płci w grupie ADHD i kontrolnej nie mają wpływu na ostateczne wyniki.

Czynniki ryzyka związane z przebiegiem ciąży i porodu

Istotnie statystycznie różnice między ocenianymi grupami dotyczyły występowania u matki w I/II trymestrze ciąży chorób oraz innych problemów, narażenia matki przez cały czas trwania ciąży na stres oraz przyjmowania przez nią leków, a także palenia przez matkę papierosów w czasie ciąży, wieku matki w chwili porodu < 25. r.ż. lub > 35. r.ż., zastosowania substancji redukujących ból porodowy oraz występowania problemów z dzieckiem w czasie porodu.

Występowanie chorób podczas ciąży dotyczyło ponad $\frac{1}{3}$ matek z grupy ADHD. W większości były to infekcje górnych dróg oddechowych z temperaturą nieprzekraczającą 38 stopni. Ponad połowa tego typu zdarzeń wystąpiła na początku ciąży – w I/II trymestrze, a u niemalże co trzeciej kobiety (30,9%) dotyczyło to całego okresu ciąży. W piśmiennictwie można odnaleźć doniesienia potwierdzające, że ekspozycja matki podczas ciąży na różne infekcje, a zwłaszcza na wirusowe, może stanowić czynnik ryzyka rozwoju ADHD. Wirusy potencjalnie zwiększające ryzyko to m.in. wirus różyczki, ospy wietrznej, odry, grypy czy enterowirus 71 [28]. Ponadto podkreśla się znaczenie zakażeń paciorkowcowych [29]. Inne patogeny, które mogą mieć negatywny wpływ na rozwijający się OUN płodu i pojawienie się objawów nadpobudliwości psychoruchowej, to wirus cytomegalii i HIV [30]. W badaniu nie analizowano, jakie patogeny były przyczyną infekcji występujących u matek w czasie ciąży, nie można jednak wykluczyć, że przynajmniej część z nich była wywołana przez te, które wyszczególniono powyżej. Istotnie częstsze występowanie w grupie ADHD innych problemów w czasie ciąży (niewymienionych w kwestionariuszu, w tym niewydolności cieśniowo-szyjkowej), jak również problemów z dzieckiem w czasie porodu, może stanowić potencjalne zagrożenie prawidłowego rozwoju OUN płodu.

Jeśli chodzi o czynnik, jakim jest ekspozycja na stres/obecność problemów emocjonalnych, większość matek deklарowała, że ich przyczyną były głównie sytuacje związane z problemami życia codziennego, w tym warunki socjalno-bytowe oraz relacje rodzinne (konflikty, rozwód, doświadczenie przemocy). Ponad połowa matek z grupy ADHD podała, że narażenie na stres dotyczyło całego okresu ciąży, a ponad $\frac{1}{3}$ doświadczała nadmiernego stresu w I/II trymestrze. Wyniki dostępnych badań wskazują, że ekspozycja na stres w czasie ciąży, a zwłaszcza w dwóch pierwszych jej trymestrach, może mieć istotne znaczenie w etiologii ADHD. Z badań prowadzonych przez naukowców z Uniwersytetu w Ottawie wynika, że dzieci kobiet, które doświadczyły nadmiernego stresu w czasie ciąży, są dwukrotnie bardziej narażone na występowanie zaburzeń zachowania i nadpobudliwości psychoruchowej [31]. Ponadto badania Rodriguez i Bohlin [32] dowiodły, że doświadczanie przez kobiety stresu w czasie ciąży wpływa na późniejszy rozwój pełnoobjawowego ADHD, zwłaszcza u chłopców. Z kolei Grizenko i wsp. [13] wykazali, że stres matki w ciąży nie koreluje z poziomem intelektualnym dzieci z rozpoznaniem ADHD, ale ma istotny wpływ na nasilenie objawów. Natomiast doświadczenia prowadzone na modelach zwierzęcych

dowodzą, że narażenie na stres w czasie ciąży może oddziaływać na zmiany strukturalne w OUN u potomstwa, a także wiązać się z zaburzeniami uwagi i aktywności oraz funkcjonowaniem układu dopaminergicznego [33].

Niemalże połowa kobiet z grupy ADHD przyjmowała w czasie ciąży leki z różnych powodów, w tym blisko 50% przez cały okres ciąży, a ponad 1/3 w I i II trymestrze ciąży. Nie prowadzono analiz dotyczących rodzaju zażywanych leków. Powszechnie wiadomo, że stosowanie leków w ciąży zawsze stanowi ryzyko ubocznego działania na płód – czynnik ten jest odpowiedzialny za powstanie około 3% rozwojowych wad wrodzonych u noworodków. Ponadto niepożądane skutki działania leków pojawiają się w późniejszym wieku u około 10% dzieci. W piśmiennictwie można odnaleźć doniesienia na temat przyjmowania leków przeciwdepresyjnych podczas ciąży i ryzyka wystąpienia ADHD u dziecka [34]. Konieczność takiego leczenia wynika z występowania u ciężarnej zaburzeń lękowych bądź afektywnych, często wywołanych działaniem czynników stresogennych. W kontekście istotnie częstszego narażenia na nadmierny stres w ciąży matek z grupy ADHD jest to ważna obserwacja, mimo że w badaniu nie analizowano, czy matki narażone na stres były z tego powodu leczone farmakologicznie.

Palenie papierosów w ciąży potwierdziła niemal 1/3 kobiet z grupy ADHD, w tym aż ponad 70% przez całą ciążę. Liczne doniesienia dowodzą, że toksyczne składniki dymu tytoniowego stanowią najczęstszą przyczynę niskiej masy urodzeniowej noworodka. Palenie tytoniu przez matkę ma związek również z częstszym występowaniem samoistnych poronień, porodu przedwczesnego, ciąży ekotopowej, przedwczesnego pęknięcia błon płodowych, przedwczesnego odklejenia się łożyska, a także większą umieralnością okołoporodową płodów i noworodków. Prawdopodobny jest też wpływ palenia papierosów przez matkę na występowanie zaburzeń emocjonalnych i neurologicznych oraz na istotnie większe ryzyko wystąpienia zespołu nadpobudliwości psychoruchowej u dziecka [35].

Zależność między paleniem przez ciężarną papierosów a ADHD może być wieloraka. Po pierwsze, częściej w ciąży palą kobiety, u których rozpoznawano zespół nadpobudliwości psychoruchowej, po drugie, palenie tytoniu w czasie ciąży jest czynnikiem bardziej charakterystycznym dla matek posiadających dzieci nadpobudliwe, po trzecie, palenie tytoniu w czasie ciąży zwiększa ryzyko występowania ADHD. Część badaczy stoi na stanowisku, że prenatalna ekspozycja na dym tytoniowy, jak również na alkohol, może się wiązać z występowaniem nadpobudliwości u dzieci, ale nie stanowi wystarczającego, samodzielnego czynnika etiologicznego. Niemniej jednak badania Schwenke i wsp. [36] wykazały, że dzieci matek palących częściej uzyskiwały niższą punktację Apgar w pierwszej minucie życia w porównaniu z dziećmi matek, które nie paliły, oraz że prenatalna ekspozycja na dym tytoniowy w pierwszym trymestrze ciąży była istotnie związana z ADHD.

Z kolei wyniki badań dotyczące ryzyka występowania zespołu nadpobudliwości psychoruchowej u potomstwa matek, które w czasie ciąży były ekspozowane na dym tytoniowy (palenie bierne), nie pozwalają na formułowanie ostatecznych wniosków [9]. W związku z tym wciąż aktualne pozostaje pytanie, w jakim stopniu czynniki genetyczne, a w jakim środowiskowe decydują o obecności ADHD. Można jednak

przyjąć, że w wypadku matek dzieci z ADHD pałających w czasie ciąży dochodzi do sumowania się negatywnych determinant genetycznych i środowiskowych, jak również wpływu czynników środowiskowych na ekspresję genów.

W obu ocenianych grupach najwięcej matek w chwili porodu było w przedziale wiekowym 25–35 lat, ale w grupie ADHD istotnie więcej kobiet urodziła dziecko przed 25. r.ż. lub po 35. r.ż. Wraz z wiekiem matki zmniejsza się potencjał reprodukcyjny, a zwiększa się ryzyko wystąpienia wad rozwojowych u płodu, porodów przedwczesnych oraz poronień. Z kolei młodszy wiek matki, zwłaszcza poniżej 18. r.ż., nierzadko wiąże się z ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego i zespołu wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu płodu. Badania przeprowadzone przez Valdimarsdóttir i wsp. [14] dowiodły, że młody wiek matki znacząco zwiększa ryzyko wystąpienia ADHD u dziecka.

U blisko połowy matek z grupy ADHD istotnie częściej niż w grupie kontrolnej zastosowano znieczulenie okołoporodowe. Zbyt późne podanie leków redukujących ból porodowy może doprowadzić do supresji ośrodka oddechowego noworodka. Brak jest jednak szczegółowych badań wykazujących związek podawania leków do redukcji bólu porodowego z wystąpieniem zespołu nadpobudliwości psychoruchowej u dziecka, stąd trudno jednoznacznie odnieść się do uzyskanych wyników.

Czynniki związane ze stanem dziecka po porodzie

W grupie ADHD stwierdzono istotnie wyższy odsetek noworodków z punktacją Apgar w przedziale 5–7 punktów. Badania dowodzą związku między liczbą punktów w skali Apgar a prognozą dla noworodka – dzieci, które w 1. i 5. minucie po urodzeniu uzyskały punktację w przedziale 0–4 pkt, mają trzykrotnie większą szansę na rozwój różnych powikłań neurologicznych. Grizenko i wsp. [37] wykazali, że dzieci z rozpoznaniem ADHD, które w 1. minucie życia uzyskały niską punktację, prezentowały bardziej nasilone objawy nadpobudliwości psychoruchowej. Na podobną zależność wskazali w swoim badaniu Suckdorff i wsp. [17]. Podobnie Zappitelli i wsp. [18] twierdzą, że punktacja < 5 pkt stanowi o większym ryzyku występowania ADHD. Natomiast Schwenke i wsp. [36] podają, że wynik < 7 pkt oraz palenie papierosów przez matkę w ciąży wiążą się ze znacząco większym ryzykiem rozwoju ADHD. W niniejszym badaniu grupa dzieci z ADHD z niską punktacją w skali Apgar liczyła 12 osób (6,6%) a z punktacją mniejszą lub równą 7 pkt 22 osoby (12,1%), co może pośrednio wskazywać na istotnie częstsze występowanie w grupie ADHD niedotlenienia okołoporodowego.

U ponad połowy dzieci z grupy ADHD po urodzeniu wystąpiła żółtaczka, istotnie częściej niż w grupie kontrolnej. Co ważne, ponad połowa z nich wymagała z tego powodu leczenia, również istotnie częściej niż w grupie kontrolnej. W wypadku ponad 20% dzieci wymagających leczenia żółtaczki w grupie ADHD zastosowano transfuzję wymienną. Wyniki te są niezwykle ważne w kontekście danych świadczących o tym, że nadmierny wzrost stężenia bilirubiny może doprowadzić do uszkodzenia jąder podstawnych i wystąpienia objawów encefalopatii bilirubinowej. Powikłania te mogą przebiegać z różnym nasileniem, co powoduje odmienne następstwa: począwszy od

zaburzeń funkcji poznawczych, w tym zaburzeń myślenia abstrakcyjnego i koncentracji uwagi, aż do najcięższych postaci porażenia mózgowego. W badaniach Wusthoff i wsp. [20] wykazano, że znacząca hiperbilirubinemia zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń neurorozwojowych, w tym ADHD. Na podobny związek między występowaniem hiperbilirubinemii i ADHD wskazują Wei i wsp. [21]. Co więcej, kolejne istotne różnice międzygrupowe, takie jak: konieczność podawania tlenu noworodkowi, przebywanie dziecka w inkubatorze, występowanie u dziecka anomalii fizycznych lub innych problemów w okresie noworodkowym, mogą świadczyć o większym nasileniu problemów w okresie adaptacyjnym w grupie dzieci z ADHD i stanowić o ryzyku rozwoju zaburzenia.

Ograniczenia badania

Na możliwość wnioskowania z uzyskanych wyników wpływa kilka ograniczeń. Stosunkowo niska liczebność ocenianych grup uniemożliwia dokładniejsze analizy w zakresie częstości występowania poszczególnych czynników ryzyka. Badanie przeprowadzono jedynie w grupach osób z ADHD objętych opieką psychiatryczną, przede wszystkim wśród chłopców z podtypem mieszanym ADHD, co nie pozwala na uogólnienie uzyskanych wyników. Nie przeprowadzono badania psychiatrycznego dzieci i młodzieży zakwalifikowanych do grupy kontrolnej, stąd nie można wykluczyć, że znalazły się w niej osoby z ADHD. Niektóre pytania kwestionariusza wywiadu ciążywo-okołoporodowego powinny zostać bardziej doprecyzowane (wskazania i grupy leków przyjmowanych przez matki w czasie ciąży; analiza rodzaju chorób występujących u matek w ciąży i ich przyczyn; przyczyny porodu przedwczesnego; wskazania do rozwiązania ciąży cięciem cesarskim lub z użyciem narzędzi; analizy dla wieku matki w chwili porodu < 18 r.ż.). Nie dokonano także analiz dotyczących występowania zespołu nadpobudliwości psychoruchowej u matek z grupy ADHD.

Ograniczenia badań pochodzących z wywiadów kwestionariuszowych to brak standaryzacji, duża wariancja błędu oraz niższa rzetelność, na którą wpływają mechanizmy blokujące dostęp do informacji (np. lęk przed oceną w sytuacji przyznania się do spożywania substancji psychoaktywnych). Ponadto wadą badań w modelu *ex post facto* jest brak możliwości manipulowania zmiennymi niezależnymi istotnymi, które już zadziałały na zmienną badaną (możliwość obserwowania jedynie efektów tych oddziaływań).

Wnioski

Istotnie częstsze występowanie w grupie ADHD w porównaniu z grupą kontrolną czynników związanych z przebiegiem ciąży, porodu oraz ze stanem dziecka po porodzie, takich jak: występowanie u matki w I/II trymestrze ciąży chorób oraz innych problemów, narażenie matki przez cały czas trwania ciąży na stres oraz przyjmowanie przez nią leków, a także palenie przez matkę papierosów w czasie ciąży, wiek matki w chwili porodu < 25. r.ż. lub > 35. r.ż., zastosowanie substancji redukujących ból porodowy oraz występowanie problemów z dzieckiem w czasie porodu, uzyskanie

przez noworodka wyniku w skali Apgar w przedziale 5–7 punktów, występowanie u noworodka po porodzie żółtaczkę wymagającej leczenia, zwłaszcza za pomocą transfuzji wymiennej, anomalii fizycznych wad wrodzonych, a także problemów adaptacyjnych wymagających podania tlenu lub umieszczenia w inkubatorze, może świadczyć o potencjalnej roli tych czynników w etiologii zespołu nadpobudliwości psychoruchowej.

Piśmiennictwo

1. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. *The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder*. J. Abnorm. Psychol. 2002; 111(2): 279–289.
2. Słopiński A. *Badania asocjacyjne genów kandydujących w zespole nadpobudliwości psychoruchowej i deficytu uwagi (ADHD) z wybranymi funkcjami poznawczymi*. Poznań: Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu; 2011.
3. Ben Amor L, Grizenko N, Schwartz G, Lageix P, Baron C, Ter-Stepanian M i wsp. *Perinatal complications in children with attention-deficit hyperactivity disorder and their unaffected siblings*. J. Psychiatry Neurosci. 2005; 30(2): 120–126.
4. Grizenko N, Qi Zhang DD, Polotskaia A, Joobor R. *Efficacy of methylphenidate in ADHD children across the normal and the gifted intellectual spectrum*. J. Can. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 2012; 21(4): 282–288.
5. Grizenko N, Shayan YR, Polotskaia A, Ter-Stepanian M, Joobor R. *Relation of maternal stress during pregnancy to symptom severity and response to treatment in children with ADHD*. J. Psychiatry Neurosci. 2008; 33(1): 10–16.
6. He Y, Chen J, Zhu LH, Hua LL, Ke FF. *Maternal smoking during pregnancy and ADHD: Results from a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies*. J. Atten. Disord. 2020; 24(12): 1637–1647. Doi: 10.1177/1087054717696766 (First Published March 8, 2017).
7. Sagiv SK, Epstein JN, Bellinger DC, Korrick SA. *Pre- and postnatal risk factors for ADHD in a nonclinical pediatric population*. J. Atten. Disord. 2013; 17(1): 47–57.
8. Thakur GA, Sengupta SM, Grizenko N, Schmitz N, Pagé V, Joobor R. *Maternal smoking during pregnancy and ADHD: A comprehensive clinical and neurocognitive characterization*. Nicotine Tob. Res. 2013; 15(1): 149–157.
9. Dong T, Hu W, Zhou X, Lin H, Lan L, Hang B i wsp. *Prenatal exposure to maternal smoking during pregnancy and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: A meta-analysis*. Reprod. Toxicol. 2018; 76: 63–70. Doi: 10.1016/j.reprotox.2017.12.010.
10. Mulligan RC, Knopik VS, Sweet LH, Fischer M, Seidenberg M, Rao SM. *Neural correlates of inhibitory control in adult attention deficit/hyperactivity disorder: Evidence from the Milwaukee longitudinal sample*. Psychiatry Res. 2011; 194(2): 119–129.
11. Pagnin D, Zamboni Grecco ML, Furtado EF. *Prenatal alcohol use as a risk for attention deficit/hyperactivity disorder*. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2019; 269(6): 681–687. Doi: 10.1007/s00406-018-0946-7.
12. Knopik VS, Heath AC, Jacob T, Slutske WS, Buchholz KK, Madden PA i wsp. *Maternal alcohol use disorder and offspring ADHD: Disentangling genetic and environmental effects using a children-of-twins design*. Psychol. Med. 2006; 36(10): 1461–1471.

13. Grizenko N, Fortier MÈ, Gaudreau-Simard M, Jolicoeur C, Joobor R. *The effect of maternal stress during pregnancy on IQ and ADHD symptomatology*. J. Can. Acad. Child Adolesc. Psych. 2015; 24(2): 92–99.
14. Valdimarsdóttir M, Hrafnadóttir AH, Magnússon P, Gudmundsson OO. *The frequency of some factors in pregnancy and delivery for Icelandic children with ADHD*. Laeknabladid. 2006; 92(9): 609–614.
15. Serati M, Barkin JL, Orsenigo G, Altamura AC, Buoli M. *Research review: The role of obstetric and neonatal complications in childhood attention deficit and hyperactivity disorder – A systematic review*. J. Child Psychol. Psychiatry 2017; 58(12): 1290–1300.
16. Fitzgerald E, Boardman JP, Drake AJ. *Preterm birth and the risk of neurodevelopmental disorders – Is there a role for epigenetic dysregulation?* Curr. Genomics 2018; 19(7): 507–521.
17. Sucksdorf M, Lehtonen L, Chudal R, Suominen A, Gissler M, Sourander A. *Lower Apgar scores and Caesarean sections are related to attention-deficit/hyperactivity disorder*. Acta Paediatr. 2018; 107(10): 1750–1758.
18. Zappitelli M, Pinto T, Grizenko N. *Pre-, peri-, and postnatal trauma in subjects with attention-deficit hyperactivity disorder*. Can. J. Psychiatry 2001; 46(6): 542–548.
19. Hanć T, Szwed A, Słopeń A, Wolańczyk T, Dmitrzak-Węglarz M, Ratajczak J. *Perinatal risk factors and ADHD in children and adolescents: A hierarchical structure of disorder predictors*. J. Atten. Disord. 2018; 22(9): 855–863.
20. Wusthoff CJ, Loe IM. *Impact of bilirubin-induced neurologic dysfunction on neurodevelopmental outcomes*. Semin. Fetal. Neonatal. Med. 2015; 20(1): 52–57.
21. Wei CC, Chang CH, Lin CL, Chang SN, Li TC, Kao CH. *Neonatal jaundice and increased risk of attention-deficit hyperactivity disorder: A population-based cohort study*. J. Child Psychol. Psychiatry 2015; 56(4): 460–467.
22. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (4th ed. rev.)*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
23. World Health Organization. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders, Diagnostic Criteria for research*. Geneva: WHO; 1993.
24. Wolańczyk T, Kotakowski A. *Kwestionariusze do diagnozy ADHD i zaburzeń zachowania (The diagnostic structured interview for ADHD and conduct disorder)*. Warsaw: Janssen-Cilag; 2005.
25. Buka SL, Goldstein JM, Seidman LJ, Tsuang MT. *Maternal recall of pregnancy history: Accuracy and bias in schizophrenia research*. Schizophr. Bull. 2000; 26(2): 335–350.
26. Skogli EW, Teicher MH, Andersen PN, Hovik KT, Øie M. *ADHD in girls and boys-gender differences in co-existing symptoms and executive function measure*. BMC Psychiatry 2013; 13: Article number 298. Doi: 10.1186/1471-244X-13-298.
27. Willens TE, Biederman J, Faraone V, Martelon M, Westerberg D, Spencer TJ. *Presenting ADHD symptoms, subtypes, and comorbid disorders in clinically referred adults with ADHD*. J. Clin. Psychiatry 2009; 70(11): 1557–1562.
28. Chang LY, Huang LM, Gau SSF, Wu YY, Hsia SH, Fan TY i wsp. *Neurodevelopment and cognition in children after enterovirus 71 infection*. N. Engl. J. Med. 2007; 356(12): 1226–1234.
29. Waldrep DA. *Two cases of ADHD following GABHS infection: A PANDAS subgroup?* J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 2002; 41(11): 1273–1274.
30. Nozyce ML, Lee SS, Wiznia A, Nachman S, Mofenson LM, Smith ME i wsp. *A behavioral and cognitive profile of clinically stable HIV-infected children*. Pediatrics 2006; 117(3): 763–770.

31. MacKinnon N, Kingsbury M, Mahedy L, Evans J, Colman I. *The association between prenatal stress and externalizing symptoms in childhood: Evidence from the Avon longitudinal study of parents and children*. Biol. Psychiatry 2018; 83(2): 100–108.
32. Rodriguez A, Bohlin G. *Are maternal smoking and stress during pregnancy related to ADHD symptoms in children?* J. Child Psychol. Psychiatry 2005; 46(3): 246–254.
33. Coe CL, Lulbach GR, Schneider ML. *Prenatal disturbance alters the size of the corpus callosum in young monkeys*. Dev. Psychobiol. 2002; 41(2): 178–185.
34. Morales DR, Slattery J, Evans S, Kurz X. *Antidepressant use during pregnancy and risk of autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder: Systematic review of observational studies and methodological considerations*. BMC Med. 2018; 16(1): 6. Doi: 10.1186/s12916-017-0993-3.
35. 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(12): 1904–1909.
36. Schwenke E, Fasching PA, Faschingbauer F, Pretscher J, Kehl S, Peretz R i wsp. *Predicting attention deficit hyperactivity disorder using pregnancy and birth characteristics*. Arch. Gynecol. Obstet. 2018; 298(5): 888–895.
37. Grizenko N, Eberle ML, Fortier ME, Côté-Corriveau G, Jolicoeur C, Joobert R. *Apgar scores are associated with attention-deficit/hyperactivity disorder symptom, severity*. Can. J. Psychiatry 2016; 61(5): 283–290.

Adres: Anita Bryńska
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Klinika Wieku Rozwojowego
02-091 Warszawa, ul. Żwirki i Wigury 63a
e-mail: abrynska@wum.edu.pl

Otrzymano: 18.02.2019
Zrecenzowano: 12.04.2019
Otrzymano po poprawie: 5.07.2019
Przyjęto do druku: 12.07.2019