



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

*“Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική:
Κλινική Πράξη και Έρευνα”*

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**“Διαταραχές της Ενδομήτριας Αύξησης και Ψυχιατρικές
Διαταραχές: Συστηματική Ανασκόπηση”**

Κουρτέλη Αφροδίτη

A.M.: 20180307

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Δέσποινα Μπριάνα (Επιβλέπων)

*Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας, Γ΄ Παιδιατρική Κλινική,
ΕΚΠΑ*

Παναγιώτα Περβανίδου

*Καθηγήτρια Αναπτυξιακής και Συμπεριφορικής Παιδιατρικής,
Α΄ Παιδιατρική Κλινική, ΕΚΠΑ*

Αργύρης Ντινόπουλος

Καθηγητής Παιδιατρικής Νευρολογίας, Γ΄ Παιδιατρική Κλινική, ΕΚΠΑ

**ΑΘΗΝΑ
Μάιος 2023**



HELLENIC REPUBLIC

**National and Kapodistrian
University of Athens**

— EST. 1837 —

**School of Health Sciences
Department of Medicine**

MASTER PROGRAM IN
“General Pediatrics and Pediatric Subspecialties:
Clinical Practice and Research”

MASTER THESIS

“Intrauterine Growth Restriction and Psychiatric Disorders:
A Systematic Review”

Kourteli Afroditi
Register Number: 20180307

Examining Board Members

Despina Briana (Supervisor)

Professor of Pediatrics-Neonatology, Third Department of Pediatrics, National and Kapodistrian University of Athens

Panagiota Pervanidou

Professor of Developmental and Behavioral Pediatrics, First Department of Pediatrics, National and Kapodistrian University of Athens

Argiris Ntinopoulos

Professor of Pediatric Neurology, Third Department of Pediatrics, National and Kapodistrian University of Athens

Athens
May, 2023

© 2022

Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ)

Αφροδίτη Κουρτέλη, Ιατρός

Η παρούσα Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία, η οποία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Π.Μ.Σ. “ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ” αποτελεί συνιδιοκτησία του ΕΚΠΑ και του/της φοιτητή/τριας, ο/η καθένας/μία από τους/τις οποίους/ες έχει το δικαίωμα ανεξάρτητης χρήσης και αναπαραγωγής τους (στο σύνολο ή τμηματικά) για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, σε κάθε περίπτωση αναφέροντας τον τίτλο και τον/την συγγραφέα και το ΕΚΠΑ όπου εκπονήθηκε η Διπλωματική Εργασία καθώς και τον Επιβλέποντα και την άλλα μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής.



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΒΕΒΑΙΩΣΗ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

«Δηλώνω υπεύθυνα ότι η συγκεκριμένη Διπλωματική Εργασία με τίτλο:

*Διαταραχές της Ενδομήτριας Αύξησης και Ψυχιατρικές Διαταραχές : Συστηματική
Ανασκόπηση*


για τη λήψη του μεταπτυχιακού τίτλου σπουδών του **Π.Μ.Σ. "ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ"**, της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, έχει συγγραφεί από εμένα προσωπικά και δεν έχει υποβληθεί ούτε έχει εγκριθεί στο πλαίσιο κάποιου άλλου μεταπτυχιακού ή προπτυχιακού τίτλου σπουδών, στην Ελλάδα ή στο εξωτερικό.

Η εργασία αυτή αντιπροσωπεύει τις προσωπικές μου απόψεις επί του θέματος.

Κατά τη συγγραφή, ακολούθησα την πρόπαιδα ακαδημαϊκή δεοντολογία. Οι πηγές στις οποίες ανέτρεξα για την εκπόνηση της συγκεκριμένης διπλωματικής αναφέρονται στο σύνολό τους, δίνοντας πλήρεις αναφορές στους συγγραφείς, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Έχω επίσης αποφύγει οποιαδήποτε ενέργεια που συνιστά παράπτωμα λογοκλοπής. Γνωρίζω ότι η λογοκλοπή μπορεί να επισύρει ποινή ανάκλησης του πτυχίου μου.

Σε κάθε περίπτωση, αναληθούς ή ανακριβούς δηλώσεως, υπόκειμαι στις συνέπειες που προβλέπονται στον Κανονισμό Σπουδών του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών στην Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα, και στις διατάξεις που προβλέπει η Ελληνική και Κοινοτική Νομοθεσία περί πνευματικής ιδιοκτησίας».

Η ΔΗΛΟΥΣΑ

Υπογραφή: 

Όνοματεπώνυμο: Κουρτέλη Αφροδίτη

Αριθμός Μητρώου: 20180307

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω ένα μεγάλο ευχαριστώ προς την κ. Μπριάννα Δέσποινα, Καθηγήτρια Παιδιατρική- Νεογνολογίας η οποία ως επιβλέπουσα καθηγήτρια στάθηκε δίπλα μου καθ'όλη τη διάρκεια εκπόνησης της συγκεκριμένης εργασίας. Την ευχαριστώ πολύ για το χρόνο που αφιέρωσε για την εργασία μου, την καθοδήγησή της και την προθυμία της να με βοηθήσει οποιαδήποτε στιγμή προέκυπτε ανάγκη.

Ακόμη θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τα μέλη της τριμελούς επιτροπής, την κ. Περβανίδου Παναγιώτα, Καθηγήτρια Αναπτυξιακής και Συμπεριφορικής Παιδιατρικής και τον κ. Ντινόπουλο Αργύρη, Καθηγητής Παιδιατρικής Νευρολογίας για τον χρόνο που αφιέρωσαν για την αξιολόγηση της εργασίας μου καθώς και τη γραμματεία του Π.Μ.Σ "ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ" που με βοήθησε καθ'όλη τη διάρκεια φοίτησης μου στο πρόγραμμα.

Τέλος ευχαριστώ την οικογένειά μου για την συνεχή στήριξη και εμπύχωση όλον αυτόν τον καιρό.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑΣ ΑΥΞΗΣΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ: ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Σύμφωνα με την υπόθεση των αναπτυξιακών απαρχών της υγείας και της νόσου [developmental origins of health and disease hypothesis (DOHaD)], καθώς και του εμβρυϊκού προγραμματισμού (prenatal programming), αλλαγές στο ενδομήτριο περιβάλλον σε κρίσιμες περιόδους της οργανογένεσης επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης χρόνιων παθήσεων, μεταξύ αυτών και των ψυχιατρικών παθήσεων.

ΣΚΟΠΟΣ: Πρωταρχικός σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι η ανάλυση της βιβλιογραφίας που μελετά τη σχέση μεταξύ των διαταραχών της ενδομήτριας αύξησης και της ψυχικής υγείας του απογόνου και δευτερευόντως η μελέτη των πιθανών συγχυτικών παραγόντων που εμπλέκονται στην παραπάνω σχέση.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ: Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σύμφωνα με τη διακήρυξη PRISMA για την αναζήτηση ερευνών που μελετούσαν συμπτώματα ή παθήσεις της ψυχικής υγείας ατόμων που γεννήθηκαν με διαταραχή της ενδομήτριας αύξησης. Η αναζήτηση έγινε στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed, Scopus, Embase και Cochrane Collaboration και αφορούσε σε μελέτες που δημοσιεύτηκαν έως και τον Δεκέμβριο του 2019. Στην ανασκόπηση συμπεριελήφθησαν πρωτότυπες μελέτες που δημοσιεύτηκαν στην αγγλική γλώσσα και αφορούσαν όλες τις ηλικιακές ομάδες.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: 17 δημοσιευμένες μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης: (n=2) αφορούσαν τη σχιζοφρένεια, (n=1) τις διαταραχές πρόσληψης τροφής, (n=2) τις διαταραχές του συναισθήματος, (n=1) τη γενικευμένη αγχώδη διαταραχή, (n=1) την αυτοκτονικότητα, (n=4) τα προβλήματα εσωτερίκευσης/εξωτερίκευσης και (n=7) την ψυχική υγεία συνολικά. Βρέθηκε συσχέτιση με τη ψυχική υγεία (n=6/7), τη σχιζοφρένεια (n= 2/2), την γενικευμένη αγχώδη διαταραχή (n=1/1), τις διαταραχές του συναισθήματος (n= 2/2), την απόπειρα αυτοκτονίας (n=1/1) όχι όμως την εκτέλεση αυτοκτονίας, τις διαταραχές πρόσληψης τροφής (n=1/1), τα προβλήματα εσωτερίκευσης (n=3/4), ενώ αντικρουόμενα ήταν τα αποτελέσματα που αφορούσαν τα προβλήματα εξωτερίκευσης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα ευρήματα της μελέτης υποδεικνύουν συσχέτιση μεταξύ ψυχιατρικών νοσημάτων και διαταραχών της ενδομήτριας αύξησης. Η σχέση αυτή περιπλέκεται από τη μεσολάβηση πολλών γεννητικών, περιγεννητικών, επιγενετικών, περιβαλλοντικών και κοινωνικών παραγόντων. Περισσότερες μελέτες με μεγαλύτερα δείγματα και κοινό τρόπο σχεδιασμού είναι απαραίτητες για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: Παιδιατρική και Νεογνολογία

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Υπόθεση των Αναπτυξιακών Απαρχών της Υγείας και της Νόσου, ενδομήτριο υπολειπόμενη αύξηση, μικρό για την ηλικία κύησης νεογνό, μεγάλο για την ηλικία κύησης νεογνό, ψυχική υγεία, ψυχικές διαταραχές

ABSTRACT

FETAL GROWTH ABNORMALITIES AND PSYCHIATRIC DISORDERS: A SYSTEMATIC REVIEW

BACKGROUND: According to the developmental origins of health and disease hypothesis (DOHaD) and fetal programming, changes in the intrauterine environment at critical periods of organogenesis affect the risk of developing chronic diseases, including psychiatric disorders.

AIM: The primary aim of this systematic review was to evaluate the potential correlation between abnormal fetal growth and offspring's mental health and secondarily to study possible confounding factors.

METHODOLOGY: A systematic review of the literature was carried out, according to the PRISMA Statement. We searched studies assessing symptoms or disorders of mental health of people born with abnormal fetal growth. The search was conducted in the electronic databases PubMed, Scopus, Embase and Cochrane Collaboration and included studies published up to December 2019. Original studies published in English, without age restrictions were included in the systematic review.

RESULTS: 17 published studies met the inclusion criteria: (n = 2) related to schizophrenia, (n = 1) eating disorders, (n = 2) depression, (n = 1) generalized anxiety disorder, (n = 1) suicide ideation, (n=4) internalizing/externalizing problems and (n = 7) mental health in general. A correlation was found with mental health in 6/7 studies, schizophrenia (n = 2/2), generalized anxiety disorder (n = 1/1), depression (n = 2/2), suicide attempt (n = 1/1) but not for completed suicide, eating disorders (n = 1/1), internalizing problems (n = 3/4), while the results concerning externalizing problems were contradictory.

CONCLUSIONS: Findings of this systematic review support an association between abnormal fetal growth and psychiatric disorders. However, several genetic, perinatal, epigenetic, environmental and social confounding factors are implicated in this relationship. More studies with larger samples and similar design methods are necessary to draw safe conclusions.

SUBJECT AREA: Pediatrics and Neonatology

KEYWORDS: Developmental Origins of Health and Disease hypothesis, intrauterine growth restriction, small for gestational age, large for gestational age, mental health, psychiatric disorders

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	1
ABSTRACT	2
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	3
ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ	6
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	8
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ	9
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	11
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΥΠΟΘΕΣΗ ΤΩΝ ΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΩΝ ΑΠΑΡΧΩΝ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ [DEVELOPMENTAL ORIGINS OF HEALTH AND DISEASE HYPOTHESIS (DOHAD)].	12
2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ.....	12
2.2 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ	12
2.3 ΘΕΩΡΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΗΣ ΠΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ	13
2.4 ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ	13
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑΣ ΑΥΞΗΣΗΣ	15
3.1 ΝΕΟΓΝΑ ΜΙΚΡΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ ΚΥΗΣΗΣ	15
3.2 ΝΕΟΓΝΑ ΜΕΓΑΛΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ ΚΥΗΣΗΣ.....	21
3.2.1 Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης	21
3.2.2 Μητρικός διαβήτης κύησης και περιγεννητική υποξία	24
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. Ο ΑΝΑΠΤΥΣΣΟΜΕΝΟΣ ΕΓΚΕΦΑΛΟΣ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΓΕΝΝΗΣΗ	25
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 : ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ - ΠΩΣ Η ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΥΠΟΞΙΑ ΑΛΛΑΖΕΙ ΤΟΝ ΕΜΒΡΥΙΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΟ	27
5.1 ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΗ ΔΟΜΗ ΤΟΥ ΑΝΑΠΤΥΣΣΟΜΕΝΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ	28
5.2 ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΑ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ.....	29
5.2.1 Λειτουργία του άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια	29
5.2.2 Λειτουργία Ντοππαμινεργικών Νευρώνων	30
5.2.3 Επίδραση στη σηματοδότηση των νευροτροφινών	31
5.3 ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΜΗΤΕΡΑΣ	32
5.4 ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ.....	33
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΚΑΙ ΓΟΝΙΔΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	36
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΕΜΒΡΥΙΚΗ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΧΡΟΝΙΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ	38
7.1 ΕΜΒΡΥΙΚΗ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ.....	39
7.1.1 Σχιζοφρένεια.....	39
7.1.2 Διαταραχές του συναισθήματος.....	40
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΣΚΟΠΟΣ	41

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	42
9.1 ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ.....	42
9.2 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ - ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ	43
9.3 ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ.....	43
9.4 ΑΝΑΣΥΡΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	44
9.5 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ	45
9.6 ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ.....	45
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ.....	46
10.1 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΜΕΛΕΤΩΝ.....	48
10.2 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΜΕΛΕΤΩΝ.....	48
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ- ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ...50	50
11.1 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑΣ ΑΥΞΗΣΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗ ΥΓΕΙΑ	50
11.1.1 Διαταραχές της Ενδομήτριας Αύξησης και Ψυχική Υγεία-Ύπαρξη συσχέτισης ...	52
11.1.2 Διαταραχές της Ενδομήτριας Αύξησης και Ψυχική Υγεία -Ύπαρξη συγχυτικών παραγόντων - Ελεγχος Σχετικά με την Ηλικία Κύησης.....	54
11.2 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑΣ ΑΥΞΗΣΗΣ ΚΑΙ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ	56
11.2.1 Διαταραχές της Ενδομήτριας Αύξησης και Σχιζοφρένεια-Ύπαρξη Συσχέτισης....	57
11.2.2 Διαταραχές της Ενδομήτριας Αύξησης και Σχιζοφρένεια-Ύπαρξη συγχυτικών παραγόντων.....	58
11.3 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑΣ ΑΥΞΗΣΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΟΣ	58
11.3.1 Διαταραχές της Ενδομήτριας Αύξησης και Συναισθηματικές Διαταραχές-Ύπαρξη Συσχέτισης.....	59
11.3.2 Διαταραχές της Ενδομήτριας Αύξησης και Συναισθηματικές Διαταραχές-Ύπαρξη συγχυτικών παραγόντων.....	60
11.4 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑΣ ΑΥΞΗΣΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΤΡΟΦΗΣ.....	60
11.4.1 Διαταραχές της Ενδομήτριας Αύξησης και Διαταραχές Πρόσληψης Τροφής-Ύπαρξη Συσχέτισης.....	61
11.4.2 Διαταραχές της Ενδομήτριας Αύξησης και Διαταραχές Πρόσληψης Τροφής-Ύπαρξη συγχυτικών παραγόντων.....	62
11.5 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑΣ ΑΥΞΗΣΗΣ ΚΑΙ ΓΕΝΙΚΕΥΜΕΝΗ ΑΓΧΩΔΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ.....	62
11.5.1 Διαταραχές της Ενδομήτριας Αύξησης και Γενικευμένη Αγχώδης Διαταραχή-Ύπαρξη Συσχέτισης.....	63
11.5.2 Διαταραχές της Ενδομήτριας Αύξησης και Γενικευμένη Αγχώδης Διαταραχή-Ύπαρξη συγχυτικών παραγόντων.....	63
11.6 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑΣ ΑΥΞΗΣΗΣ ΚΑΙ ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΟΤΗΤΑ.....	64
11.6.1 Διαταραχές της Ενδομήτριας Αύξησης και Αυτοκτονικότητα – Ύπαρξη συσχέτισης.....	64

11.6.2 Διαταραχές της Ενδομήτριας Αύξησης και Αυτοκτονικότητα – Ύπαρξη συγχυτικών παραγόντων.....	65
11.7 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑΣ ΑΥΞΗΣΗΣ ΚΑΙ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΕΣΩΤΕΡΙΚΕΥΣΗΣ-ΕΞΩΤΕΡΙΚΕΥΣΗΣ	66
11.7.1 Διαταραχές της Ενδομήτριας Αύξησης και Ψυχοπαθολογία (προβλήματα εσωτερίκευσης-εξωτερίκευσης)-Ύπαρξη συσχέτισης	68
11.7.2 Διαταραχές της Ενδομήτριας Αύξησης και Ψυχοπαθολογία (προβλήματα εσωτερίκευσης-εξωτερίκευσης)-Ύπαρξη συγχυτικών παραγόντων	69
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 12 : ΣΥΖΗΤΗΣΗ	71
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	80
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α.....	92
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β.....	106
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ	111

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

Ελληνικοί όροι

ΕΘ : Εκατοστιαία Θέση

ΔΕΠΥ : Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας

ΥΥΕ : Υποθαλάμιος-Υπόφυση-Επινεφριδία

Ξενόγλωσσοι όροι

11β-HSD2 : 11β-hydroxysteroid-dehydrogenase2 (11β-υδροξυστεροειδική αφυδρογονάση 2)

ADHD : Attention Deficit Hyperactivity Disorder (Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας)

AGA : Appropriate for Gestational Age (κανονικό για την ηλικία κύησης)

ASEBA ASR : Achenbach System of Empirically Based Assessment, Adult Self-Report

ASSQ : Autism Spectrum Screening Questionnaire

BDI : Beck Depression Inventory

BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor (προερχόμενο από τον εγκέφαλο νευροτροφικό παράγοντα)

BPI : Behavior Problems index

CBCL : Child Behavior Checklist

CGAS: Children's Global Assessment Scale

CI : Confidence Interval (Διάστημα εμπιστοσύνης)

CPP : Collaborative Perinatal Project

CRP : C- Reactive Protein

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Διαγνωστικό και στατιστικό εγχειρίδιο των ψυχικών διαταραχών)

DOHaD : Developmental Origins of Health and Disease hypothesis (Υπόθεση των αναπτυξιακών απαρχών της Υγείας και της νόσου)

EDI : Eating Disorder Inventory

ELBW :Extremely Low Birth Weight (εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης)

EPHPP : Effective Public Health Practice Project (εργαλείο ποιοτικής αξιολόγησης για ποσοτικές μελέτες).

ES : Effect Size

FOAD : Fetal Origins Of Adult Disease Hypothesis

GAF : Global Assessment of Function

GDM :gestational Diabetes Mellitus (Διαβήτης Κύησης)
GR :glucocorticoid receptor (υποδοχείς γλυκοκορτικοειδών)
GSI :global severity index
HIV : Human Immunodeficiency Virus
HR : Hazard Ratio
HSCL-10 : Hopkins Symptoms Checklist
ICD : International Classification of Diseases
IQ : Intelligence Quotient (Δείκτης Νοημοσύνης)
IRR : Incidence Rate Ratio
IUGR : Intrauterine Growth Restriction (ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης)
K-SADS-PL: Schedule for Affective Disorder and Schizophrenia for School-age children, Present and Life time Version
LBW: Low Birth Weight (χαμηλού βάρους γέννησης)
LGA: Large for Gestational Age (μεγάλο για την ηλικία κύησης)
MINI: Mini International Neuropsychiatric Interview
NBW: Normal Birth Weight (κανονικό βάρος γέννησης)
NSLCY: National Longitudinal Study of Youth
NT-3: neurotrophin-3 (νευροτροφίνη-3)
NT-4: neurotrophin-4 (νευροτροφίνη-4)
OR: Odds Ratio (Σχετικός Λόγος)
PCOS: Polycystic ovary syndrome (Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών)
PGDM: pregestational Diabetes Mellitus (προυπάρχον Διαβήτη Κύησης)
PRISMA: Preferred Reporting Items For Systematic Reviews and Meta-Analyses statements
SCID-II: Structured Clinical Interview for DSM-IV Personality Disorders
SD: Standard Deviation (Τυπική απόκλιση)
SDQ: Strength and Difficulties Questionnaire
SDQ: Strength and Difficulties Questionnaire
SE: Standard Error (Τυπικό Σφάλμα)
SGA: Small for Gestational Age (μικρό για την ηλικία κύησης)
SN: Substantia Nigra (Μέλαινα Ουσία)
TH:Tyrosine Hydroxylase (υδροξυλάση της τυροσίνης)
TORCH : Toxoplasmosis, Other, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes Simple
VLBW :Very Low Birth Weight (πολύ χαμηλού βάρους γέννησης)
VTA : Ventral Tegmental Area (Κοιλιακή Καλυπτρική Περιοχή)

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά της συμμετρικής και ασύμμετρης IUGR	17
Πίνακας 2. Αίτια IUGR	19
Πίνακας 3. Βραχυπρόθεσμα προβλήματα Νεογνών Διαβητικής Μητέρας	23
Πίνακας 4. Κριτήρια ένταξης - αποκλεισμού μελετών	93
Πίνακας 5. Ποιοτική Αξιολόγηση Μελετών Κατά ΕΡΗΡΡ	94
Πίνακας 6. Ψυχική Υγεία.....	95
Πίνακας 7. Σχιζοφρένεια	99
Πίνακας 8. Διαταραχές Συναισθήματος.....	100
Πίνακας 9. Διαταραχές Πρόσληψης Τροφής.....	101
Πίνακας 10. Γενικευμένη Αγχώδης Διαταραχή.....	102
Πίνακας 11. Αυτοκτονικότητα.....	103
Πίνακας 12. Προβλήματα Εσωτερίκευσης-Εξωτερίκευσης.....	104
Πίνακας 13. Ηλικία κύησης και σοβαρές ψυχιατρικές διαταραχές	112
Πίνακας 14. Ηλικία κύησης και κίνδυνος νοσηλείας για σοβαρές ψυχιατρικές διαταραχές	112
Πίνακας 15. Δια βίου κίνδυνος Γενικευμένης Αγχώδους Διαταραχής σύμφωνα με ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά κατά τη γέννηση και το φύλο	113

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1. Μηχανισμοί Πρόκλησης Βραχυπρόθεσμων Επιπλοκών Νεογνών Διαβητικής Μητέρας	23
Σχήμα 2. Φαινοτυπικές αλλαγές και νοσήματα του απογόνου με τη μεσολάβηση επιγενετικών μηχανισμών.....	34
Σχήμα 3. Διάγραμμα ροής	47

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. Αίτια IUGR	18
Εικόνα 2. Συσχέτιση IUGR και εμφάνισης παθήσεων στην ενήλικο ζωή.....	20
Εικόνα 3. Σημαντικά στάδια ανάπτυξης του εγκεφάλου	26
Εικόνα 4. Σχηματική αναπαράσταση των κύριων αιτιολογικών παραγόντων, παθογενετικών μηχανισμών και συγχυτικών παραγόντων μεταξύ του περιγεννητικού στρες και των διαταραχών της ψυχικής υγείας	27
Εικόνα 5. Εμβρυική Προέλευση Χρονίων Νοσημάτων του Ανθρώπου	38

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ήδη από την αρχαιότητα υπήρχε η πεποίθηση ότι γεγονότα που συμβαίνουν πριν από την γέννηση καθώς και η ευημερία της εγκύου κατά την διάρκεια της κύησης έχουν μακροχρόνιες επιπτώσεις στη ζωή του εμβρύου (Ferreira, 1965).

Τη σύγχρονη διατύπωση αυτής της πεποίθησης έδωσε για πρώτη φορά στη δεκαετία του 1980 ο Βρετανός επιδημιολόγος David Barker ο οποίος διατύπωσε την υπόθεση των αναπτυξιακών απαρχών της υγείας και της νόσου [developmental origins of health and disease hypothesis (DOHaD)], καθώς και του εμβρυϊκού προγραμματισμού. Σύμφωνα με την υπόθεση αυτή, αλλαγές στο ενδομήτριο περιβάλλον σε κρίσιμες περιόδους της οργανογένεσης μπορεί να έχουν επιπτώσεις στην δομή και λειτουργία οργάνων που με τη σειρά τους, επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης χρόνιων παθήσεων (D. J. P. Barker 1990). Η σύνδεση έγινε αρχικά μεταξύ του χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών ως δείκτη ενδομήτριας αύξησης και του κινδύνου νόσησης από στεφανιαία νόσο, διαβήτη τύπου 2 και μεταβολικό σύνδρομο (D. J. P. Barker, 1995). Έκτοτε πλήθος επιδημιολογικών, κλινικών και πειραματικών μελετών έχουν δείξει συσχετίσεις μεταξύ της δυσμενούς εμβρυϊκής αύξησης και πληθώρας χρόνιων νοσημάτων μεταξύ των οποίων ψυχιατρικές διαταραχές - σχιζοφρένεια, διπολική διαταραχή, αγχώδεις εκδηλώσεις- και αναπτυξιολογικά προβλήματα (D. J. P. Barker et al. 2009; Calkins and Devaskar 2011).

Η υπόθεση των αναπτυξιακών απαρχών της υγείας και της νόσου (DOHaD) έρχεται με αυτόν τον τρόπο να προσθέσει ένα τρίτο μονοπάτι στον ήδη γνωστό κληρονομούμενο κίνδυνο για ψυχιατρικές παθήσεις: εκτός από τα γονίδια και την ποιότητα της γονεϊκής φροντίδας, η κατάσταση της εγκύου κατά τη διάρκεια της κύησης επηρεάζει και διαμορφώνει τον σχηματισμό του εμβρυϊκού εγκεφάλου και τη συμπεριφορική του ανάπτυξη (Monk et al., 2019).

Υπάρχει πλήθος μελετών που συνδέει οξείες και χρόνιες επιπλοκές της κύησης με ψυχιατρικά νοσήματα, καταδεικνύοντας έτσι το ενδιαφέρον που υπάρχει για τη σύνδεση μεταξύ των εμβρυϊκών καταβολών του ατόμου και της μελλοντικής ψυχικής του υγείας.

Στα Κεφάλαια 2 έως 8 της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης γίνεται ανασκόπηση της Διεθνούς και Ελληνικής Βιβλιογραφίας σχετικά με τις διαταραχές της ενδομήτριας αύξησης και τις ψυχιατρικές παθήσεις, καθώς και ανάπτυξη του σκοπού και του αντικειμένου της παρούσας μελέτης. Ακολουθεί αναλυτική περιγραφή του τρόπου με τον οποίο πραγματοποιήθηκε η παρούσα συστηματική ανασκόπηση (Κεφάλαιο 9). Τέλος γίνεται η παρουσίαση και η συζήτηση των αποτελεσμάτων (Κεφάλαια 10-12).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΥΠΟΘΕΣΗ ΤΩΝ ΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΩΝ ΑΠΑΡΧΩΝ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ [DEVELOPMENTAL ORIGINS OF HEALTH AND DISEASE HYPOTHESIS (DOHAD)].

2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ

Σύμφωνα με τη θεωρία των αναπτυξιακών απαρχών της υγείας και της νόσου, αλλαγές στο ενδομήτριο περιβάλλον σε κρίσιμες περιόδους της οργανογένεσης μπορεί να έχουν επιπτώσεις στην δομή και λειτουργία οργάνων που με τη σειρά τους, επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης χρόνιων παθήσεων (Barker, 1990).

2.2 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Πρώτος ο Βρετανός επιδημιολόγος David Barker εισήγαγε την ιδέα ότι η μελλοντική υγεία του ενήλικου ανθρώπου έχει τις ρίζες της στην εμβρυική ζωή, θεωρία η οποία έμεινε γνωστή ως υπόθεση Barker, υπόθεση των αναπτυξιακών απαρχών της υγείας και της νόσου [the Developmental Origins of Health and Disease Hypothesis (DOHaD)] ή υπόθεση του προγεννητικού προγραμματισμού (prenatal programming) (Barker, 1990).

Μεγάλες ευρωπαϊκές επιδημιολογικές μελέτες και μελέτες κοόρτης σε ανθρώπους στην διάρκεια του 1930 και του 1940 περιείχαν δεδομένα σχετικά με το βάρος γέννησης ανδρών και γυναικών που αντιμετώπισαν σοβαρό υποσιτισμό κατά τη διάρκεια της εμβρυικής και παιδικής ηλικίας. Οι άνθρωποι αυτοί, οι οποίοι μελετήθηκαν μέχρι την ενήλικη ζωή τους, παρείχαν στον David Barker αλλά και σε άλλους ερευνητές τα απαραίτητα δεδομένα για να συσχετίσουν την εμβρυική και παιδική αύξηση με την εμφάνιση παθήσεων στην ενήλικη ζωή (Barker, 2004; Barker et al., 2009; Ravelli et al., 1976; Roseboom et al., 2001; Stanner et al., 1997).

Ο David Barker και η ομάδα του μελετώντας τα επιδημιολογικά δεδομένα της Αγγλίας και της Ουαλίας από το 1911 έως το 1914 διαπίστωσαν ότι η μητρική θνητότητα συνδεόταν στενά με το θάνατο των απογόνων που οφείλεται σε εγκεφαλικό επεισόδιο 75 χρόνια αργότερα. Αυτή η σύνδεση θεωρήθηκε ως ισχυρή απόδειξη του γεγονότος ότι η υγεία και η φυσική κατάσταση της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης επηρεάζει την υγεία των απογόνων στην ενήλικη ζωή (Barker, 1990). Η διατύπωση της υπόθεσης ήρθε ένα χρόνο αργότερα όταν ο David Barker συσχέτισε το χαμηλό βάρος γέννησης, ως δείκτη δυσμενούς ενδομήτριου περιβάλλοντος, με τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου (Barker, 1990).

Η αρχική σύνδεση μεταξύ της δυσμενούς ανάπτυξης στο ενδομήτριο περιβάλλον και της εμφάνισης παθήσεων στην ενήλικη ζωή έγινε με τη στεφανιαία νόσο, το σακχαρώδη διαβήτη και το κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου (D. J. Barker 1990; D. J. P. Barker 1995) .

2.3 ΘΕΩΡΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΗΣ ΠΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

Παρόλο που για χρόνια πιστεύαμε ότι το έμβρυο βρίσκεται προστατευμένο από ερεθίσματα στο ενδομήτριο περιβάλλον σήμερα υπάρχει πλήθος δεδομένων που υποστηρίζουν ότι το έμβρυο απαντά και αλληλεπιδρά με ερεθίσματα του περιβάλλοντος, πολλά από τα οποία δημιουργούν μόνιμες αλλαγές στη δομή και φυσιολογία του οργανισμού. Οι περισσότερες από τις αλλαγές αυτές είναι προσαρμοστικές και έχουν ως στόχο να προετοιμάσουν το έμβρυο για την προσαρμογή του στο εξωμήτριο περιβάλλον σύμφωνα με τα πρώιμα δεδομένα του ενδομήτριου περιβάλλοντος. Η διαδικασία ονομάζεται εμβρυϊκός προγραμματισμός ή αναπτυξιακή πλαστικότητα και είναι μια από τις βασικές παραδοχές της θεωρίας των αναπτυξιακών απαρχών της υγείας και της νόσου (Schlotz and Phillips, 2009).

Κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης, τα όργανα και τα συστήματα του οργανισμού περνούν περιόδους κατά τις οποίες είναι ευαίσθητα σε ερεθίσματα του περιβάλλοντος. Για τα περισσότερα όργανα και συστήματα η πιο ευαίσθητη περίοδος είναι η ενδομήτρια (D. J. P. Barker 2004). Η προσαρμογή σε δυσμενείς ενδομήτριες συνθήκες, όπως η χρόνια υποξία και η έλλειψη θρεπτικών συστατικών, οδηγούν σε μεταβολές στον αριθμό των κυττάρων του οργανισμού, στη ρύθμιση του μεταβολισμού και των νευροενδοκρινικών συστημάτων και στην απάντηση του οργανισμού σε δυσμενείς συνθήκες που θα επιμείνουν και στην ενήλικη ζωή (D. J. P. Barker 2004).

Αυτές οι διαδικασίες προγραμματισμού καθορίζονται από πολλούς παράγοντες, όπως η ηλικία κύησης, η διάρκεια και ο τρόπος έκθεσης, το είδος του ερεθίσματος και είναι ειδικές για κάθε ιστό/όργανο (Harris and Seckl, 2011).

2.4 ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ

Η έκθεση του εμβρύου σε πρώιμες αντίξοες συνθήκες ή περιγεννητικό στρες -ευρύτερα οριζόμενου ως περιγεννητική υποξία, κακή θρέψη του εμβρύου, έκθεση σε φάρμακα, λοιμώξεις, τοξίνες και γλυκοκορτικοειδή- φαίνεται πως μπορεί να «προγραμματίσει» ή να «αποτυπώσει» νευροενδοκρινολογικές, συμπεριφορικές και μεταβολικές αλλαγές, ως προσαρμοστική απάντηση στις δυσμενείς συνθήκες, που θα παραμείνουν κατά την ενηλικίωση. Στη συνέχεια όμως, η προσαρμογή αυτή ενδέχεται δυνητικά να αυξήσει την

προδιάθεση για εμφάνιση παθολογικών καταστάσεων κατά την ενήλικο ζωή, όπως για καρδιαγγειακά νοσήματα, μεταβολικό σύνδρομο, γνωσιακά ελλείμματα και συναισθηματικές διαταραχές (Maccari et al., 2014).

Η υποξική/ισχαιμική εγκεφαλική βλάβη κατά τη διάρκεια της κύησης, κατά τη γέννηση ή την πρώιμη περιγεννητική περίοδο παραμένει μια από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας, ικανή να προκαλέσει μόνιμα νευρολογικά ή/και νοητικά ελλείμματα στη μετέπειτα ζωή (Ferriero, 2004; Nelson and Lynch, 2004). Εκτός των οξέων υποξικών συμβάντων, παθολογικές καταστάσεις της κύησης όπως οι διαταραχές της ενδομήτριας αύξησης και ο Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης συσχετίζονται με χρόνια εμβρυική υποξία .

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑΣ ΑΥΞΗΣΗΣ

Η εμβρυική αύξηση είναι μια σύνθετη και δυναμική διαδικασία η οποία εξαρτάται από τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ της μητέρας, του πλακούντα και του εμβρύου για να εξασφαλιστεί η βέλτιστη αύξηση και η επιβίωση του εμβρύου (Warner and Ozanne, 2010).

Είναι δύσκολο να ληφθούν αξιόπιστα δεδομένα σχετικά με τη ποιότητα του ενδομήτριου περιβάλλοντος στους ανθρώπους. Γι' αυτό το λόγο, πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει ευκολότερα στη λήψη δεδομένα ως δείκτες ποιότητας του ενδομήτριου περιβάλλοντος, όπως το βάρος γέννησης, το μήκος γέννησης, η περίμετρος κεφαλής, το βάρος του πλακούντα και ο δείκτης μάζας σώματος.

Παρόλο που είναι γνωστό ότι τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά αποτελούν αδρούς δείκτες της ποιότητας του ενδομήτριου περιβάλλοντος, αντιπροσωπεύουν ως ένα βαθμό, την επιτυχία της αύξησης και της ποιότητας της μητρο-πλακουντιακής κυκλοφορίας, η οποία είναι υπεύθυνη για παροχή επαρκών θρεπτικών συστατικών και οξυγόνου στο έμβρυο (Schlotz and Phillips, 2009).

Πολλές επιδημιολογικές μελέτες ερευνούν τον κίνδυνο εμφάνισης παθήσεων σε όλο το εύρος του βάρους γέννησης. Όχι μόνο τα νεογνά τα οποία γεννιούνται μικρά ως αποτέλεσμα διαταραχών της εμβryo-μητρικής μονάδας, αλλά και τα μακροσωμικά νεογνά βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση παθήσεων στην ενήλικη ζωή.

3.1 ΝΕΟΓΝΑ ΜΙΚΡΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ ΚΥΗΣΗΣ

Είναι σημαντικό να προσδιοριστεί το φάσμα του LBW (Low Birth Weight) - Χαμηλό Βάρος Γέννησης το οποίο περιλαμβάνει τους ορισμούς μικρό για την ηλικία κύησης νεογνό (Small for Gestational Age-SGA), ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση (Intrauterine Growth Restriction-IUGR) και βρέφη πολύ χαμηλού βάρους γέννησης (Very Low Birth Weight-VLBW). Στην ιατρική βιβλιογραφία οι όροι χρησιμοποιούνται συχνά ως συνώνυμοι αν και υπάρχουν διαφορές μεταξύ τους.

Ο ορισμός SGA «μικρό για την ηλικία κύησης – Small for Gestational Age (SGA)» χρησιμοποιείται για να χαρακτηρίζει νεογνά με βάρος γέννησης μικρότερο από τη 10^η ΕΘ για τη συγκεκριμένη ηλικία κύησης ή 2 σταθερές αποκλίσεις κάτω από τον μέσο όρο του πληθυσμού στα διαγράμματα αύξησης (Sharma et al., 2016). Ο ορισμός SGA λαμβάνει υπόψη μόνο το βάρος γέννησης χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η ενδομήτρια αύξηση και τα φυσικά χαρακτηριστικά κατά τη γέννηση.

Ο ορισμός ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση (Intrauterine Growth Restriction- IUGR) αναφέρεται σε ένα νεογνό που δεν φτάνει στο προκαθορισμένο γενετικό δυναμικό του λόγω κάποιου παθολογικού παράγοντα που έδρασε δυσμενώς κατά την κύηση. Παρόλο που τα IUGR νεογνά μπορεί να είναι SGA, όλα τα SGA νεογνά δεν είναι απαραίτητα IUGR.

Τέλος, το χαμηλό βάρος γέννησης (LBW) είναι μια ξεχωριστή οντότητα και δεν πρέπει να συγχέεται με το IUGR / SGA, καθώς ο ορισμός του LBW βασίζεται στο βάρος γέννησης (λιγότερο από 2.500 g) ανεξάρτητα από την ηλικία κύησης, το φύλο, τη φυλή και τα κλινικά χαρακτηριστικά (Sharma et al., 2016).

Ενδομήτρια Υπολειπόμενη Αύξηση-Intrauterine Growth Restriction (IUGR)

Η ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση-IUGR (Intrauterine Growth Restriction) είναι η αποτυχία του εμβρύου να φτάσει το ενδογενές (προκαθορισμένο) δυναμικό αύξησής του. Οφείλεται σε μειωμένο ρυθμό αύξησης ενδομήτρια και είναι αποτέλεσμα ανατομικών και/ή λειτουργικών διαταραχών στην έμβρυο-πλακουντο-μητρική μονάδα (Brodsky and Christou, 2004).

Η επίπτωση της IUGR υπολογίζεται περίπου μεταξύ 5% έως 7% (Brodsky and Christou, 2004). Η συχνότητα εμφάνισής της, καθώς και η αιτιολογία της διαφέρει μεταξύ των αναπτυγμένων και των αναπτυσσόμενων χωρών. Στις υπανάπτυκτες/αναπτυσσόμενες χώρες είναι έξι φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με τις ανεπτυγμένες, ενώ η επίπτωση της IUGR αυξάνεται με τη μείωση της ηλικίας κύησης.

Υπάρχουν δύο κύριοι τύποι IUGR: η συμμετρική και η ασύμμετρη. Ως συμμετρική χαρακτηρίζεται η IUGR που εκδηλώνεται νωρίς κατά τη διάρκεια της κύησης (20-30% των περιπτώσεων IUGR). Οφείλεται σε ερέθισμα που δρα κατά τη φάση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και επηρεάζει όλες τις σωματικές παραμέτρους οι οποίες μειώνονται αναλογικά. Σε αντίθεση, νεογνά με ασύμμετρη IUGR (70-80% των περιπτώσεων IUGR) ελαττώνεται το βάρος σώματος σε αντίθεση με το ύψος και την περίμετρο της κεφαλής που παραμένουν φυσιολογικά. Το βλαπτικό ερέθισμα δρα στο τρίτο τρίμηνο της κύησης κατά τη φάση της κυτταρικής υπερτροφίας (Brodsky and Christou, 2004; Sharma et al., 2016). Χαρακτηριστικά της συμμετρικής και ασύμμετρης IUGR παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1 : Χαρακτηριστικά της συμμετρικής και ασύμμετρης IUGR

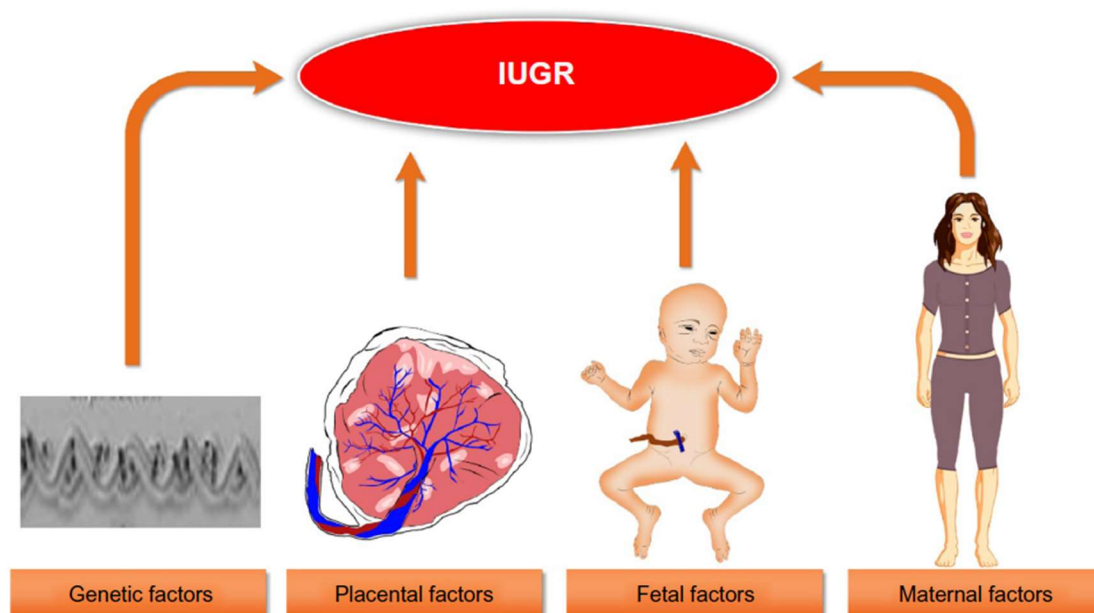
ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	ΣΥΜΜΕΤΡΙΚΗ IUGR	ΑΣΥΜΜΕΤΡΗ IUGR
Περίοδος Επίδρασης	Νωρίτερα στην κύηση	Αργότερα στην κύηση
Επίπτωση επί των συνολικών περιπτώσεων IUGR	20% με 30%	70% με 80%
Αιτιολογία	Γενετική Διαταραχή ή Συγγενείς Λοίμωξη εμβρύου	Μητρο-πλακουντιακή ανεπάρκεια
Αριθμός κυττάρων	Μειωμένος	Φυσιολογικός
Μέγεθος κυττάρων	Φυσιολογικός	Μειωμένος
Ponderal Index (Δείκτης μάζας)	Φυσιολογικός (περισσότερο από 2)	Χαμηλός (λιγότερο από 2)
Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά μετά τη γέννηση (Βάρος, Μήκος και περίμετρος κεφαλής)	Μείωση σε όλες τις παραμέτρους	Μείωση στο βάρος Μήκος και περίμετρος κεφαλής -φυσιολογικά (Brain sparing growth)
Διαφορά μεταξύ περιμέτρου κεφαλής και περιμέτρου θώρακα σε τελειόμηνα IUGR	Λιγότερο από 3 cm	Περισσότερο από 3 cm
Χαρακτηριστικά υποσιτισμού	Λιγότερο σαφή	Περισσότερο σαφή
Πρόγνωση	Φτωχή	Καλή

Σημείωση : **Ponderal Index** :Βάρος γέννησης (gr) /Μήκος Σώματος(cm³) x 100

Πηγή: Sharma et al.,2016

Η ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση περιλαμβάνει μια εξαιρετικά ετερογενή ομάδα παθήσεων. Τα αίτια της IUGR προέρχονται από την μητέρα, το έμβρυο, τον πλακούντα ή αφορούν γενετικούς παράγοντες, αν και πολλές φορές παραμένουν άγνωστα (Πίνακας 2).

Εικόνα 1 : Αίτια IUGR



Πηγή : Sharma et al., 2016

Πίνακας 2 : Αίτια IUGR

Από την Μητέρα	Από το Έμβρυο	Από τον Πλακούντα
<p><u>Δημογραφικοί Παράγοντες</u> Ηλικία(< 16 ή >35) Χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο Εθνικότητα ή φυλή Υποθρεψία Χαμηλό ανάστημα μητέρας</p> <p><u>Υποξία της Μητέρας</u> Διαβίωση σε μεγάλο υψόμετρο Χρόνια Καρδιακή Νόσος Χρόνια Πνευμονική Νόσος Σοβαρή Αναιμία</p> <p><u>Υπερπηκτικές Καταστάσεις</u> Θρομβοφιλία Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο</p> <p><u>Μαιευτικό Ιστορικό Μητέρας</u> Προηγούμενο ιστορικό γέννησης νεογνού SGA Διάστημα μεταξύ κύσεων(λιγότεροι από 6 μήνες ή περισσότεροι από 120) Δυσπλασίες ή Μάζες Μητрас Ιστορικό Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής Κακή ιατρική περίθαλψη κατά την κύηση Φτωχή λήψη βάρους κατά την κύηση</p> <p><u>Χρόνιες Παθήσεις</u> Βρογχικό άσθμα,Κυανωτικές συγγενείς καρδιοπάθειες</p> <p><u>Αγγειακές Διαταραχές</u> Προεκλαμψία Διαβήτης Κύησης Νεφρικές Παθήσεις Παθήσεις του κολλαγόνου Αυτοάνοσα Νοσήματα Δρεπανοκυτταρική Νόσος</p> <p><u>Κατάχρηση Ουσιών -Τοξίνες</u> (κάπνισμα ενεργό και παθητικό, αλκοόλ, ναρκωτικά, μαριχουάνα ή κοκαΐνη)</p> <p><u>Φάρμακα</u> βαρφαρίνη, στεροειδή, αντισπασμωδικά, αντινεοπλασματικά, αντι-μεταβολές και ανταγωνιστές φολικού οξέος</p> <p><u>Μητρικές Λοιμώξεις και παρασιτικές προσβολές</u> TORCH, ελονοσία, φυματίωση, λοιμώξεις ουροποιητικού συστήματος και βακτηριακή κολπίτιδα</p>	<p><u>Πολλαπλή Κύηση</u></p> <p><u>Ενδομήτριες Λοιμώξεις</u> (TORCH, συγγενής Λοίμωξη HIV, Σύφιλη)</p> <p><u>Ιδιοσυστασιακά μικρά νεογνά</u> (50-70% των εμβρύων SGA, αύξηση εμβρύου φυσιολογική για τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και την εθνικότητα της μητέρας)</p> <p><u>Χρωμοσωμικές ανωμαλίες</u> [τρισωμίες (13, 18, 21), αυτοσωμικές ελλείψεις, χρωμοσώματα δακτυλίου και μονογονεϊκή δυσωμία)</p> <p><u>Γενετικά σύνδρομα</u> (σύνδρομο Bloom, σύνδρομο Russell-Silver, σύνδρομο Cornelia de Lange, σύνδρομο Brachmann – de Lange, σύνδρομο Mulibrey Nanism, σύνδρομο Rubenstein – Taybi, σύνδρομο Dubowitz, σύνδρομο Seckel, σύνδρομο Johanson – Blizzard, σύνδρομο Fanconi, σύνδρομο Roberts και Σύνδρομο De Sanctis – Cacchione)</p> <p><u>Σημαντικές συγγενείς ανωμαλίες</u> (τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο, συγγενής καρδιακή νόσος, συγγενής διαφραγματική κήλη, ελλείματα του κοιλιακού τοιχώματος, ελλείματα του νευρικού σωλήνα)</p> <p><u>Μεταβολικές διαταραχές</u> (αγενεσία του παγκρέατος, συγγενής απουσία νησίδων Langerhans, συγγενής λιποδυστροφία, γαλακτοζαιμία, γενικευμένη γαγγλιοσίδωση τύπου I, υποφωσφατασία, νόσος των κυττάρων I, Leprechaunism, φαινυλκετονουρία του εμβρύου, παροδικός νεογνικός σακχαρώδης διαβήτης)</p>	<p><u>Ανώμαλη έκφυση τροφοβλάστης</u></p> <p><u>Προδρομικός πλακούντας</u></p> <p><u>Αποκόλληση πλακούντα</u></p> <p><u>Παθολογική μητροπλακουντιακή αγγείωση</u></p> <p><u>Χρόνιες φλεγμονώδεις βλάβες</u></p> <p><u>Μητροπλακουντιακές βλάβες σχετιζόμενες με θρομβοφιλία</u></p> <p><u>Σοβαρές πλακουντιακές δομικές ανωμαλίες</u> (μονήρης ομφαλική αρτηρία, αιμαγγείωματα πλακούντα, ανώμαλη έκφυση ομφαλίου λώρου)</p> <p><u>Βάρος πλακούντα <350 γραμμάρια</u></p> <p><u>Δυσλειτουργία πλακούντα</u></p> <p><u>Πλακουντιακός Μωσαϊκισμός</u></p> <p><u>Πολύδυμη Κύηση</u></p> <p><u>Μειωμένη έκφραση ενζύμων για ρύθμιση της οξειδοαναγωγής</u> (θυρεοειδοξίνη, γλουταροξίνη)</p>

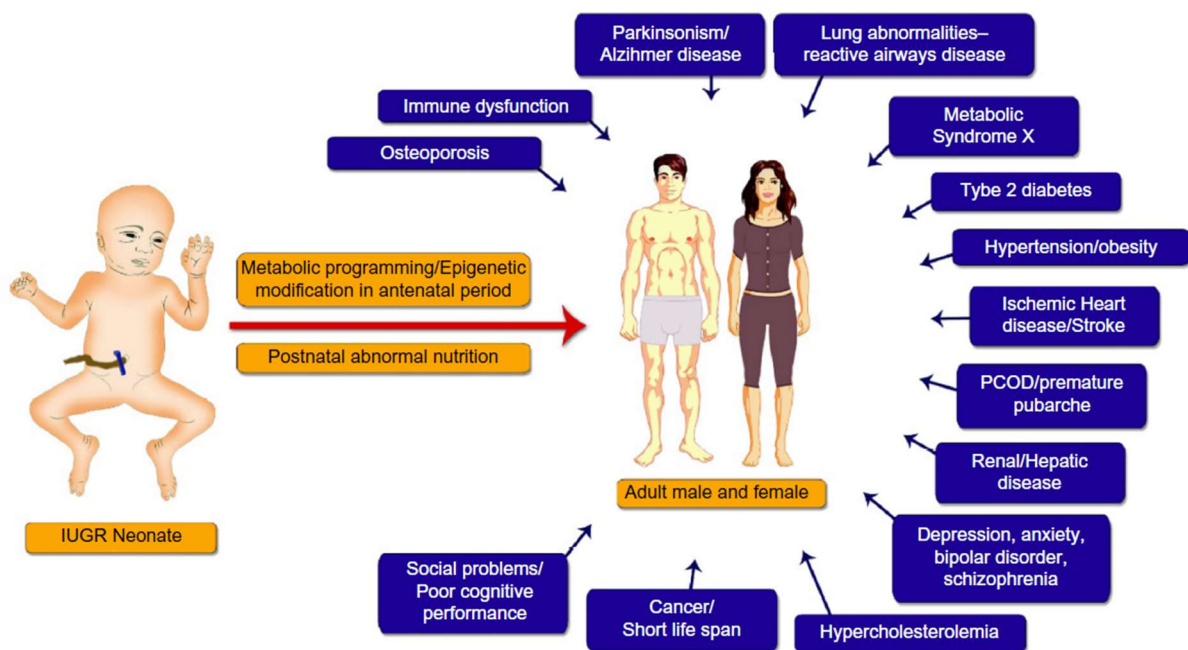
Σημείωση: **TORCH**:toxoplasmosis,Other,Rubella,Cytomegalovirus,Herpes Simple **HIV**:Human immunodeficiency virus

Πληροφορίες από Sharma et al., 2016

Τα IUGR νεογνά είναι επιρρεπή σε άμεσες επιπλοκές μετά την γέννηση, οι οποίες αυξάνουν τη νεογνική θνησιμότητα και θνητότητα (Sharma et al., 2016). Μερικές από αυτές περιλαμβάνουν την περιγεννητική ασφυξία, υποθερμία, μεταβολικές διαταραχές, καθώς και αιματολογικές και ανοσολογικές διαταραχές (Sharma et al., 2016).

Σύμφωνα με την υπόθεση DOHaD δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι τα IUGR νεογνά διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μιας σειράς μακροχρόνιων επιπλοκών όπως παχυσαρκία, μεταβολικό σύνδρομο, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, δυσλιπιδαιμία, στεφανιαία νοσο, υπέρταση, νεφρική και ηπατική νόσο, πρόωρη εφηβεία, σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS), χαμηλό ανάστημα καθώς επίσης και μια πληθώρα νευροαναπτυξιακών προβλημάτων (Løhaugen et al., 2013; Morsing et al., 2011; Wang et al., 2016) και ψυχιατρικών παθήσεων (Kathryn M Abel et al., 2010; Cannon et al., 2002).

Εικόνα 2 : Συσχέτιση IUGR και εμφάνισης παθήσεων στην ενήλικο ζωή



Πηγή : Sharma et al., 2016

3.2 ΝΕΟΓΝΑ ΜΕΓΑΛΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ ΚΥΗΣΗΣ

Στο άλλο άκρο του φάσματος των διαταραχών της ενδομήτριας αύξησης βρίσκονται τα μακροσωμικά νεογνά. Σύμφωνα με το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτικής και Γυναικολογίας (ACOG), δύο όροι εφαρμόζονται για την περιγραφή της υπερβολικής ανάπτυξης του εμβρύου: LGA «μεγάλο για την ηλικία κύησης» (LGA- Large for Gestational Age) νεογνό και «εμβρυική μακροσωμία». Ο όρος LGA υποδηλώνει βάρος γέννησης ίσο ή μεγαλύτερο από την 90^η ΕΘ για μια δεδομένη ηλικία κύησης. Ο όρος «μακροσωμία» σημαίνει γέννηση νεογνού με αυξημένο βάρος γέννησης, ιστορικά πάνω από 4.000 γραμμάρια ή 4.500 γραμμάρια, ανεξάρτητα από την ηλικία κύησης ("Macrosomia: ACOG Practice Bulletin, Number 216," 2020).

Ο επιπολασμός της μακροσωμίας στις ανεπτυγμένες χώρες κυμαίνεται μεταξύ 5% και 20%. Ωστόσο, μια αύξηση 15-25% έχει αναφερθεί τις τελευταίες δεκαετίες, που σχετίζεται με την αύξηση της μητρικής παχυσαρκίας και του σακχαρώδη διαβήτη (Henriksen 2008).

Τα αίτια που ενοχοποιούνται για την γέννηση μακροσωμικού νεογνού οφείλονται στη μητέρα, στον πλακούντα και στο έμβρυο. Ο προϋπάρχων σακχαρώδης διαβήτης και ο σακχαρώδης διαβήτης της κύησης, η παχυσαρκία της μητέρας, η αυξημένη πρόσληψη βάρους κατά τη διάρκεια της κύησης, η προηγούμενη γέννηση μακροσωμικού νεογνού, η παρατασιακή κύηση, το άρρεν έμβρυο και γενετικά σύνδρομα, όπως Beckwith-Wiedemann, Sotos, Waver είναι μερικές από τις συχνότερες αιτίες μακροσωμίας (Akanmode and Mahdy, 2021). Η μακροσωμία συνδέεται συνήθως με σακχαρώδη διαβήτη κύησης (Schlotz and Phillips 2009).

Ανεξαρτήτως αιτίας, η γέννηση μακροσωμικού νεογνού αποτελεί παράγοντα κινδύνου για περιγεννητικές επιπλοκές όπως η ασφυξία, ο περιγεννητικός θάνατος, ο τραυματισμός κατά τον τοκετό, η αναπνευστική δυσχέρεια και η υπογλυκαιμία (Weissmann-Brenner et al., 2012). Επιπλέον, η μακροσωμία αποτελεί από μόνη της παράγοντα κινδύνου για μακροχρόνιες επιπτώσεις (Mitanchéz et al., 2015).

3.2.1 Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης

Ο σακχαρώδης διαβήτης επιπλέκει έως και το 7% των κυήσεων και είναι η πιο κοινή μεταβολική επιπλοκή της κύησης που αυξάνει τη μητρική και νεογνική νοσηρότητα (Lieshout

and Voruganti, 2008). Το 2017 υπολογίσθηκε ότι 21,3 εκατομμύρια γεννήσεις παγκοσμίως (16,2%) επηρεάστηκαν από σακχαρώδη διαβήτη κύησης (Dickens and Thomas, 2019) .

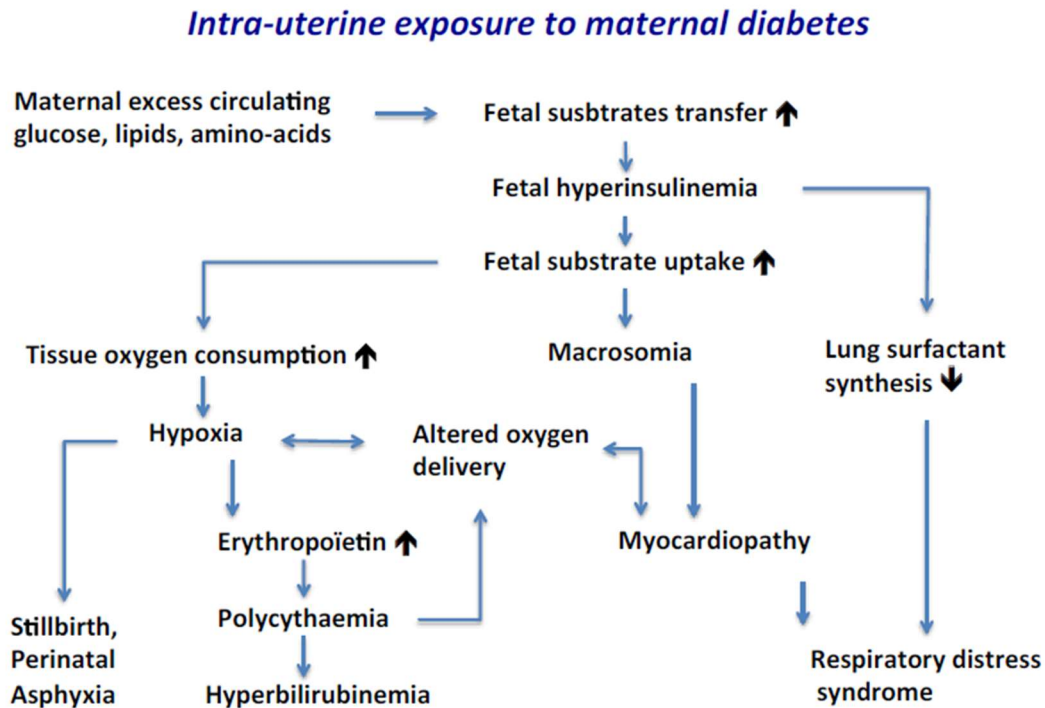
Ο σακχαρώδης διαβήτης της κύησης ταξινομείται σε δυο τύπους: το διαβήτη που εμφανίζεται πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της κύησης (gestational Diabetes Mellitus-GDM) και τον προϋπάρχοντα διαβήτη κατά την κύηση (pregestational Diabetes Mellitus -PGDM).

Ο διαβήτης κύησης, σύμφωνα με την Αμερικάνικη Εταιρία Διαβήτη (American Diabetes Association), διαγιγνώσκεται όταν η παθολογική ανοχή στη γλυκόζη διαπιστώνεται πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της κύησης σε γυναίκες χωρίς σαφές ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη (American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2018. Diabetes Care. 2018). Σπάνια διαπιστώνεται πριν το τρίτο τρίμηνο της κύησης, έτσι το έμβρυο καταφέρνει να περάσει την περίοδο της οργανογένεσης χωρίς τις δυσμενείς επιπτώσεις της υπεργλυκαιμίας. Σχετικά με τον προϋπάρχοντα διαβήτη κύησης το 60% των περιπτώσεων αφορά προϋπάρχοντα σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ,ενώ μόνο το 40% αφορά σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (Lieshout and Voruganti, 2008).

Ο σακχαρώδης διαβήτης της κύησης αυξάνει τη νεογνική θνητότητα (Dudley, 2007) και συνδέεται με πλήθος βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων δυσμενών επιπτώσεων στην υγεία των απογόνων (Πίνακας 3 και Σχήμα 1). Οι επιπτώσεις εξαρτώνται από τη βαρύτητα και το χρόνο έναρξης της υπεργλυκαιμίας.

Οι μητέρες με σακχαρώδη διαβήτη κύησης διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για γέννηση νεογνού LGA ή SGA. Ο σοβαρός διαβήτης κύησης χαρακτηρίζεται από αγγειοπάθεια, η οποία είναι γνωστό ότι οδηγεί στη γέννηση IUGR εμβρύων (Vambergue and Fajardy, 2011). Στις περισσότερες περιπτώσεις ωστόσο, ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης οδηγεί σε αυξημένη παροχή γλυκόζης και άλλων μακροθρεπτικών συστατικών στο έμβρυο, με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή ινσουλίνης, η οποία είναι η κύρια αυξητική ορμόνη του εμβρύου (Calkins and Devaskar, 2011). Το αποτέλεσμα της αυξημένης παροχής θρεπτικών συστατικών στο έμβρυο είναι η μακροσωμία (Mitanchez et al. 2015).

Σχήμα 1 : Μηχανισμοί Πρόκλησης Βραχυπρόθεσμων Επιπλοκών Νεογνών Διαβητικής Μητέρας



Πηγή : Mitanchez et al., 2015

Πίνακας 3: Βραχυπρόθεσμα προβλήματα Νεογνών Διαβητικής Μητέρας

Βραχυπρόθεσμα Προβλήματα Νεογνών Διαβητικής Μητέρας

- Περιγεννητικός Θάνατος
- Γενετικές Ανωμαλίες
- Υπερτροφική Μυοκαρδιοπάθεια
- Διαταραχές Σωματικής Αύξησης (Μακροσωμία, Ενδομήτρια Υπολειπόμενη Αύξηση)
- Προωρότητα
- Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας Νεογνών
- Μεταβολικές Διαταραχές (Υπογλυκαιμία, Υποκαλιαιμία)
- Αιματολογικές Διαταραχές (Πολυκυτταραιμία, Υπεργλοιότητα Αίματος)

Πηγή : Mitanchez et al., 2015

Απόγονοι μητέρων με σακχαρώδη διαβήτη έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας (Gillman et al., 2003), σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Simeoni and Barker, 2009), καθώς και καρδιαγγειακής (West et al., 2011) και νεφρικής νόσου (Mitanchez et al., 2015). Επίσης σε παιδιά που βίωσαν διαβήτη της κύησης έχουν παρατηρηθεί αλλαγές στην γνωστική λειτουργία (Adane et al., 2016), καθώς και αυξημένος κίνδυνος νευροαναπτυξιακών προβλημάτων (Sacks et al., 2016; Xiang et al., 2015) και ψυχιατρικών παθήσεων, όπως η σχιζοφρένεια (Lieshout and Voruganti, 2008).

3.2.2 Μητρικός διαβήτης κύησης και περιγεννητική υποξία

Ο διαβήτης της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης φαίνεται να συνδέεται με χρόνια εμβρυική υποξία. Αρκετές βιολογικές μεταβολές που είναι γνωστό ότι συμβαίνουν στο μητρικό σακχαρώδη διαβήτη επηρεάζουν την νευροανάπτυξη και συνδέονται με μετέπειτα κίνδυνο εμφάνισης παθήσεων, όπως η σχιζοφρένεια.

Κλινικές μελέτες και πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η εμβρυική υπεργλυκαιμία και υπερινσουλιναίμια μπορούν ανεξάρτητα να προκαλέσουν χρόνια υποξία στο έμβρυο. Η υπερινσουλιναίμια αυξάνει την κατανάλωση οξυγόνου και το μεταβολισμό του εμβρύου και οδηγεί σε χρόνια υποξία καθώς ο πλακούντας αδυνατεί να ανταπεξέλθει στις αυξημένες ανάγκες σε οξυγόνο (Lieshout and Voruganti, 2008). Επιπλέον, η εμβρυική υπερινσουλιναίμια μειώνει την πλακουντιακή αιματική ροή οδηγώντας σε περαιτέρω επιδείνωση της εμβρυικής υποξίας (Teramo, 2010). Η υποξία επηρεάζει τη νευροανάπτυξη με διάφορους τρόπους που κυμαίνονται από αλλαγές στη μυελίνωση (Curristin et al., 2002) και τη φλοιϊκή συνδεσιμότητα (McQuillen et al., 2003), έως τοξικότητα και κυτταρικό θάνατο (Johnston et al., 2001).

Ο συνδυασμός υπεργλυκαιμίας και υποξίας κατά την κύηση οδηγεί σε διαταραχή της ανοσολογικής λειτουργίας, υπερέκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών και πρόκληση οξειδωτικού στρες τα οποία με τη σειρά τους επηρεάζουν τη δομή του αναπτυσσόμενου εγκεφάλου και τη νευροδιαβίβαση (Lieshout and Voruganti, 2008).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. Ο ΑΝΑΠΤΥΣΣΟΜΕΝΟΣ ΕΓΚΕΦΑΛΟΣ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΓΕΝΝΗΣΗ

Η εμβρυική ζωή είναι μια κρίσιμη περίοδος για την ανάπτυξη του εγκεφάλου. Κληρονομούμενα γενετικά προγράμματα αλληλεπιδρούν με περιβαλλοντικούς παράγοντες για την οργάνωση των νευρωνικών στοιχείων σε σύμπλοκα δομικά και λειτουργικά κυκλώματα, αναφερόμενα ως χάρτης νευρωνικών συνδέσεων. Ο αναπτυσσόμενος εγκέφαλος υφίσταται μια αξιοσημείωτη διαδικασία αναδιάρθρωσης καθώς προσαρμόζεται στο περιβάλλον και γίνεται πιο αποτελεσματικός στην επεξεργασία πληροφοριών (Dennis and Thompson, 2013). Αυτή η κρίσιμη περίοδος χαρακτηρίζεται από σημαντική πλαστικότητα και κατά συνέπεια ευαλωτότητα (Scheinost et al., 2017).

Η εμβρυική ανάπτυξη του εγκεφάλου χωρίζεται σε τρεις φάσεις: την εμβρυονική (από την σύλληψη μέχρι την 8^η εβδομάδα), την πρώιμη εμβρυική περίοδο (μέχρι περίπου το μέσον της κύησης) και την όψιμη εμβρυική περίοδο (που διαρκεί μέχρι το τέλος της κύησης). Κατά τη διάρκεια της πρώιμης και όψιμης εμβρυικής περιόδου δημιουργούνται τα κέντρα του εγκεφάλου μέσω της διαδικασίας της δημιουργίας, της μετανάστευσης και της διαφοροποίησης των νευρώνων, καθώς και της συναπτογένεσης.

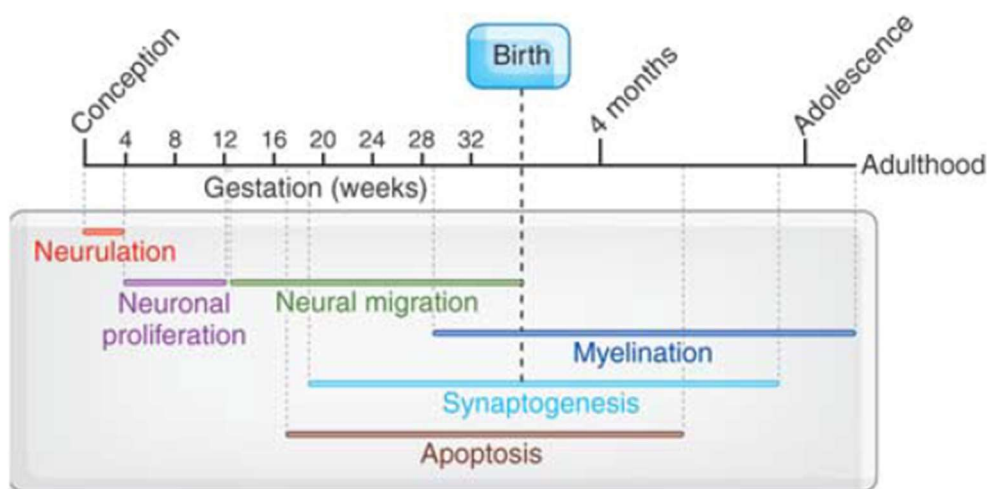
Η πρώιμη εμβρυική περίοδος είναι σημαντική για την ανάπτυξη του φλοιού, καθώς οι περισσότεροι φλοιώδεις νευρώνες δημιουργούνται κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, ενώ πολλοί έχουν μεταναστεύσει στις θέσεις τους στο φλοιό και έχουν ξεκινήσει να δημιουργούν τις βασικές συνδέσεις για μελλοντικά νευρωνικά κυκλώματα. Ο ανθρώπινος εγκέφαλος περιέχει δισεκατομμύρια νευρώνες, οι περισσότεροι από τους οποίους δημιουργούνται στο μέσο της κύησης. Η μετανάστευση των νευρώνων κορυφώνεται μεταξύ της 12^{ης} και 20^{ης} εβδομάδας της κύησης και ολοκληρώνεται σε μεγάλο βαθμό μεταξύ 26^{ης} και 29^{ης} εβδομάδας της κύησης (de Graaf-Peters and Hadders-Algra, 2006; Gupta et al., 2005). Οι πρώιμοι νευρώνες μεταδίδουν σήματα μέσω διαφορετικών συστημάτων νευροδιαβίβασης, όπως για παράδειγμα μέσω μονοαμινεργικών, χολινεργικών και γλουταμινεργικών συνάψεων.

Η όψιμη εμβρυική περίοδος χαρακτηρίζεται από εξειδίκευση σε κάθε νευρική περιοχή, δημιουργία των φλοιϊκών στρωμάτων και ωρίμανση των λειτουργιών του εγκεφάλου. Η δημιουργία των νευρωνικών συνδέσεων που άρχισε από την πρώιμη εμβρυική περίοδο, στη φάση αυτή επιταχύνεται. Κατά την 34^η εβδομάδα της κύησης, περίπου 40.000 νέες συνάψεις δημιουργούνται κάθε δευτερόλεπτο και η διαδικασία αυτή συνεχίζεται κατά την πρώιμη εξωμήτριο ζωή. Ενώ ο αριθμός των νευρώνων στον ανθρώπινο εγκέφαλο μεγιστοποιείται κατά την 28^η εβδομάδα της κύησης, περίπου οι μισοί από αυτούς τους νευρώνες πεθαίνουν

ως αποτέλεσμα προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου (απόπτωση) (Monk et al., 2019). Η μυελίνη, η οποία ανιχνεύεται αρχικά μεταξύ 20^{ης} και 28^{ης} εβδομάδας της κύησης, επάγει την ταχεία και ακριβή επικοινωνία μεταξύ των νευρώνων (Tau and Peterson 2010).

Επειδή η βασική ανάπτυξη του κεντρικού νευρικού συστήματος λαμβάνει χώρα ενδομήτρια, διαφοροποιήσεις κατά την κρίσιμη αυτή χρονική περίοδο θα έχουν σημαντική επίδραση στη μετέπειτα νευροαναπτυξιακή και συμπεριφορική εξέλιξη του ατόμου (Anderson and Thomason, 2013).

Εικόνα 3: Σημαντικά στάδια ανάπτυξης του εγκεφάλου



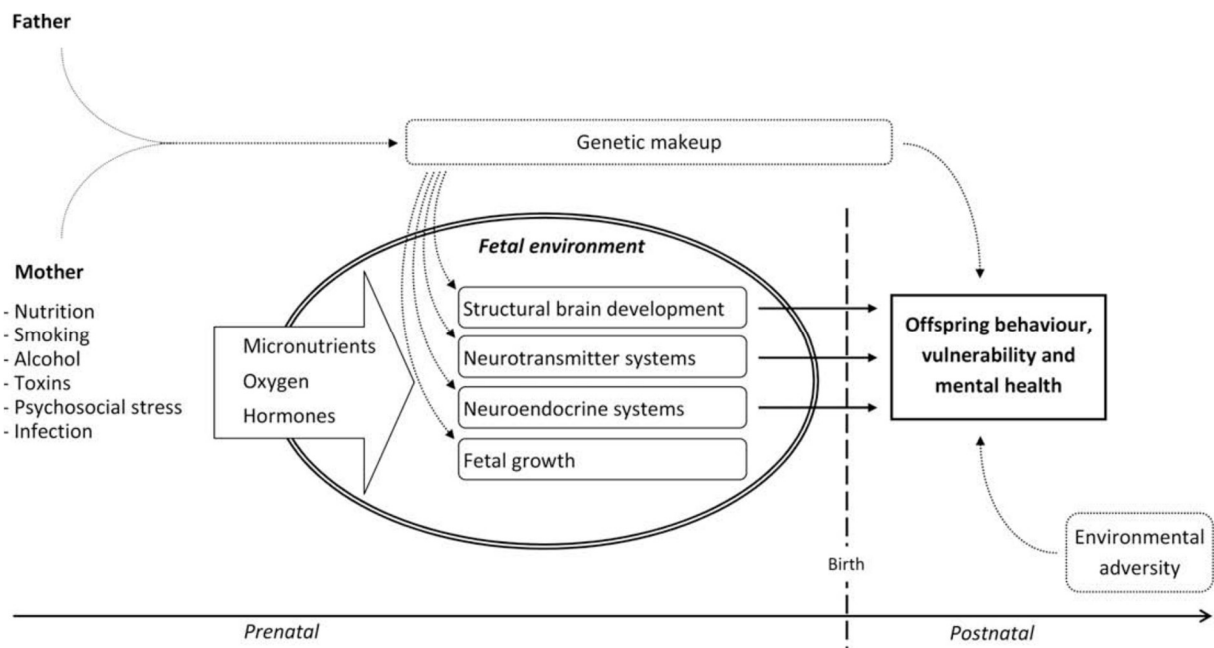
Πηγή : Tau and Peterson, 2010

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 : ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ - ΠΩΣ Η ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΥΠΟΞΙΑ ΑΛΛΑΖΕΙ ΤΟΝ ΕΜΒΡΥΙΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΟ

Οι ακριβείς μοριακοί μηχανισμοί μέσω των οποίων η περιγεννητική υποξία αλλάζει τον εμβρυικό εγκέφαλο δεν είναι γνωστοί. Πειραματικές και κλινικές μελέτες προσπαθούν να προσδιορίσουν τον τρόπο με τον οποίο η περιγεννητική υποξία επηρεάζει την συμπεριφορά και την ψυχική υγεία των απογόνων και συγκεκριμένα τον τρόπο με τον οποίο επηρεάζει την ανάπτυξη του εγκεφάλου και τη λειτουργία του νευροενδοκρινικού συστήματος.

Ο τύπος του ερεθίσματος, ο χρόνος έκθεσης καθώς και το φύλο των απογόνων είναι κρίσιμοι παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψιν όταν μελετούμε τη σημασία του προγεννητικού προγραμματισμού για την ψυχική υγεία (Daskalakis et al., 2013).

Εικόνα 4: Σχηματική αναπαράσταση των κύριων αιτιολογικών παραγόντων, παθογενετικών μηχανισμών και συγχυτικών παραγόντων μεταξύ του περιγεννητικού στρες και των διαταραχών της ψυχικής υγείας



Πηγή : Schlotz and Phillips, 2009

5.1 ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΗ ΔΟΜΗ ΤΟΥ ΑΝΑΠΤΥΣΣΟΜΕΝΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

Υπάρχουν μελέτες σε ανθρώπους και κλινικές δοκιμές σε ζώα που προσπαθούν να περιγράψουν πώς το περιγεννητικό στρες επηρεάζει την ανάπτυξη του εμβρυικού εγκεφάλου. Φαίνεται πως το στάδιο της κύησης καθώς και το είδος της διαταραχής επηρεάζουν το αποτέλεσμα (Andersen, 2003; Levitt, 2003; Monk et al., 2019; Rice and Barone, 2000).

Έρευνες που μελετούν τις επιδράσεις του προγεννητικού στρες και της υποξίας εξαιτίας της χρόνιας ανεπάρκειας του πλακούντα σε ποντίκια, ινδικά χοιρίδια, πρόβατα και πιθήκους εστιάζουν το ενδιαφέρον στον ιππόκαμπο, την αμυγδαλή, τα βασικά γάγγλια, το ραβδωτό σώμα, τον προμετωπιαίο λοβό και την παρεγκεφαλίδα (Schlotz and Phillips 2009).

Τα δεδομένα αυτά έρχονται να επιβεβαιωθούν και από πλήθος μελετών σε ανθρώπους. Η διαταραχή της ενδομήτριας αύξησης έχει συνδεθεί με νευροψυχιατρικές διαταραχές λόγω δυσλειτουργίας του μετωπιαίου λοβού (Geva et al., 2006) , ενώ η εμβρυική αύξηση της κεφαλής έχει συνδεθεί με το ταπεραμέντο και την υπεραντιδραστικότητα/υπερκινητικότητα (Schlotz et al., 2008a). Επιπλέον, νεογνά που βίωσαν υποξία κατά τη γέννηση λόγω επιπλοκών έχουν πέντε φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν σχιζοφρένεια (Morales et al., 2011). Η υποξία κατά τη γέννηση συνδέεται με μείωση του όγκου του εγκεφάλου, καθώς και με διαταραχή της μυελίνωσης, της νευρογένεσης, της συναπτογένεσης και της ωρίμανσης των νευρικών κυττάρων (Bassan et al., 2010; Mallard et al., 1999; Salmasso et al., 2014). Μελέτες απεικόνισης του εγκεφάλου με μαγνητική τομογραφία βρήκαν πως παιδιά τα οποία γεννήθηκαν μικρά για την ηλικία κύησης είχαν μειωμένο όγκο εγκεφάλου (Martinussen et al., 2005), ενώ η εμβρυϊκή ασφυξία συνδέθηκε με μικρότερο μέγεθος ιπποκάμπου, αύξηση του μεγέθους των κοιλιών και μείωση της φαιάς ουσίας (Erp et al., 2002).

Είναι γνωστό πως έμβρυα που βιώνουν ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση προσαρμόζονται αιμοδυναμικά στις δυσμενείς συνθήκες, ανακατανέμοντας τη ροή του αίματος προς όφελος του εγκεφάλου μέσω αγγειοδιαστολής της εγκεφαλικής κυκλοφορίας ("brain sparing effect"), με στόχο την εκλεκτική παροχή οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών στον εγκέφαλο (Cohen et al., 2015). Ωστόσο αυτή η αυξημένη εγκεφαλική ροή αίματος είναι ανομοιογενής με εκλεκτική αιμάτωση των βασικών γαγγλίων εις βάρος του μετωπιαίου λοβού. Έτσι, παρά το "brain sparing effect", η ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση συσχετίζεται με μειωμένο βάρος εγκεφάλου και όγκο ιπποκάμπου/βασικών γαγγλίων, περιορισμό της

ανάπτυξης των νευρωνικών οδών και συνολικά της συναπτογένεσης, κοιλιομεγαλία και δυσμενή νευροαναπτυξιακή έκβαση.

5.2 ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΑ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ

Ένα άλλο πεδίο ενδιαφέροντος, το οποίο προσπαθεί να εξακριβώσει τον τρόπο με τον οποίο το ενδομήτριο περιβάλλον επηρεάζει την ψυχική υγεία του ενήλικου ατόμου, είναι οι αλλαγές που προκαλούνται στα νευροενδοκρινικά συστήματα, τα οποία ελέγχουν την αύξηση και την ανάπτυξη. Τα συστήματα αυτά χαρακτηρίζονται από πλαστικότητα (Schlotz and Phillips, 2009). Πολλά από αυτά φαίνονται να εμπλέκονται, ιδιαίτερο ενδιαφέρον όμως παρουσιάζουν τα δεδομένα που αφορούν τη λειτουργία του άξονα Υποθάλαμου-Υπόφυσης-Επινεφριδίων ο οποίος μεσολαβεί πολλές από τις διεργασίες της αύξησης αλλά και την απάντηση του οργανισμού στο στρες.

5.2.1 Λειτουργία του άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια

Η λειτουργία του άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια (ΥΥΕ) παίζει κύριο ρόλο στην ορμονική απάντηση του οργανισμού στο στρες. Ο άξονας αυτός είναι υπεύθυνος για την παραγωγή γλυκοκορτικοειδών, συμπεριλαμβανομένης και της κορτιζόλης, τα οποία ενεργοποιούν τον οργανισμό για την αντιμετώπιση της πιθανής απειλής και τη διατήρηση της ομοιόστασης (Herman and Cullinan, 1997). Η δυσλειτουργία του άξονα συμπεριλαμβάνεται στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς πολλών ψυχιατρικών παθήσεων (Buitelaar, 2013), κατά συνέπεια ο ενδομήτριος «προγραμματισμός» του άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια είναι πιθανόν ένας από τους «μηχανισμούς κλειδιά» στη σύνδεση περιγεννητικού στρες και ψυχιατρικών παθήσεων .

Ο άξονας ΥΥΕ του εμβρύου είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης. Το περιγεννητικό στρες όπως η έκθεση σε τοξίνες, υποξία, κακή θρέψη, γλυκοκορτικοειδή- μπορεί άμεσα ή έμμεσα να αλλάξει το «σημείο ρύθμισης» και να προσαρμόσει τη βασική λειτουργία του άξονα και την απάντησή του σε στρεσογόνες καταστάσεις (Li et al., 2012).

Δομές του λιμπικού συστήματος συμπεριλαμβανομένου του ιπποκάμπου, του υποθαλάμου, της πρόσθιας υπόφυσης και της αμυγδαλής εκφράζουν αυξημένους υποδοχείς γλυκοκορτικοειδών (GR). Οι υποδοχείς αυτοί, ειδικά του ιπποκάμπου, ασκούν κρίσιμη αρνητική ρύθμιση στον άξονα (Li et al., 2012).

Ο προγεννητικός προγραμματισμός του άξονα έχει μελετηθεί τόσο σε ζώα (Maccari et al., 1995; Mueller and Bale, 2008) , όσο και σε ανθρώπους (Jones et al., 2007; Wüst et al., 2005). Τα δεδομένα από τις μελέτες σε ζώα μαρτυρούν πως η λειτουργία του μπορεί να

αλλάξει ή να «προγραμματιστεί» προγεννητικά. Οι μηχανισμοί που μεσολαβούν αυτές τις αλλαγές πιστεύεται πως δρουν στους υποδοχείς στεροειδών του λιμπικού συστήματος μέσω της μεθυλίωσης γονιδίων (Weaver et al., 2004). Επιπλέον φαίνεται πως η εμβρυική υποξία οδηγεί σε αλλαγές στις βασικές τιμές έκκρισης γλυκοκορτικοειδών αλλά και στην απάντηση στο ερέθισμα, ενώ μειώνει την αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση του άξονα. Δεδομένα από ποντίκια δείχνουν πως οι αλλαγές αυτές οδηγούν σε γνωστικά προβλήματα, άγχος και καταθλιπτική συμπεριφορά στους απογόνους (Brunton and Russell, 2010; St-Cyr et al., 2017). Ακόμη φαίνεται πως το φύλο του απογόνου και η στιγμή που έδρασε το ερέθισμα παίζουν καταλυτικό ρόλο στο αποτέλεσμα (Brunton and Russell, 2010).

Υπάρχουν αρκετά δεδομένα από μελέτες που υποστηρίζουν πως παρόμοιες διαδικασίες συμβαίνουν και στους ανθρώπους (Jones et al., 2007; Wüst et al., 2005) και σχετίζονται με την μετέπειτα εμφάνιση ψυχοπαθολογίας (Schlotz et al., 2008b). Οι επιπτώσεις του προγραμματισμού επιτρέπουν στον οργανισμό να εκτίθεται σε συνεχή αυξημένα επίπεδα ενδογενών γλυκοκορτικοειδών τόσο όσον αφορά στη βασική έκκριση όσο και στις συνθήκες απάντησης στο στρες, με αποτέλεσμα την αλλαγή συμπεριφοράς, τη γνώση, τη μάθηση και το συναίσθημα (Li et al., 2012). Η ενεργοποίηση του άξονα Υποθαλάμου-Υπόφυσης-Επινεφριδίων της μητέρας, η οποία είναι πιθανό ότι επηρεάζει τη λειτουργία του άξονα ΥΥΕ και του αναπτυσσόμενου εγκεφάλου του εμβρύου (Monk et al., 2019), συνδέεται με διαταραχές στο φάσμα του αυτισμού, σχιζοφρένεια, κατάθλιψη, αγχώδεις εκδηλώσεις και Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας (Chan et al., 2018).

5.2.2 Λειτουργία Ντοπαμινεργικών Νευρώνων

Πρόσφατα η έρευνα έχει επικεντρωθεί στην επίδραση του περιγεννητικού υποξικού στρες στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες του ανθρώπινου νεογνού, δεδομένου ότι άτυπα επίπεδα ντοπαμίνης αποτελούν την κύρια νευροδιαβιβαστική δυσλειτουργία στη σχιζοφρένεια (Howes et al., 2013, 2012). Ανοσοϊστοχημικές μελέτες σε νεκροτομικό υλικό εγκεφάλων από ανθρώπινα νεογνά έδειξαν ότι η σοβαρότητα και η διάρκεια του περιγεννητικού υποξικού στρες ρυθμίζει διαφορετικά την έκφραση της υδροξυλάσης της τυροσίνης (TH, του πρώτου και καθοριστικού ενζύμου για τη σύνθεση της ντοπαμίνης) σε ανατομικά διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου.

Έντονη και παρατεταμένης διάρκειας υποξία προκαλεί επαγωγή της TH και σύνθεση ντοπαμίνης στους νευροεκκριτικούς πυρήνες του υποθαλάμου (Ganou et al., 2010; Panayotacopoulou et al., 2005, 1994). Εξαιρετικά σημαντικό είναι το γεγονός ότι ακριβώς το αντίθετο συμβαίνει στον μεσεγκέφαλο, δηλαδή μειωμένη ρύθμιση της TH μετά από έντονη/παρατεταμένης διάρκειας περιγεννητική υποξία στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες

της Μέλαινας Ουσίας (Substantia Nigra, SN) και της Κοιλιακής Καλυπτρικής Περιοχής (Ventral Tegmental Area, VTA), δύο περιοχών του εγκεφάλου που παρέχουν την ντοπαμινεργική νεύρωση στο ραβδωτό σώμα και στον μετωπιαίο/ προμετωπιαίο φλοιό, αντίστοιχα, και που εμπλέκονται σε κινητικές, γνωσιακές και συναισθηματικές λειτουργίες καθώς και στις λειτουργίες μνήμης και μάθησης. Συνεπώς, πρώιμη δυσλειτουργία της ντοπαμινεργικής νευροδιαβίβασης θα μπορούσε να προδιαθέτει άτομα που επιβιώνουν μετά από σοβαρή περιγεννητική υποξία στην εμφάνιση νευρολογικών και/ή γνωσιακών ελλειμμάτων που συσχετίζονται με την ντοπαμίνη αργότερα στη ζωή τους (Pagida et al., 2013). Η μειωμένη ικανότητα σύνθεσης ντοπαμίνης σε ανθρώπους που έχουν βιώσει σοβαρή περιγεννητική υποξία βρέθηκε να συσχετίζεται με μειωμένο όγκο του ιπποκάμπου και με προβλήματα ψυχικής υγείας, παρέχοντας πιθανή σύνδεση μεταξύ των δυσμενών συνθηκών της πρώιμης ζωής και της εμφάνισης ψυχικών ασθενειών στην ενήλικη ζωή (Froudust-Walsh et al., 2017). Μειωμένη ικανότητα σύνθεσης της ντοπαμίνης έχει συνδεθεί με την εξάρτηση σε ουσίες (Ashok et al., 2017), τη μείζονα κατάθλιψη (Martinot et al., 2001) ενώ στην σχιζοφρένεια παρατηρείται αυξημένη σύνθεση και έκκριση της ντοπαμίνης (Howes et al., 2012).

5.2.3 Επίδραση στη σηματοδότηση των νευροτροφινών

Η οικογένεια των νευροτροφινών περιλαμβάνει τέσσερα δομικά παρόμοια μόρια: τον προερχόμενο από τον εγκεφαλο νευροτροφικό παράγοντα [brain-derived neurotrophic factor (BDNF)], τον νευροτροφικό παράγοντα των νεύρων [nerve growth factor (NGF)], τη νευροτροφίνη-3 [neurotrophin-3 (NT-3)] και τη νευροτροφίνη-4 [neurotrophin-4 (NT-4)]. Πρόκειται για σημαντικούς νευροπροστατευτικούς παράγοντες που προάγουν την επιβίωση, διαφοροποίηση και αύξηση των νευρώνων, περιορίζουν τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση) και ρυθμίζουν τη συναπτική και μορφολογική πλαστικότητα (Hennigan et al., 2007). Οι νευροτροφίνες προάγουν τη νευρογένεση, τη συναπτογένεση, τη δημιουργία των αξόνων και των δενδριτών, τη μετανάστευση των νευρώνων και τη ρύθμιση πολλαπλών συστημάτων νευροδιαβιβαστών (Binder and Scharfman, 2004). Δεδομένου του κρίσιμου ρόλου τους σε όλα τα στάδια της ενδομήτριας και εξωμήτριας ανάπτυξης του εγκεφάλου, η έκφρασή τους, καθώς και των υποδοχέων τους, αυξάνει σημαντικά σε φάσεις επιταχυνόμενης νευρωνικής αύξησης, διαφοροποίησης και συναπτογένεσης (Cirulli et al., 2009).

Στη σύγχρονη έρευνα οι νευροτροφίνες είναι πρωταρχικά υποψήφια μόρια για τη διαμεσολάβηση της συσχέτισης περιγεννητικής υποξίας και μετέπειτα ψυχοπαθολογίας, λόγω του κρίσιμου προστατευτικού τους ρόλου έναντι της νευρωνικής βλάβης μετά από

δυσμενή ενδομήτρια συμβάματα (Husson, 2004), της διαταραχής της ρύθμισής τους σε νευροψυχιατρικές διαταραχές (Shoval and Weizman, 2005) και της ανώμαλης έκφρασής τους σε απάντηση στην εμβρυϊκή υποξία (Cannon et al., 2008). Μεγαλύτερη έκφραση των NGF και BDNF εντοπίζεται αναπτυξιακά στον ιππόκαμπο και προμετωπιαίο φλοιό, δύο περιοχές του εγκεφάλου που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση των ψυχιατρικών διαταραχών (Cirulli et al., 2009). Μεταβολές στην έκφραση των νευροτροφινών σε κρίσιμα αναπτυξιακά παράθυρα μπορούν να προάγουν αλληλουχία διαδικασιών που εμπλέκονται στην ωρίμανση αυτών των περιοχών, σηματοδοτώντας διαταραχή στην ανταπόκριση στο στρες στην ενήλικη ζωή (Cirulli et al., 2003),

Πρόσφατα, διαταραγμένη έκφραση των νευροτροφινών ως απάντηση στην περιγεννητική υποξία έχει εμπλακεί στην μοριακή παθογένεση της μετέπειτα εμφάνισης ψυχοπαθολογίας (Autry and Monteggia, 2012; Cannon et al., 2008; Casey et al., 2009). Οξείες και χρόνιες υποξαιμικές περιγεννητικές καταστάσεις όπως η διαταραχή στην ενδομήτριας αύξησης και ο διαβήτης της κύησης, έχουν συνδεθεί τόσο με διαταραχή στην έκφραση των νευροτροφινών, όσο και εμφάνιση νευροψυχιατρικών παθήσεων στην μετέπειτα ζωή (Eide et al., 2013; Favalli et al., 2012; Lieshout and Voruganti, 2008).

5.3 ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΜΗΤΕΡΑΣ

Η συσχέτιση μεταξύ της ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος της μητέρας και της εμφάνισης νευροαναπτυξιακών και ψυχιατρικών προβλημάτων στους απογόνους έχει ερευνηθεί ευρέως τα τελευταία χρόνια, τόσο σε πειραματικά μοντέλα σε ζώα όσο και σε έρευνες σε ανθρώπους.

Έχουν προταθεί αρκετοί μηχανισμοί, καθώς οι μητρικές κυτταροκίνες μπορούν να επηρεάσουν το έμβρυο μέσω α) του πλακούντα, προκαλώντας φλεγμονή και παραγωγή φλεγμονωδων κυτταροκινών β) διαπερνώντας τον πλακούντα και φτάνοντας στο έμβρυο, γ) προκαλώντας διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος του εμβρύου και δ) μέσω συνδυασμού των παραπάνω (Meltzer and de Water, 2017). Επειδή οι κυτταροκίνες είναι γνωστό ότι εμπλέκονται στη δένδριτική ανάπτυξη και νευρωνική επιβίωση και διαφοροποίηση (Marx et al., 2001), η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος της μητέρας μπορεί να ασκήσει την επίδρασή της στους απογόνους, επηρεάζοντας πολλές πτυχές της ανάπτυξης του εγκεφάλου (Monk et al., 2019). Μελέτες έχουν συσχετίσει την αύξηση των κυτταροκινών (κυρίως της ιντερλευκίνης-6 και της CRP) με μείωση του καρδιακού ρυθμού, αλλαγές στη λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ του μέσου

προμετωπιαίου και του βρεγματοκροταφικού φλοιού, μεγαλύτερο όγκο δεξιάς αμυγδαλής και αυξημένη συνδεσιμότητα της αμυγδαλής με διάφορες δομές στον εγκέφαλο (Monk et al., 2019; Rudolph et al., 2018; Spann et al., 2018). Αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι η προγεννητική έκθεση στο στρες μπορεί να επηρεάσει την πρώιμη ανάπτυξη του αυτόνομου νευρικού συστήματος και των δικτύων του εγκεφάλου που εμπλέκονται στη γνώση, την αισθητηριακή επεξεργασία, τη μάθηση και το συναίσθημα (Monk et al., 2019). Είναι πιθανό η αιτία της φλεγμονής, ο χρόνος έκθεσης και άλλοι περιβαλλοντικοί και ατομικοί παράγοντες (όπως το φύλο του απογόνου και ο γενετικός κίνδυνος για μια συγκεκριμένη ασθένεια) να αλληλεπιδρούν και να επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης ψυχοπαθολογίας στους απογόνους (Monk et al., 2019).

Πειραματικά μοντέλα σε ζώα υποστηρίζουν πως η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος της μητέρας συνδέεται με συμπτώματα αυτισμού (Kang et al., 2014), σχιζοφρένειας (Li et al., 2009), και κατάθλιψη στους απογόνους (Derino, 2018). Ανάλογες μελέτες σε ανθρώπους κατέδειξαν αυξημένο κίνδυνο για ψυχοπαθολογία στους απογόνους, κυρίως για διαταραχές του αυτιστικού φάσματος (Atladóttir et al., 2010), σχιζοφρένεια (Monk et al., 2019) και διαταραχές του συναισθήματος (Machón et al., 1997).

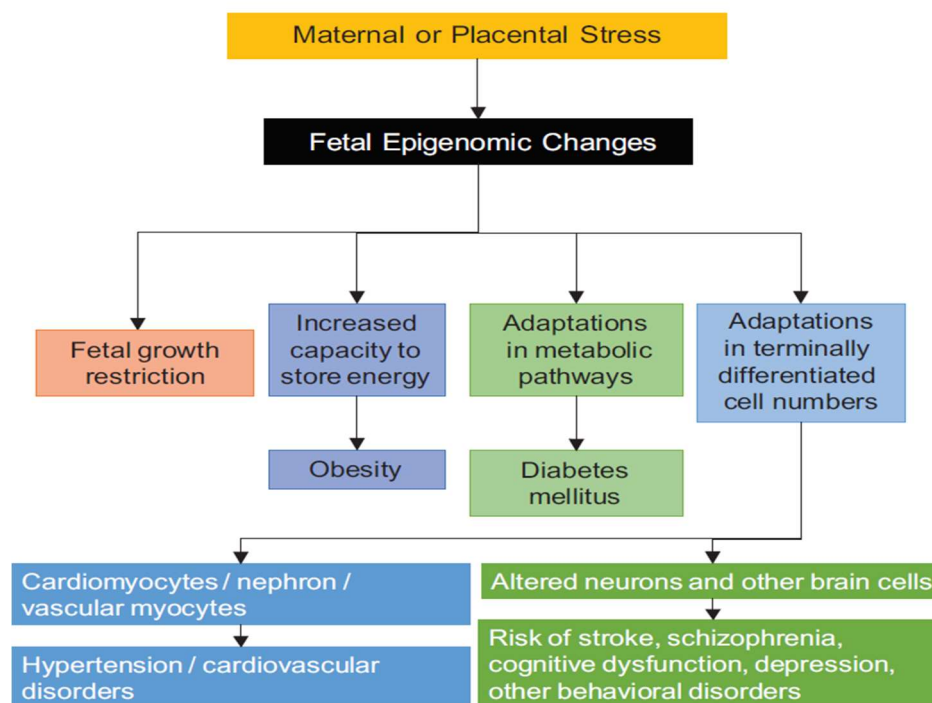
5.4 ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Ο εμβρυϊκός προγραμματισμός επιτελείται, εν μέρει, μέσω επιγενετικών μηχανισμών με τους οποίους τα γονίδια ενεργοποιούνται ή απενεργοποιούνται με βάση τις περιβαλλοντικές επιρροές κατά την ανάπτυξη του εμβρύου. Η επιγενετική είναι η τροποποίηση του γονιδιώματος που αλλάζει την έκφραση ενός γονιδίου χωρίς να αλλάζει την νουκλεοτιδική αλληλουχία (Kim et al., 2015). Οι κυριότεροι επιγενετικοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν την μεθυλίωση του DNA, την τροποποίηση των ιστονών και την παρουσία μη-μεταφράσιμου RNA.

Επιγενετικοί μηχανισμοί που επηρεάζουν την έκφραση γονιδίων του πλακούντα και του εμβρύου φαίνεται να παίζουν ρόλο-κλειδί στον πρόωρο «προγραμματισμό» της ψυχικής υγείας.

Αλλαγές στη μεθυλίωση του DNA βρίσκονται μεταξύ ασθενών με ψυχιατρικές παθήσεις (Dempster et al., 2011; Sabunciyan et al., 2012). Τέτοιες αλλαγές συνδέονται επίσης με αλλαγές στο μέγεθος του εμβρύου, την ηλικία κύησης και με συγκεκριμένες προγεννητικές και περιγεννητικές επιπλοκές (Lahti et al., 2015).

Σχήμα 2: Φαινοτυπικές αλλαγές και νοσήματα του απογόνου με τη μεσολάβηση επιγενετικών μηχανισμών



Πηγή : (Goyal et al., 2019)

Περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορούν να αλλάξουν τη βιολογία του πλακούντα, εν μέρει μέσω επιγενετικών τροποποιήσεων και να οδηγήσουν σε διαταραχή λειτουργιών, όπως η μείωση μεταφοράς θρεπτικών ουσιών που οδηγεί σε μεταβολή της εμβρυϊκής αύξησης (Angiolini et al., 2006). Επίσης ο πλακούντας ρυθμίζει την έκθεση του εμβρύου στην κορτιζόλη μέσω της μεθυλίωσης του DNA γονιδίων που σχετίζονται με τα γλυκορτικοειδή (Calkins and Devaskar, 2011).

Η μειωμένη έκφραση του πλακουντιακού γονιδίου της 11β-υδροξυστεροειδικής αφυδρογονάσης 2 (11β-HSD2) που ρυθμίζει την έκφραση του ενζύμου 11β-HSD2 το οποίο προστατεύει το έμβryo από τα αυξημένα επίπεδα των κυκλοφορούντων μητρικών γλυκορτικοειδών βρίσκεται μειωμένο σε παιδιά που γεννήθηκαν SGA (Shams et al., 1998) καθώς επίσης και μεταξύ πρόωρων νεογνών (Demendi et al., 2012). Μελέτες σε ζώα υποδεικνύουν πως η μειωμένη έκφραση του πλακουντιακού 11β-HSD2 συνδέεται με πτωχή νευροσυμπεριφορική ανάπτυξη στους απογόνους (Marsit et al., 2012; Raikonen et al., 2009; Welberg et al., 2000).

Είναι επομένως φανερό ότι επιγενετικές αλλαγές στην έκφραση γονιδίων σαν συνέπεια της εμβρυικής αντιξοότητας επηρεάζουν την νευροανάπτυξη και κατά συνέπεια τον κίνδυνο εμφάνισης ψυχικών παθήσεων στους απογόνους (Lahti et al., 2015).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΚΑΙ ΓΟΝΙΔΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η αρχική ιδέα του Dr. Barker πιθανότατα υποτιμά τον ρόλο του μεταγεννητικού περιβάλλοντος στην ανάπτυξη της νόσου. Η προγεννητική περίοδος είναι σίγουρα κρίσιμη για την εξελισσόμενη «υπόθεση τριών χτυπημάτων σχετικά με την ευπάθεια και την ανθεκτικότητα σε νόσο». Με τη γενετική προδιάθεση ως «χτύπημα 1», το προγεννητικό περιβάλλον θα μπορούσε να θεωρηθεί ως «χτύπημα 2», αλλάζοντας την γονιδιακή έκφραση και οδηγώντας σε φαινότυπους με διαφορετική ευαισθησία σε εμπειρίες και εκθέσεις στη μετέπειτα ζωή (χτύπημα 3) (Daskalakis et al., 2013).

Παρόλο που υπάρχουν σαφείς ενδείξεις για τη συσχέτιση της ποιότητας του ενδομήτριου περιβάλλοντος με το κίνδυνο εμφάνισης ψυχικών παθήσεων, για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων είναι απαραίτητο να ληφθούν υπόψιν παράγοντες που είναι γνωστό ότι συσχετίζονται με την ψυχική υγεία και πιθανόν να λειτουργούν ως συγχυτικοί παράγοντες.

Πλήθος ερευνών (Bergman et al., 2008; Bohnert and Breslau, 2008; den Bergh et al., 2020; Fan and Eaton, 2001; Gorman et al., 2001; Tully et al., 2004), προσπαθεί να διαλευκάνει τους παράγοντες αυτούς οι οποίοι δρουν προγεννητικά, περιγεννητικά αλλά και μετά τη γέννηση και περιπλέκουν τη σχέση μεταξύ της ποιότητας του ενδομήτριου περιβάλλοντος και της ψυχικής υγείας.

Περιβαλλοντικοί παράγοντες είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την ανάπτυξη ψυχοπαθολογίας κατά τη διάρκεια της νεογνικής, βρεφικής και παιδικής ηλικίας (Rutter, 2005). Το οικογενειακό περιβάλλον παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη ενός παιδιού καθώς μέσω αυτού το παιδί υιοθετεί κανόνες και πρότυπα συμπεριφοράς. Μεγάλες περίοδοι αποχωρισμού από την οικογένεια μπορεί να επιφέρουν δυσκολίες στην θεμελίωση συναισθηματικών δεσμών μεταξύ γονέα-παιδιού, (Carter et al., 2005) .

Η ποιότητα της γονεϊκής φροντίδας, το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, η ύπαρξη ιστορικού ψυχικής πάθησης στην οικογένεια, η κοινωνική κατάσταση της μητέρας την περίοδο του τοκετού, η ηλικία της μητέρας, το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της κύησης, το φύλο, οι περιγεννητικές επιπλοκές καθώς και η ποιότητα της εμβρυικής και παιδικής αύξησης είναι από τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την εμφάνιση ψυχικών διαταραχών (Fergusson et al., 2007; Hack et al., 2004; Heaman et al., 2013; Marzola et al., 2021; Mendelson et al., 2008; Räikkönen et al., 2011).

Εκτός των περιβαλλοντικών όμως, και γενετικοί παράγοντες δυνητικά μπορούν να δράσουν ως συγχυτικοί παράγοντες. Κοινά γονίδια μπορούν να επηρεάσουν τόσο την υγεία της μητέρας, ψυχική και σωματική κατά τη διάρκεια της κύησης όσο και την ενδομήτρια αύξηση, την νευροανάπτυξη και τη ψυχική υγεία του απογόνου, αυξάνοντας την πολυπλοκότητα των συσχετίσεων αυτών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΕΜΒΡΥΙΚΗ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΧΡΟΝΙΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Η αρχική σύνδεση μεταξύ της δυσμενούς ενδομήτριας ανάπτυξης και της εμφάνισης παθήσεων στην ενήλικη ζωή έγινε με τη στεφανιαία νόσο, το σακχαρώδη διαβήτη και τον κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου (D. J. Barker 1990; D. J. P. Barker 1995). Σήμερα, πλήθος μελετών σε ανθρώπους και ζώα τοποθετούν τις απαρχές χρόνιων νοσημάτων όπως της στεφανιαίας νόσος, του σακχαρώδους διαβήτη τύπου II, της οστεοπόρωσης, του καρκίνου και πλήθους νευροαναπτυξιακών και ψυχιατρικών διαταραχών στην ποιότητα του ενδομήτριου περιβάλλοντος (Barker, 2005, 2004; Barker et al., 2009; Calkins and Devaskar, 2011; Cooper et al., 1997; Lahti et al., 2010; Michels et al., 1996; Roseboom et al., 2001).

Εικόνα 5 : Εμβρυική Προέλευση Χρόνιων Νοσημάτων του Ανθρώπου

Chronic diseases associated with the Fetal Origins of Adult Disease (FOAD) hypothesis

Chronic diseases attributed to "Developmental Origins"

Diabetes Mellitus
Obesity
Dyslipidemia
Hypertension
Coronary Artery Disease
Stroke
Kidney Failure - glomerulosclerosis
Liver Failure – cholestasis, steatosis
Lung Abnormalities – BPD, reactive airway disease
Immune Dysfunction
Reduced Bone Mass
Alzheimer's Disease
Depression, Anxiety, Bipolar Disorder, Schizophrenia
Cancer

Πηγή : Calkins and Devaskar, 2011

7.1 ΕΜΒΡΥΙΚΗ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ

Οι σύγχρονες ερευνητικές προσεγγίσεις της υπόθεσης Barker για την «εμβρυική προέλευση των ασθενειών της ενήλικης ζωής» βρίσκουν εφαρμογή και στην ψυχική υγεία. Ο εγκέφαλος είναι ένας από τους κύριους στόχους του στρες και είναι το κεντρικό υπεύθυνο όργανο για την αντίδραση στο στρες, προσδιορίζοντας την προσαρμοστική ή μη προσαρμοστική απόκριση σε διάφορα οξέα ή χρόνια στρεσογόνα ερεθίσματα και προκαλώντας διορθωτικές αλλαγές στη δομή και λειτουργία του (McEwen, 2008).

Η πρόωμη έκθεση σε αντίξοες συνθήκες μπορεί να έχει μακροχρόνια επίπτωση στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο αλλάζοντας την οργάνωση, τη δομή και λειτουργία του, αναδιαμορφώνοντας την ανάπτυξή του και επαναπρογραμματίζοντας την ευπάθεια ή την αντοχή του σε νευροσυμπεριφορικές, νευροψυχολογικές ή νευροψυχιατρικές ασθένειες στην ενήλικη ζωή (Li et al., 2012).

7.1.1 Σχιζοφρένεια

Η σχιζοφρένεια είναι μια κοινή αλλά περίπλοκη ψυχική πάθηση που προκαλεί διαταραχές στις διαδικασίες της σκέψης, της αντίληψης, και των συναισθημάτων (Maynard et al., 2001). Θεωρείται μια σύνθετη νευροαναπτυξιακή διαταραχή με επίπτωση περίπου 1% στις Δυτικές κοινωνίες (Mueser and McGurk, 2004). Υπάρχουν ενδείξεις για γενετική προδιάθεση, αλλά έχει γίνει σαφές ότι περιβαλλοντικοί παράγοντες που επηρεάζουν δυσμενώς την νευροανάπτυξη παίζουν σπουδαίο ρόλο στην παθογένεια της ασθένειας (Mueser and McGurk, 2004).

Σύμφωνα με το μοντέλο των «δύο κρούσεων» ("two-hit" model), γενετικοί ή περιβαλλοντικοί παράγοντες δρουν πρώιμα και διαταράσσουν την φυσιολογική ανάπτυξη του εγκεφάλου. Αυτές οι πρώτες διαταραχές παράγουν μακροπρόθεσμη ευαλωτότητα σε ένα "δεύτερο χτύπημα" που στη συνέχεια οδηγεί στην εμφάνιση των συμπτωμάτων σχιζοφρένειας (Maynard et al., 2001).

Υπάρχουν δεδομένα πως ασθενείς που πάσχουν από σχιζοφρένεια παρουσιάζουν καθυστέρηση στις κινητικές λειτουργίες και χαμηλότερα ακαδημαϊκά επιτεύγματα πριν την εμφάνιση της ασθένειας (Jones et al., 1994). Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με ιστοπαθολογικά ευρήματα που υποδεικνύουν αλλαγές στον εγκεφαλικό φλοιό, τον παρεγκεφαλιδικό φλοιό, το λιμπικό σύστημα και το εγκεφαλικό στέλεχος, καθώς επίσης και ευρήματα εγκεφαλικής ασυμμετρίας μαρτυρούν τον αναπτυξιακό χαρακτήρα της ασθένειας (Kovelman and Scheibel, 1986).

Αρκετές μετα-αναλύσεις έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ μαιευτικών/περιγεννητικών επιπλοκών με την σχιζοφρένεια. Στις επιπλοκές αυτές περιλαμβάνονται η προεκλαμψία, η αιμορραγία, η ασυμβατότητα Rhesus, ο διαβήτης, η περιγεννητική ασφυξία και η επείγουσα καισαρική τομή, οι διαταραχές της εμβρυϊκής αύξησης, όπως το χαμηλό βάρος γέννησης και η εμβρυϊκή μακροσωμία, οι συγγενείς δυσπλασίες και η μικρή περίμετρος κεφαλής του νεογνού (Cannon et al., 2002). Μεταξύ ατόμων υψηλού κινδύνου, αυτά που τελικά εμφάνισαν ψύχωση είχαν περισσότερες μαιευτικές επιπλοκές σε σχέση με αυτά που δεν εμφάνισαν την ασθένεια (Mittal et al., 2009). Κοινός παρονομαστής όλων των παραπάνω επιπλοκών είναι η περιγεννητική υποξία (Zornberg et al., 2000) η οποία έχει συχνά εμπλακεί ως τελικός μηχανισμός μέσω του οποίου οι μαιευτικές επιπλοκές αυξάνουν το μελλοντικό κίνδυνο για εμφάνιση σχιζοφρένειας (Clarke et al., 2006).

7.1.2 Διαταραχές του συναισθήματος

Η κατάθλιψη είναι μια κοινή ασθένεια επηρεάζοντας περισσότερα από 264 εκατομμύρια άτομα. Είναι η κύρια αιτία αναπηρίας παγκοσμίως, συμβάλλοντας σημαντικά στη συνολική παγκόσμια επιβάρυνση της νόσου. Η κατάθλιψη οδηγεί συχνά στην αυτοκτονία και φαίνεται πως επηρεάζει περισσότερο τις γυναίκες (<https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/depression>) (WHO, n.d.).

Η αιτιολογία της δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητή. Στρεσογόνα συμβάντα ζωής προηγούνται συχνά της νόσου αλλά δρουν επιλεκτικά σε ευαίσθητα άτομα (Hammen, 2005). Αν και υπάρχει μια γενετική προδιάθεση, η γενετική συμβολή στην νόσο δεν είναι υψηλή (Schlotz and Phillips, 2009).

Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν πως το πρώιμο περιβάλλον δρα ως ένας σημαντικός προδιαθεσικός παράγοντας. Τα πρώτα στοιχεία προήλθαν από την μελέτη ατόμων που βίωσαν τον Ολλανδικό Λιμό (Dutch Winter Famine) κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης και εμφάνισαν αυξημένη επίπτωση διαταραχών του συναισθήματος στην ενήλικη ζωή (Brown, 2000; Brown et al., 1995). Τα δεδομένα αυτά επιβεβαιώθηκαν από μελέτες οι οποίες ανέδειξαν συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου αυτοκτονίας και διαταραχών της αύξησης στα πρώιμα στάδια της ζωής (Barker et al., 1995; Mittendorfer-Rutz et al., 2004) αλλά και μελετών που συνέδεσαν σταθερά το χαμηλότερο βάρος γέννησης με υψηλότερη συχνότητα και σοβαρότητα εμφάνισης καταθλιπτικών συμπτωμάτων σε διαφορετικά στάδια της ενήλικης ζωής (Cheung et al., 2002; Gale and Martyn, 2004; Thompson et al., 2001).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΣΚΟΠΟΣ

Δεδομένου του μεγάλου ενδιαφέροντος που υπάρχει για τη πιθανή συσχέτιση μεταξύ των εμβρυικών καταβολών του ατόμου και της μελλοντικής ψυχικής του υγείας, η παρούσα συστηματική ανασκόπηση έχει σαν πρωταρχικό σκοπό να συγκεντρώσει με συστηματικό τρόπο όλη την υπάρχουσα βιβλιογραφία σχετικά με τις διαταραχές της ενδομήτριας αύξησης και τη σύνδεσή τους με ψυχικές παθήσεις στη μετέπειτα ζωή.

Κύριος στόχος της μελέτης είναι η εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων για την ύπαρξη ή μη συσχέτισης μεταξύ των παραπάνω παραγόντων και δευτερεύον στόχος είναι ο προσδιορισμός πιθανών συγχυτικών παραγόντων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η διεξαγωγή της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης στηρίχθηκε στις κατευθυντήριες οδηγίες για τη διεξαγωγή συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων, γνωστές ως διακήρυξη PRISMA. Κατά συνέπεια, η αναζήτηση των πρωτογενών μελετών, η επιλογή τους, η εξαγωγή των δεδομένων και η σύνθεση των αποτελεσμάτων ακολουθούν τα Preferred Reporting Items For Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statements (Page et al., 2021; "PRISMA," n.d.).

Το ερευνητικό πρωτόκολλο που ακολουθήθηκε στηρίχθηκε στους εξής άξονες με σκοπό την εκπόνηση μιας έγκυρης, συστηματικής και τεκμηριωμένης μελέτης :

- 1) Ορίσθηκαν οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν κατά τον έλεγχο της βιβλιογραφίας
- 2) Έπειτα, ορίσθηκαν τα κριτήρια ένταξης - αποκλεισμού βάση των οποίων ελέγχθηκαν οι μελέτες που προέκυψαν από την έρευνα της υπάρχουσας βιβλιογραφίας.
- 3) Περιγράφηκε με ακρίβεια η στρατηγική αναζήτησης σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων χρησιμοποιώντας τις λέξεις-κλειδιά καθώς και ο τρόπος συνδυασμού τους.
- 4) Ακολούθησε αναλυτική περιγραφή του τρόπου επιλογής των μελετών που συμπεριελήφθησαν στην συστηματική ανασκόπηση σε δυο στάδια, χρησιμοποιώντας τα προκαθορισμένα κριτήρια ένταξης - αποκλεισμού που ορίστηκαν παραπάνω και στη συνέχεια σχεδιάστηκε το διάγραμμα ροής.
- 5) Τέλος, οι απαραίτητες πληροφορίες εξήχθησαν από τις πρωτογενείς μελέτες βάση του ερευνητικού ερωτήματος και συνδυάστηκαν μεταξύ τους σε πίνακες με σκοπό την ευκολότερη σύγκριση και την εξαγωγή συμπερασμάτων.

9.1 ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ

Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με αναζήτηση σε ηλεκτρονικές πηγές δεδομένων. Για την αναζήτηση της βιβλιογραφίας σε ηλεκτρονικά μέσα χρησιμοποιήθηκαν οι παρακάτω βάσεις δεδομένων: PubMed (MEDLINE), Scopus, Embase και Cochrane Collaboration. Επιπλέον, έγινε έλεγχος σε βιβλιογραφικές αναφορές άλλων μελετών και συστηματικών ανασκοπήσεων για την ανεύρεση σχετικών μελετών που δεν εντοπίστηκαν με την παραπάνω διαδικασία. Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε από 01 Μαΐου 2020 έως 31 Μαΐου 2020 .

Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας κατάλληλες λέξεις-κλειδιά οι οποίες χωρίστηκαν σε δυο μεγάλες ομάδες και συνδυάστηκαν κατάλληλα μεταξύ τους.

Ομάδα 1 : “Intrauterine growth restriction” OR IUGR OR “Large for gestational age” OR LGA OR “Small for gestational age” OR SGA OR “Fetal growth”

Ομάδα 2 : Psychiatric OR psychological OR “mentally ill” OR schizophrenia OR “bipolar disorder” OR anxiety OR depression

Οι λέξεις της πρώτης ομάδας περιέγραφαν την διαταραχή της ενδομήτριας αύξησης, ενώ οι λέξεις της δεύτερης ομάδας την ψυχιατρική διαταραχή. Οι λέξεις της κάθε ομάδας συνδυάστηκαν μεταξύ τους με το λογικό τελεστή “OR”, ενώ η σύνδεση μεταξύ των ομάδων έγινε παρεμβάλλοντας το λογικό τελεστή “AND”. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στον τίτλο, την περίληψη και το κυρίως μέρος.

Σαν περιορισμοί (“φίλτρα”) κατά την παραπάνω διαδικασία χρησιμοποιήθηκαν οι λέξεις English (Αγγλικά), Greek (Ελληνικά), Humans (Άνθρωποι), Article (Άρθρο). Η αναζήτηση δηλαδή περιορίστηκε σε πρωτότυπες μελέτες οι οποίες αφορούσαν σε ανθρώπους και η γλώσσα του άρθρου ήταν τα Αγγλικά ή τα Ελληνικά. Επιπλέον, τέθηκε χρονικός περιορισμός και συμπεριελήφθησαν μελέτες που δημοσιεύτηκαν από 01/01/2010 έως 31/12/2019, ενώ δεν υπήρξε γεωγραφικός περιορισμός.

Για την διαχείριση των μελετών που προέκυψαν με την παραπάνω διαδικασία χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα EndNote X9.

9.2 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ - ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

Μετά την απομάκρυνση των διπλοτύπων, έγινε αξιολόγηση των μελετών με βάση τα προκαθορισμένα κριτήρια ένταξης- αποκλεισμού προκειμένου να ανευρεθούν οι μελέτες που θα συμπεριληφθούν στην συστηματική ανασκόπηση. Τα κριτήρια ορίσθηκαν βάσει του ερωτήματος P. I. C. O. S. (population, interventions, comparators, outcomes, study design) και παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 4 του παραρτήματος Α.

9.3 ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

Μετά την αρχική αναζήτηση, η επιλογή των μελετών βάσει των κριτηρίων ένταξης- αποκλεισμού, πραγματοποιήθηκε σε δυο φάσεις:

Κατά τη πρώτη φάση έγινε ανάγνωση του τίτλου και της περίληψης για το σύνολο των εργασιών. Όσες εργασίες βρέθηκαν σχετικές με το θέμα επιλέχθηκαν για τη συνέχεια. Οι εργασίες οι οποίες δεν βρέθηκαν σχετικές με το θέμα ή πληρούσαν εμφανώς κάποιο από τα κριτήρια αποκλεισμού (όπως γλώσσα κειμένου, χαρακτηριστικά πληθυσμού μελέτης, είδος μελέτης) αποκλείστηκαν. Όσες εργασίες δεν ήταν σαφές από την ανάγνωση του τίτλου και της περίληψης αν ήταν σχετικές ή όχι, πέρασαν στην επόμενη φάση.

Κατά την δεύτερη φάση έγινε ανάγνωση του πλήρους κειμένου και έλεγχος σύμφωνα με τα προκαθορισμένα κριτήρια εισόδου - αποκλεισμού. Προκειμένου να συμπεριληφθούν στη συστηματική ανασκόπηση οι επιλεγμένες εργασίες θα έπρεπε να πληρούν όλα τα κριτήρια εισόδου και ταυτόχρονα κανένα από τα κριτήρια αποκλεισμού. Μελέτες για τις οποίες δεν κατέστη δυνατή η ανάκτηση του πλήρους κειμένου αποκλείστηκαν από τη συνέχεια.

Η παραπάνω διαδικασία έγινε δυο ανεξάρτητες φορές από τον ίδιο ερευνητή και τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν μεταξύ τους. Στην περίπτωση που προέκυψαν διαφορές μεταξύ των αποτελεσμάτων ζητήθηκε η γνώμη της επιβλέπουσας καθηγήτριας για την επίλυση των διαφορών.

Η παραπάνω διαδικασία της επιλογής των μελετών με τα αποτελέσματα αναλυτικά ανά στάδιο παρουσιάζεται στην ενότητα αποτελέσματα, με το διάγραμμα ροής της συστηματικής ανασκόπησης (Σχήμα 3).

9.4 ΑΝΑΣΥΡΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Η εξαγωγή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας μια φόρμα Excel η οποία είχε σχεδιαστεί για τους σκοπούς της συγκεκριμένης συστηματικής ανασκόπησης.

Για κάθε εργασία που συμπεριλήφθηκε στην ανασκόπηση επιλέχθηκαν τα παρακάτω δεδομένα:

- Γενικά χαρακτηριστικά μελέτης (όνομα του πρώτου συγγραφέα, έτος δημοσίευσης, χώρα πραγματοποίησης της μελέτης)
- Μεθοδολογικά χαρακτηριστικά της μελέτης (τύπος μελέτης, το μέγεθος του δείγματος)
- Χαρακτηριστικά συμμετεχόντων (ηλικία, η διαταραχή της ενδομήτριας αύξησης την οποία παρουσίαζε ο πληθυσμός της μελέτης και ο τρόπος προσδιορισμού της)
- Ψυχιατρική έκβαση (ψυχιατρική πάθηση και τρόπος εκτίμησής της)
- Κύρια ευρήματα της μελέτης

- Οι πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες που σημειώθηκαν στην μελέτη (όπου αυτά ήταν διαθέσιμα)
- Άλλα σημαντικά ευρήματα (αφορούσαν δεδομένα σχετικά με την ηλικία κύησης όπου αυτά ήταν διαθέσιμα)

Στη συνέχεια έγινε ομαδοποίηση των αποτελεσμάτων σε ξεχωριστούς πίνακες ανάλογα με την ψυχιατρική έκβαση που εκτιμήθηκε, προκειμένου να διευκολυνθεί η μελέτη των αποτελεσμάτων και η εξαγωγή των συμπερασμάτων .

9.5 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

Για τις μελέτες που επιλέχθηκαν να συμπεριληφθούν στην συστηματική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε έλεγχος της ποιότητάς τους χρησιμοποιώντας το εργαλείο ποιοτικής αξιολόγησης για ποσοτικές μελέτες της EPHPP (Effective Public Health Practice Project) (“Quality Assessment Tool for Quantitative Studies,” 2004; Thomas et al., 2004). Οι μελέτες αξιολογήθηκαν ως προς τον τρόπο επιλογής των συμμετεχόντων, το σχεδιασμό της μελέτης, την τυφλοποίηση/τυχαιοποίηση, τον τρόπο συλλογής δεδομένων, την ύπαρξη συγχυτικών παραγόντων και τον τρόπο χειρισμού των ελλειπουσών τιμών.

Πρότυπο της φόρμας που χρησιμοποιήθηκε βρίσκεται στο Παράρτημα Β, ενώ τα αποτελέσματα της ποιοτικής αξιολόγησης βρίσκονται στον Πίνακα 5 του Παραρτήματος Α .

9.6 ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Οι απαιτούμενες πληροφορίες αποσπάστηκαν από τις πρωτογενείς μελέτες βάσει του πρωτογενούς ερωτήματος και των προεπιλεγμένων κριτηρίων. Την εξαγωγή των δεδομένων ακολούθησε η ποιοτική και συστηματική σύνθεσή τους προκειμένου να προκύψουν οι πίνακες της παρούσας μελέτης. Στους πίνακες της συστηματικής ανασκόπησης παρουσιάζονται συγκεντρωτικά και συνδυαστικά τα αποτελέσματα όλων των μελετών που συμπεριελήφθησαν σε αυτήν.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ

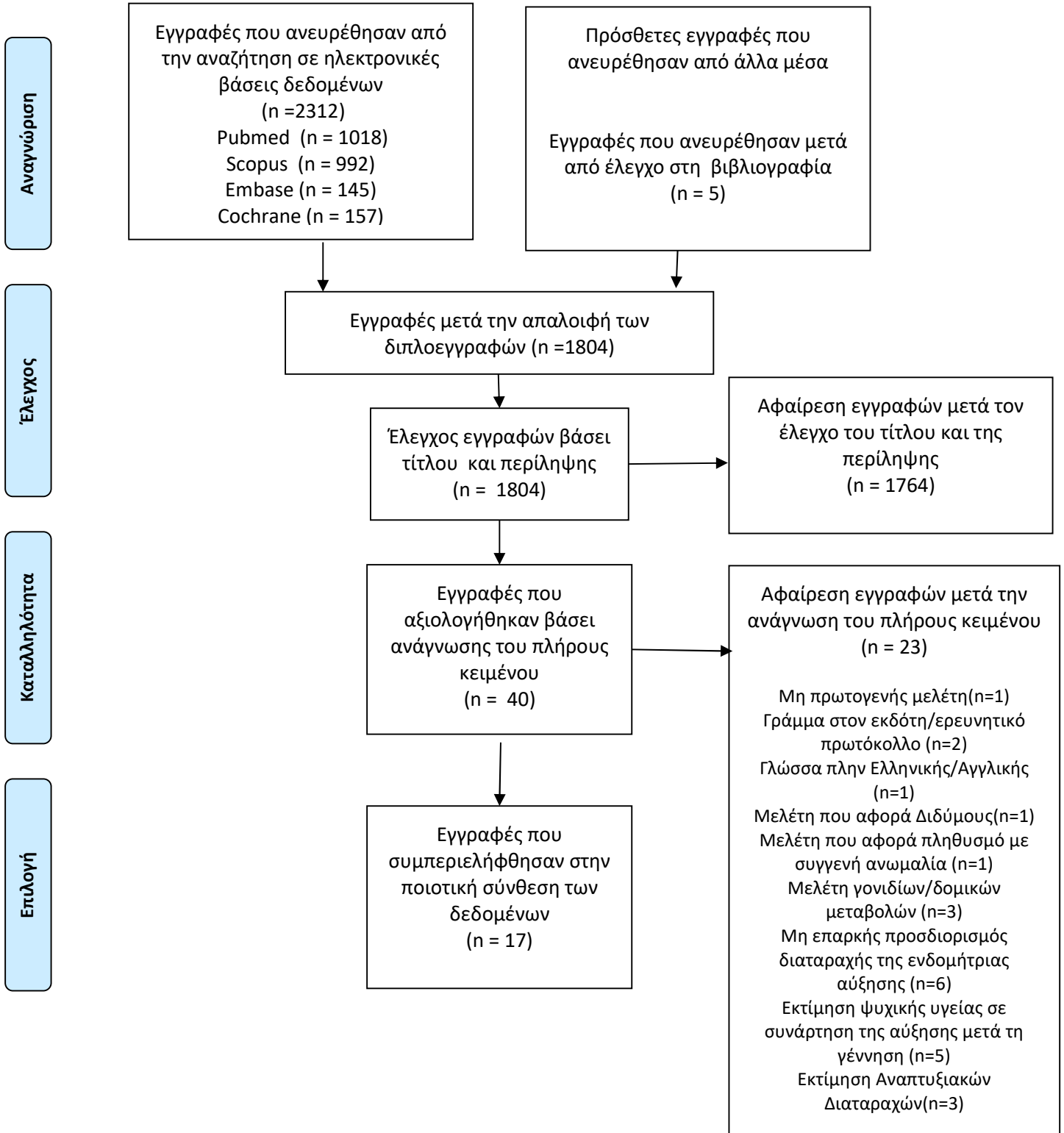
Η ηλεκτρονική αναζήτηση της βιβλιογραφίας σε βάσεις δεδομένων οδήγησε σε δύο χιλιάδες τριακόσια δώδεκα ($n= 2312$) αποτελέσματα. Από τον έλεγχο της βιβλιογραφίας άλλων συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων προέκυψαν άλλες πέντε ($n= 5$) μελέτες. Συνολικά δηλαδή ανευρέθησαν δυο χιλιάδες τριακόσιες δεκαεπτά ($n= 2317$) μελέτες.

Μετά την αφαίρεση των διπλοεγγραφών ($n= 513$) παρέμειναν χίλιες οχτακόσιες τέσσερις ($n= 1804$) μελέτες για έλεγχο του τίτλου και της περίληψης. Από αυτές οι χίλιες επτακόσιες εξήντα τέσσερις ($n= 1764$) δεν βρέθηκαν σχετικές και αποκλείστηκαν από τη συνέχεια, ενώ σαράντα ($n= 40$) πέρασαν στην επόμενη φάση για έλεγχο του πλήρους κειμένου. Από αυτές, οι δεκαεπτά ($n= 17$) βρέθηκαν να πληρούν τα κριτήρια ένταξης και συμπεριελήφθησαν τελικά στην συστηματική ανασκόπηση, ενώ οι υπόλοιπες ($n=23$) απορρίφθηκαν. Τα αποτελέσματα αναλυτικά ανά βήμα παρουσιάζονται στο διάγραμμα ροής στο Σχήμα 3.

Σχήμα 3 : Διάγραμμα ροής



PRISMA 2009 Διάγραμμα Ροής



10.1 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΜΕΛΕΤΩΝ

Τα βασικά χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριελήφθησαν στην παρούσα εργασία παρουσιάζονται συνοπτικά στους πίνακες συστηματικής ανασκόπησης στο Παράρτημα Α (Πίνακες 6-12).

Από τις δεκαεπτά μελέτες που επιλέχθηκαν, όσον αφορά το σχεδιασμό, οι δεκαπέντε είναι μελέτες κοόρτης (cohort study) και οι δυο μελέτες ασθενών μαρτύρων (case control study). Αναφορικά με τη χώρα διεξαγωγής τους πέντε εξ αυτών πραγματοποιήθηκαν στον Καναδά και οι υπόλοιπες δώδεκα στην Ευρώπη. Έξι πραγματοποιήθηκαν στην Νορβηγία, τρεις στην Φιλανδία, δυο στην Σουηδία και μία στη Δανία. Χρονικά όλες τοποθετούνται από το 2010 και έπειτα.

Δύο από τις δεκαεπτά μελετούν την επίδραση της σχιζοφρένειας, μία τις διαταραχές πρόσληψης τροφής, δύο τα καταθλιπτικά συμπτώματα, μία την γενικευμένη αγχώδη διαταραχή, μία τον κίνδυνο αυτοκτονίας και οι υπόλοιπες δέκα μελετούν την ψυχική υγεία συνολικά και τα προβλήματα εσωτερίκευσης-εξωτερίκευσης.

Αναφορικά με την διαταραχή της ενδομήτριας αύξησης δύο κύριοι τρόποι χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή της. Δώδεκα μελέτες καθόρισαν σαν διαταραχή της ενδομήτριας αύξησης τη γέννηση νεογνού μικρού για την ηλικία κύησης (SGA) με βάρος γέννησης μικρότερο από τη 10^η ΕΘ για την ηλικία και το φύλο του παιδιού. Δυο εξ αυτών μελέτησαν ταυτόχρονα και τη γέννηση παιδιού μεγάλου για την ηλικία κύησης (LGA) το οποίο όρισαν σαν βάρος γέννησης μεγαλύτερο από τη 90^η ΕΘ για την ηλικία, το φύλο και την φυλή του παιδιού. Τέσσερις μελέτες όρισαν σαν διαταραχή της ενδομήτριας αύξησης το βάρος γέννησης που απέχει δύο σταθερές αποκλίσεις από το μέσο όρο για την ηλικία κύησης και το φύλο και μια μόνο όρισε σαν διαταραχή της ενδομήτριας αύξησης το βάρος γέννησης μικρότερο από 1500 γραμμάρια. Τέλος, επτά μελέτες έλεγξαν την ταυτόχρονη επίδραση της προωρότητας στην ψυχική υγεία.

10.2 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΜΕΛΕΤΩΝ

Η αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών έγινε με την Αγγλική έκδοση του εργαλείου ποιοτικής αξιολόγησης για ποσοτικές μελέτες της EPHPP (Effective Public Health Practice Project). Καθώς η πλειοψηφία των μελετών ήταν μελέτες κοόρτης, βαθμολογήθηκαν ως μέτριες ως προς το σχεδιασμό ενώ η πλειοψηφία (15/17) βαθμολογήθηκαν ως ισχυρές ως προς τον τρόπο συλλογής των δεδομένων και μέτριες ως προς την τυφλότητα. Οι εννέα από τις δεκαεπτά στάθμισαν τα αποτελέσματά τους για τους σημαντικότερους συγχυτικούς παράγοντες. Ως προς τη συνολική βαθμολογία μόνο μια μελέτη βαθμολογήθηκε ως αδύναμη,

ενώ όλες οι υπόλοιπες ως μέτριες-ισχυρές. Τα αποτελέσματα της ποιοτικής αξιολόγησης των μελετών παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 5 του παραρτήματος Α.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ-ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

11.1 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑΣ ΑΥΞΗΣΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗ ΥΓΕΙΑ

Κατά την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ανευρέθησαν επτά εργασίες (Kierulf Strømme et al. 2014; Lærum et al. 2017; M. Lahti et al. 2015; van Lieshout et al. 2015; Lund et al. 2011; Nosarti et al. 2012, Indredavik et al. 2010) που μελετούν την συσχέτιση μεταξύ της ενδομήτριας αύξησης και της ψυχικής υγείας κατά την παιδική, εφηβική ηλικία και την ενήλικο ζωή (Πίνακας 6).

Πρόκειται για προοπτικές μελέτες κοόρτης. Τέσσερις εξ αυτών πραγματοποιήθηκαν στην Νορβηγία, μια στον Καναδά, μία στη Σουηδία και μια στην Φινλανδία.

Η μελέτη Kierulf Strømme et al. 2014 πραγματοποιήθηκε στην Νορβηγία και χρησιμοποίησε για την επιλογή του δείγματος άτομα που βρίσκονταν στην 10^η τάξη κατά τη σχολική χρονιά 2000-2001 (Oslo Health Study). Ως ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση προσδιορίσθηκε η γέννηση μικρού για την ηλικία κύησης νεογνού (SGA : Small for Gestational-μικρό για την ηλικία κύησης), με βάρος γέννησης μικρότερο από τη 10^η ΕΘ για την ηλικία κύησης. Σε περαιτέρω ανάλυση, η ομάδα μελέτης χωρίστηκε σε βάρος γέννησης μικρότερο από την 2,5^η ΕΘ, 5^η ΕΘ (2,5-5^η ΕΘ) και 10^η ΕΘ (5-10^η ΕΘ) για την ηλικία κύησης. Τα περιγεννητικά δεδομένα συλλέχθηκαν από Εθνικά Μητρώα Καταγραφής (Medical Birth Registry of Norway). Ως ομάδα ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν άτομα με βάρος γέννησης κανονικό για την ηλικία κύησης (AGA: Appropriate for Gestational Age -κανονικό για την ηλικία κύησης). Για την εκτίμηση της ψυχικής υγείας συμπληρώθηκαν ερωτηματολόγια από τους συμμετέχοντες (Hopkins Symptoms Checklist-10, Strength and Difficulties Questionnaire -SDQ) σε ηλικία 15-16 και 18-19 ετών. Μελετήθηκαν συνολικά 2131 έφηβοι. Παράλληλα θεωρήθηκαν πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες και μελετήθηκαν δεδομένα σχετικά με την προωρότητα, τη δομή της οικογένειας, την πιθανή μετανάστευση της οικογένειας και το μορφωτικό επίπεδο της μητέρας.

Οι μελέτες των Indredavik et al. 2010, Lærum et al. 2017 και Lund et al. 2011 αποτελούν τμήμα μεγάλης προοπτικής μελέτης κοόρτης. Πραγματοποιήθηκαν στη Νορβηγία και χρησιμοποίησαν για την επιλογή του δείγματος άτομα που γεννήθηκαν ή νοσηλεύτηκαν στο πανεπιστημιακό νοσοκομείο του Trondheim καθώς και από γειτονικές περιοχές. Ως ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης προσδιορίσθηκε η γέννηση πρόωρων πολύ χαμηλού

βάρους νεογνών (βάρος γέννησης <1500 γραμμάρια) και νεογνών τελειόμηνων μικρών για την ηλικία κύησης (SGA < 10^η Εκατοστιαία Θέση για την ηλικία κύησης) . Ως ομάδα ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν άτομα που γεννήθηκαν τελειόμηνα με βάρος γέννησης >10^η ΕΘ. Για την εκτίμηση της ψυχικής υγείας πραγματοποιήθηκαν ημιδομημένες συνέντευξεις από επαγγελματίες υγείας χρησιμοποιώντας κάθε φορά κατάλληλα διαγνωστικά εργαλεία σύμφωνα με το DSM-IV. Οι Indredavik et al. 2010 εκτίμησαν συνολικά 65 πρόωρα VLBW (Very Low Birth Weight -πολύ χαμηλού βάρους γέννησης) , 59 SGA, και 81 NBW (Normal Birth Weight -κανονικό βάρος γέννησης), οι Lærum et al. 2017 44 πρόωρα VLBW, 64 τελειόμηνα SGA και 81 άτομα με φυσιολογικό βάρος γέννησης, ενώ οι Lund et al. 2011 44 πρόωρα VLBW, 55 τελειόμηνα SGA και 75 άτομα με φυσιολογικό βάρος γέννησης, οι οποίοι χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου. Οι εκτιμήσεις των Indredavik et al. 2010 πραγματοποιήθηκαν κατά την εφηβική ηλικία ενώ των Lærum et al. 2017 και Lund et al. 2011 κατά την ενήλικη ζωή. Κατά την μελέτη των Lærum et al. 2017 θεωρήθηκαν πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες δεδομένα σχετικά με το φύλο, την ηλικία της μητέρας κατά τη γέννηση, τις καπνιστικές της συνήθειες κατά τη διάρκεια της κύησης, το κοινωνικοοικονομικό προφίλ της οικογένειας, το δείκτη νοημοσύνης στην ηλικία των 19 ετών και την επίδοση των γονέων στη κλίμακα GSI (global severity index από τη symptom Checklist -90-revised-ερωτηματολόγιο αυτοαξιολόγησης ψυχικών συμπτωμάτων και στρες). Οι Lund et al. 2011 μελέτησαν ως πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες την ηλικία, το φύλο και το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, ενώ οι Indredavik et al. 2010 το κοινωνικοοικονομικό προφίλ της οικογένειας, την ύπαρξη ψυχικών προβλημάτων της μητέρας και το φύλο.

Η μελέτη M. Lahti et al. 2015 αποτελεί τμήμα μεγάλης προοπτικής μελέτης κοόρτης (Helsinki Birth Cohort Study) η οποία πραγματοποιήθηκε στην Φιλανδία. Ως διαταραχή της ενδομήτριας αύξησης ορίστηκε για τα SGA η γέννηση παιδιού με βάρος γέννησης μικρότερο κατά δυο σταθερές αποκλίσεις από το μέσο βάρος για το φύλο και την ηλικία κύησης και για τα LGA (Large for Gestational Age - μεγάλο για την ηλικία κύησης) η απόκλιση δυο σταθερών αποκλίσεων πάνω από το μέσο βάρος για το φύλο και την ηλικία κύησης. Μελετήθηκε ταυτόχρονα η επίδραση της προωρότητας στην ψυχική υγεία κατά την ενήλικη ζωή. Τα περιγεννητικά δεδομένα συλλέχθηκαν από τα αρχεία των νοσοκομείων, ενώ τα δεδομένα σχετικά με τις διαγνώσεις ψυχιατρικών παθήσεων από μεγάλες εθνικές βάσεις δεδομένων. Μελετήθηκαν συνολικά τα δεδομένα 12597 συμμετεχόντων στη μελέτη Helsinki Birth Cohort Study, 287 SGA και 301 LGA νεογνών. Ως προς την ηλικία κύησης μελετήθηκαν τα δεδομένα 664 όψιμα πρόωρων και 1221 παρατασιακών νεογνών. Ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες ορίστηκαν το φύλο, η χρονολογία γέννησης, το κοινωνικοοικονομικό προφίλ και το οικογενειακό προφίλ της μητέρας κατά την παιδική ηλικία.

Η μελέτη Nosarti et al. 2012 πραγματοποιήθηκε στη Σουηδία και χρησιμοποίησε μεγάλες εθνικές βάσεις δεδομένων για την εξαγωγή των δεδομένων (Swedish Medical Birth Register, Swedish National Hospital Discharge Register, Swedish Multi-Generation Register). Ως διαταραχή της ενδομήτριας αύξησης ορίστηκε για τα SGA το βάρος γέννησης μικρότερο από δυο σταθερές αποκλίσεις από τον μέσο όρο για την ηλικία κύησης και για τα LGA το βάρος γέννησης μεγαλύτερο από δυο σταθερές αποκλίσεις από τον μέσο όρο για την ηλικία κύησης. Συνολικά, μελετήθηκαν τα δεδομένα 1.301.522 ατόμων (43.334 άτομα SGA, 1.219.783 άτομα AGA, 29.579 άτομα LGA, 8826 με ελλιπή στοιχεία). Ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες ορίστηκαν το φύλο, η ηλικία της μητέρας κατά τον τοκετό, το μορφωτικό επίπεδο της μητέρας, ο αριθμός των αδερφών και το ιστορικό ψυχιατρικής πάθησης της μητέρας.

Η μελέτη van Lieshout et al. 2015 είναι τμήμα μεγάλης προοπτικής μελέτης κοόρτης που πραγματοποιήθηκε στον Καναδά. Ως διαταραχή της ενδομήτριας αύξησης προσδιορίστηκε η γέννηση νεογνού με βάρος γέννησης μικρότερο από 1000 γραμμάρια (ELBW :Extremely Low Birth Weight -εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης). Σε περαιτέρω έλεγχο, προσδιορίστηκαν ως μικρά για την ηλικία κύησης (SGA) τα νεογνά για τα οποία το βάρος γέννησης βρισκονταν κάτω τη 10^η ΕΘ για την ηλικία κύησης. Τα δεδομένα της ομάδας μελέτης συγκρίθηκαν με τα δεδομένα ατόμων με βάρος γέννησης μεγαλύτερο από 2500 γραμμάρια, οι οποίοι αποτέλεσαν και την ομάδα ελέγχου. Για την εκτίμηση της ψυχικής υγείας χρησιμοποιήθηκε δομημένη συνέντευξη (MINI και MINI -Plus) από επαγγελματίες υγείας, η οποία ήταν σύμφωνη με τα διαγνωστικά κριτήρια του DSM-IV και του ICD-10 για τη διάγνωση των ψυχιατρικών παθήσεων. Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε σε δυο φάσεις- μια για τις διαγνώσεις κατά τη στιγμή της εξέτασης και μια για το χρόνιο κίνδυνο εμφάνισης ψυχιατρικών παθήσεων. Συμμετείχαν συνολικά 84 ELBW (26 SGA -58 AGA) και 90 NBW. Ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες ορίστηκαν η ηλικία, το φύλο, το κοινωνικοοικονομικό προφίλ της οικογένειας, η ύπαρξη χρόνιων προβλημάτων υγείας και η ύπαρξη νευροαισθητηριακών προβλημάτων κατά την παιδική ηλικία.

11.1.1 Διαταραχές της Ενδομήτριας Αύξησης και Ψυχική Υγεία-Ύπαρξη συσχέτισης

Η μελέτη Kierulf Strømme et al. 2014 δεν παρατήρησε διαφορά στην επίπτωση του ψυχικού στρες (mental distress) μεταξύ SGA ομάδας και ομάδας ελέγχου. Ακόμη κατά τον έλεγχο που διενεργήθηκε μεταξύ των φύλων δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην επίπτωση των ψυχιατρικών προβλημάτων μεταξύ των φύλων και τη γέννηση SGA-AGA.

Η μελέτη Indredavik et al. 2010 παρατήρησε αυξημένη συχνότητα ψυχιατρικών παθήσεων κατά την εφηβεία στα πρόωρα VLBW (mean=28 SE(6) vs mean= 5 SE(2) για τα NBW,p

<0.001) νεογνά σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και μάλιστα με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Αντίθετα τα δεδομένα σχετικά με τελειόμηνα SGA δεν εμφάνισαν στατιστική σημαντικότητα.

Η μελέτη Lærum et al. 2017 παρατήρησε αυξημένη συχνότητα ψυχιατρικών παθήσεων στα πρόωρα VLBW (n=16.36% ,p =0.003) και τελειόμηνα SGA (n=24.38% ,p =0.019) νεογνά σε σχέση με την ομάδα ελέγχου στην ηλικία των 26 ετών. Παρατηρήθηκε ακόμη στατιστικά σημαντική αυξημένη επίπτωση διαταραχών του συναισθήματος (n=8,18% για την ομάδα VLBW και n=9.14% για την SGA ομάδα) και σωματοποιητικών διαταραχών (n=4,9% για την VLBW και n=6.9% για την SGA ομάδα) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Οι Lund et al. 2011 ανέδειξαν συσχέτιση μεταξύ της γέννησης παιδιών με χαμηλό βάρος γέννησης και της εμφάνισης ψυχιατρικών διαταραχών κατά τη νεαρή ενήλικη ζωή. Η συσχέτιση ίσχυε τόσο στην περίπτωση των πρόωρων VLBW (OR 5.6; 95%CI 1.9-15.9), όσο και των SGA νεογνών (OR 3.9; 95% CI 1.4-11.0), σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Και στις δυο ομάδες τα αποτελέσματα εμφάνισαν στατιστική σημαντικότητα.

Η μελέτη M. Lahti et al. 2015 παρατήρησε συσχέτιση μεταξύ της SGA ομάδας και του κινδύνου για την εκδήλωση σοβαρής ψυχιατρικής διαταραχής και κατάχρησης ουσιών κατά την ενήλικη ζωή. Συγκεκριμένα, άτομα που είχαν γεννηθεί SGA εμφάνισαν 1,4 φορές αυξημένο κίνδυνο για την εκδήλωση σοβαρής ψυχιατρικής πάθησης στην ενήλικη ζωή και 1,7 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για κατάχρηση ουσιών με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Αντίθετα, η γέννηση LGA νεογνού δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την εκδήλωση σοβαρής ψυχιατρικής διαταραχής κατά την ενήλικη ζωή.

Οι Nosarti et al. 2012 παρατήρησαν συσχέτιση μεταξύ γέννησης SGA νεογνού και εξάρτησης από το αλκοόλ, καθώς και κατάχρησης ουσιών κατά την νεαρή ενήλικη ζωή. Οι υπόλοιπες συσχετίσεις μεταξύ των διαταραχών της ενδομήτριας αύξησης και της εμφάνισης ψυχιατρικών παθήσεων δεν εμφάνισαν στατιστική σημαντικότητα.

Οι van Lieshout et al. 2015 ανέδειξαν συσχέτιση μεταξύ της γέννησης νεογνού με χαμηλό βάρος γέννησης και της εμφάνισης ψυχιατρικών διαταραχών στην ενήλικη ζωή (29-36). Συγκεκριμένα, οι συμμετέχοντες στην ομάδα γκρουπ ELBW εμφάνιζαν κατά τη στιγμή της συνέντευξης αυξημένη επίπτωση ψυχιατρικών παθήσεων μη σχετιζόμενων με εξαρτησιογόνες ουσίες (OR =2.30 95 % CI 1.01-5.24) με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα (p <0.05) και μικρότερη πιθανότητα να εμφανίσουν εξάρτηση από το αλκοόλ ή άλλες εξαρτησιογόνες ουσίες (OR=0.41 95% CI 0.16-1.04) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, χωρίς όμως στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Σε περαιτέρω έλεγχο που πραγματοποιήθηκε στην ELBW ομάδα, η υψηλότερη επίπτωση ψυχιατρικών παθήσεων μη

σχετιζόμενων με εξαρτησιογόνες ουσίες (OR 3.83 95 % CI 1.21-9.46) και η χαμηλότερη επίπτωση της εξάρτησης από το αλκοόλ και άλλων ουσιών (OR =0.13 95 % CI 1.02-1.04) επιβεβαιώθηκε στην ELBW-SGA ομάδα και μάλιστα με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα και στις δυο περιπτώσεις.

Σχετικά με τον δια βίου κίνδυνο ανάπτυξης ψυχιατρικών παθήσεων, η ομάδα ELBW νεογνών (OR =0.37 95 % CI 0.18-0.79) καθώς και η ομάδα ELBW-SGA νεογνών (OR =0.29 95 % CI 0.09-0.89) εμφάνισε στατιστικά σημαντικά μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης διαταραχών σχετικών με την κατάχρηση ουσιών ή άλλων εξαρτησιογόνων ουσιών.

11.1.2 Διαταραχές της Ενδομήτριας Αύξησης και Ψυχική Υγεία -Υπαρξη συγχυτικών παραγόντων - Ελεγχος Σχετικά με την Ηλικία Κύησης

Στην έρευνα των Kierulf Strømme et al. 2014 η μελέτη των συγχυτικών παραγόντων αφορούσε μόνο την πιθανή επίπτωση τους στα ακαδημαϊκά επιτεύγματα και όχι στην ψυχική υγεία.

Από τους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες που μελέτησαν οι Indredavik et al. 2010 κανένας δεν βρέθηκε να αποτελεί συγχυτικό παράγοντα στη μελέτη της επίπτωσης των ψυχιατρικών διαγνώσεων κατά την εφηβική ηλικία.

Από τους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες που μελέτησαν οι Lærum et al. 2017 μόνο η επίδραση του δείκτη νοημοσύνης στην επίπτωση οποιασδήποτε ψυχιατρικής πάθησης για την ομάδα VLBW βρέθηκε να επηρεάζει τα αποτελέσματα.

Οι Lund et al. 2011 μελέτησαν ως πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες την ηλικία, το φύλο και το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο της οικογένειας. Από τη στατιστική ανάλυση προέκυψε πως το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο της οικογένειας αποτελεί συγχυτικό παράγοντα ,ενώ η ηλικία και το φύλο δεν επηρεάζουν την επίπτωση των ψυχικών παθήσεων στη νεαρή ενήλικη ζωή στις ομάδες που μελετήθηκαν.

Από τη στατιστική ανάλυση των M. Lahti et al. 2015 προέκυψε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της γέννησης LGA νεογνού και του φύλου στην εκτίμηση του κινδύνου για την εκδήλωση ψυχικών διαταραχών κατά την ενήλικη ζωή, με τις LGA γυναίκες να εμφανίζουν 2,4 φορές αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ψυχιατρικών διαταραχών στην ενήλικη ζωή (p =0.02). Όλες οι άλλες σχέσεις δεν εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα.

Σε περαιτέρω έλεγχο που πραγματοποίησαν οι Lahti et al. 2015 σχετικά με την ηλικία κύησης, η γέννηση όψιμα πρόωρου νεογνού δεν συνδέθηκε στατιστικά σημαντικά με τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής ψυχιατρικής διαταραχής κατά την ενήλικη ζωή στον γενικό πληθυσμό και στις γυναίκες, ενώ στους άνδρες συνδέθηκε με στατιστικά σημαντικά αυξημένο

κίνδυνο αυτοκτονίας. Η γέννηση παρατασιακού νεογνού εμφάνισε 1.2-,1.3- και 1.4- φορές αυξημένο κίνδυνο για οποιαδήποτε ψυχιατρική διαταραχή, κατάχρηση ουσιών και αγχώδεις εκδηλώσεις αντίστοιχα. Σε περαιτέρω έλεγχο μεταξύ των φύλων οι άνδρες που γεννήθηκαν ως παρατασιακά νεογνά εμφάνισαν 1.2- , 1.3- και 1.6- φορές αυξημένο κίνδυνο για την εκδήλωση σοβαρής ψυχιατρικής διαταραχής, κατάχρησης ουσιών και αγχωδών εκδηλώσεων αντίστοιχα. Ο έλεγχος που αφορούσε το θήλυ φύλο δεν είχε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 13 του Παραρτήματος Γ.

Κανένας από τους παράγοντες που μελετήθηκαν από τους Nosarti et al. 2012 δεν φαίνεται να αποτελεί συγχυτικό παράγοντα.

Στον έλεγχο που πραγματοποιήσαν σχετικά με την ηλικία κύησης, η προωρότητα συνδέθηκε στατιστικά σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας για ψυχιατρικές παθήσεις κατά τη νεαρή ενήλικη ζωή. Συγκεκριμένα, σε σύγκριση με όσους είχαν γεννηθεί τελειόμηνοι (37 - 41 εβδομάδα κύησης), οι γεννημένοι πρόωρα στις 32-36 εβδομάδες κύησης ήταν 1.6 (95% CI,1.1-2.3) φορές πιο πιθανό να εμφανίσουν μη συναισθηματική ψύχωση, 1.3 (95% CI,1.1-1.7) φορές πιο πιθανό να εμφανίσουν καταθλιπτική διαταραχή, 2.7 (95% CI,1.6-4.5) φορές πιο πιθανό να εμφανίσουν διπολική διαταραχή, 1.2 (95% CI,1.0-1.4) φορές πιο πιθανό να εμφανίσουν εξάρτηση από ουσιές και 1.3 (95% CI,1.1-1.5) φορές πιο πιθανό να εμφανίσουν εξάρτηση από το αλκοόλ. Οι γεννημένοι εξαιρετικά πρόωρα με ηλικία κύησης μικρότερη των 32 εβδομάδων ήταν 2.5 (95% CI,1.0-6.0) φορές πιο πιθανό να εμφανίσουν μη συναισθηματική ψύχωση, 2.9 (95% CI,1.8-4.6) φορές πιο πιθανό να εμφανίσουν καταθλιπτική διαταραχή, 7.4 (95% CI, 2.7-20.6) φορές πιο πιθανό να εμφανίσουν διπολική διαταραχή και 3.5 (95% CI,1.3-9.6) φορές πιο πιθανό να εμφανίζουν διαταραχές πρόσληψης τροφής. Τα δεδομένα σχετικά με τα παρατασιακά νεογνά δεν εμφανίζουν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Αναλυτικά τα δεδομένα παρουσιάζονται στον Πίνακα 14 του Παραρτήματος Γ.

Δεδομένου ότι στον παραπάνω έλεγχο έχουν ληφθεί υπόψιν παράγοντες οι οποίοι έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση ψυχιατρικών παθήσεων όπως η μη φυσιολογική εμβρυϊκή αύξηση, το Apgar Score, κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες και το ιστορικό ψυχιατρικών παθήσεων της μητέρας, η πρόωρη γέννηση φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ένα φάσμα ψυχιατρικών διαταραχών.

Οι van Lieshout et al. 2015 μελέτησαν ως πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες την ηλικία, το φύλο, το κοινωνικοοικονομικό προφίλ της οικογένειας, την ύπαρξη χρόνιων προβλημάτων υγείας και την ύπαρξη νευροαισθητηριακών προβλημάτων κατά την παιδική ηλικία. Η μόνη σχέση που επηρεάστηκε από τον έλεγχο για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες ήταν η

μελέτη εξαρτήσεων στην ELBW ομάδα. Περαιτέρω δεδομένα σχετικά με τη μελέτη των συγχυτικών παραγόντων δεν παρουσιάζονται στη μελέτη.

11.2 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑΣ ΑΥΞΗΣΗΣ ΚΑΙ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ

Κατά την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ανευρέθησαν δύο εργασίες που μελετούν την επίδραση των διαταραχών της ενδομήτριας αύξησης στη σχιζοφρένεια (Πίνακας 7).

Ως προς το σχεδιασμό τους, η μια αφορά μελέτη κοόρτης (Moilanen et al., 2010) και η άλλη μελέτη ασθενών-μαρτύρων (Nielsen et al., 2013), οι οποίες πραγματοποιήθηκαν σε μεγάλες Ευρωπαϊκές χώρες.

Η μελέτη κοόρτης πραγματοποιήθηκε στην Φινλανδία και χρησιμοποίησε εθνικά μητρώα καταγραφής για την εξαγωγή των δεδομένων (Northern Finland 1966 Birth Cohort, Finnish Hospital Discharge Register). Τα περιγεννητικά δεδομένα ελήφθησαν από εθνική μελέτη κοόρτης όσων νεογνών γεννήθηκαν ζωντανά το 1966 (Rantakallio, 1969) και το Φινλανδικό Μητρώο για την καταγραφή των νοσηλειών για την ανεύρεση των περιπτώσεων σχιζοφρένειας. Τα κριτήρια για την διάγνωση της σχιζοφρένειας ήταν σύμφωνα με το DSM-III-R και επιβεβαιώθηκαν με συνέντευξη. Για τον προσδιορισμό της ενδομήτριας αύξησης χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα σχετικά με το βάρος γέννησης, το μήκος γέννησης, το δείκτη μάζας σώματος και την ηλικία κύησης. Μελετήθηκε η συσχέτιση σχιζοφρένειας τόσο με την γέννηση SGA όσο και LGA νεογνού. Αναλύθηκαν τα δεδομένα 10.934 συμμετεχόντων και 111 ατόμων που διεγνώσθησαν με σχιζοφρένεια έως την ηλικία των 35 ετών. Παράλληλα θεωρήθηκαν πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες το φύλο και η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού ψύχωσης (ιστορικό ψύχωσης των γονέων).

Η μελέτη ασθενών-μαρτύρων πραγματοποιήθηκε στην Δανία και χρησιμοποίησε τρία μεγάλα εθνικά μητρώα για την εξαγωγή των δεδομένων (Danish National Medical Birth Register, Danish Psychiatric Central Register, Danish Civil Registration Register). Χρησιμοποιήθηκαν δυο μοντέλα ασθενών-μαρτύρων, το ένα εκ των οποίων μεταξύ αδερφών για να εξακριβώσουν αν η σχέση μεταξύ διαταραχών της ενδομήτριας αύξησης και σχιζοφρένειας επηρεάζεται από γενετικούς παράγοντες. Μελετήθηκαν συνολικά 4650 περιπτώσεις σχιζοφρένειας. Για τον ορισμό των περιπτώσεων σχιζοφρένειας χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια του ICD-8 (International Classification of Diseases, 8th Revision) για την μελέτη περιπτώσεων έως το 1993, ενώ από το 1994 και έπειτα χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια του ICD-10 (International Classification of Diseases, 10th

Revision). Παράλληλα θεωρήθηκαν ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες η σειρά γέννησης, η ύπαρξη ιστορικού ψυχιατρικής πάθησης της μητέρας και η ύπαρξη αδερφών με ιστορικό διαταραχών της ενδομήτριας αύξησης-SGA.

11.2.1 Διαταραχές της Ενδομήτριας Αύξησης και Σχιζοφρένεια-Ύπαρξη Συσχέτισης

Και οι δυο μελέτες βρήκαν συσχέτιση μεταξύ των διαταραχών της ενδομήτριας αύξησης και της σχιζοφρένειας.

Οι Moilanen et al. 2010 παρατήρησαν ότι η γέννηση νεογνού SGA (2.2 OR; 95% 0.8-6.1) αλλά και LGA (2.1 OR; 95% 0.9-5.0) αυξάνει τον κίνδυνο για εκδήλωση σχιζοφρένειας στην ενήλικη ζωή, αν και τα αποτελέσματα δεν εμφάνισαν στατιστική σημαντικότητα.

Παρ όλα αυτά, τα ακραία σωματικά χαρακτηριστικά κατά τη γέννηση φαίνεται να συσχετίζονται με την εμφάνιση σχιζοφρένειας κατά την ενήλικη ζωή καθώς οι ερευνητές παρατήρησαν ότι τα νεογνά με χαμηλό (OR 2.5 ; 95% CI 1.2-5.1) αλλά και υψηλό βάρος γέννησης (OR 2.4; 95% CI 1.1-4.9) έχουν σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο για την εμφάνιση της πάθησης. Παρόμοια ήταν τα δεδομένα σχετικά με το μήκος γέννησης, με το κοντό (OR 2.6 ;95% 1.1-5.9) αλλά και το υψηλό ανάστημα (OR 1.8 ;95% 1.0-3.5) να αυξάνουν τον κίνδυνο για σχιζοφρένεια στην ενήλικη ζωή.

Οι Nielsen et al. 2013 παρατήρησαν συσχέτιση μεταξύ της γέννησης νεογνού SGA και της εμφάνισης σχιζοφρένειας. Μάλιστα παρατήρησαν πως η συσχέτιση αυτή προέρχεται κυρίως από παράγοντες που σχετίζονται με το βάρος γέννησης και την ηλικία κύησης και επηρεάζεται λιγότερο από γενετικούς παραγόντες.

Η επίπτωση της σχιζοφρένειας ήταν 23% μεγαλύτερη (IRR 1.23 95% CI: 1.11-1.37) για τα SGA παιδιά με τουλάχιστον ένα αδερφό και 43% μεγαλύτερη (IRR 1.43 95% CI: 1.14-1.80) για τα SGA χωρίς αδέρφια σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου. Τα αποτελέσματα αναπαρήχθησαν και στη μελέτη ασθενών-μαρτύρων μεταξύ αδερφών, καθώς γέννηση SGA νεογνού αύξανε κατά 28% την επίπτωση της σχιζοφρένειας (IRR 1.28 95% CI: 0.97-1.68) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, αν και τα αποτελέσματα δεν φάνηκαν να είναι στατιστικά σημαντικά.

11.2.2 Διαταραχές της Ενδομήτριας Αύξησης και Σχιζοφρένεια-Υπαρξη συγχυτικών παραγόντων

Οι Moilanen et al. 2010 θεώρησαν ως πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες το φύλο και το ιστορικό ψύχωσης των γονέων, το οποίο χρησιμοποίησαν ως έμμεσο δείκτη γενετικού κινδύνου. Από την στατιστική ανάλυση, κανένας από τους δυο παράγοντες δεν βρέθηκε να αποτελεί συγχυτικό παράγοντα.

Από την πλευρά τους οι Nielsen et al. 2013 σχετικά με την ύπαρξη συγχυτικών παραγόντων έλεγξαν την ύπαρξη αδερφών με ιστορικό διαταραχών της ενδομήτριας αύξησης-SGA , το ιστορικό ψυχιατρικής πάθησης από την πλευρά της μητέρας και τη σειρά γέννησης στην ανάλυσή τους για την μελέτη ασθενών-μαρτύρων, ενώ μέσω μελέτης περιπτώσεων μεταξύ αδερφών (case-sibling) προσπάθησαν να ελέγξουν περαιτέρω φανερούς και μη φανερούς παράγοντες που μοιράζονται τα αδέρφια και πιθανόν να δρουν ως συγχυτικοί παράγοντες. Από την ανάλυση που πραγματοποιήθηκε κανένας από τους παράγοντες δεν βρέθηκε να αποτελεί συγχυτικό παράγοντα.

11.3 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑΣ ΑΥΞΗΣΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΟΣ

Κατά την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ανευρέθηκαν δύο εργασίες (Colman et al., 2012; van Lieshout and Boylan, 2010) που μελετούν τη συσχέτιση μεταξύ των διαταραχών της ενδομήτριας αύξησης και των διαταραχών του συναισθήματος (Πίνακας 8) .

Και οι δυο πραγματοποιήθηκαν στον Καναδά και χρησιμοποίησαν ως βάσεις δεδομένων μεγάλες εθνικές προοπτικές μελέτες (NLSCY ,NLSY79-Child and Youth Sample) για την επιλογή του δείγματος. Οι Colman et al.,2012 παρακολούθησαν τους συμμετέχοντες στη μελέτη από τη γέννηση τους και κάθε δυο χρόνια έως την εφηβεία 12 – 15. Τα περιγεννητικά δεδομένα ελήφθησαν από τις μητέρες όταν τα παιδιά τους βρίσκονταν στην ηλικία των 3 ετών, ενώ τα συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης εκτιμήθηκαν με τη συμπλήρωση ερωτηματολογίου Ontario Child Health Study, το οποίο πληρούσε τα κριτήρια για τη διάγνωση των συναισθηματικών διαταραχών σύμφωνα με το DSM-III. Μελετήθηκε η συσχέτιση των συναισθηματικών διαταραχών τόσο με την γέννηση νεογνού SGA όσο και LGA. Αναλύθηκαν τα δεδομένα 3.732 συμμετεχόντων. Παράλληλα, θεωρήθηκαν ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες οι οξείες και χρόνιες καταστάσεις στρες.

Οι Van Lieshout and Boylan 2010 χρησιμοποίησαν μια μεγάλη προοπτική μελέτη (National Longitudinal Study of Youth 1979) για την επιλογή του δείγματος. Μελετήθηκαν 1230 συμμετέχοντες. Πραγματοποιήθηκαν δυο μετρήσεις για την εκτίμηση των συμπτωμάτων

κατάθλιψης, μία στην παιδική (4-7) και μία στην εφηβική ηλικία (10-14). Η εκτίμηση των συμπτωμάτων κατάθλιψης έγινε σύμφωνα με την κλίμακα εσωτερικού του Behavior Problems Index -BPI, η δημιουργία της οποίας βασίστηκε στο ερωτηματολόγιο Child Behavior Checklist, το οποίο είναι σύμφωνο με τα διαγνωστικά κριτήρια Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders symptoms of depression. Οι περιγεννητικές πληροφορίες συλλέχθηκαν από τις μητέρες, καθώς επίσης και πληροφορίες σχετικές με πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Ως τέτοιοι παράγοντες μελετήθηκαν η ηλικία της μητέρας κατά την κύηση, το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της κύησης, το βάρος της μητέρας πριν την κύηση, το μορφωτικό επίπεδο της μητέρας πριν την κύηση, η εθνικότητα, η μονογονεϊκή οικογένεια, το οικογενειακό εισόδημα, η ηλικία του παιδιού, η ύπαρξη συμπτωμάτων ΔΕΠΥ(Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας) κατά την παιδική ηλικία, ο δείκτης Wechsler Intelligent Scale for Children-Memory for Reverse Digit Span σαν έμμεσος δείκτης ικανότητας της πρόσφατης μνήμης και η ύπαρξη συμπτωμάτων κατάθλιψης της μητέρας, η οποία θεωρήθηκε ως δείκτης οικογενειακής/γενετικής προδιάθεσης.

11.3.1 Διαταραχές της Ενδομήτριας Αύξησης και Συναισθηματικές Διαταραχές- Ύπαρξη Συσχέτισης

Οι Colman et al. 2012 ανέδειξαν συσχέτιση μεταξύ διαταραχών της ενδομήτριας αύξησης και ύπαρξης συμπτωμάτων κατάθλιψης κατά την εφηβεία. Η συσχέτιση ίσχυε τόσο για τη γέννηση παιδιών SGA (OR 1.50, 95% CI 1.08-2.08) όσο και για τη γέννηση LGA παιδιών (OR 1.31, 95% CI 0.99-1.72), αν και μόνο τα δεδομένα σχετικά με τα SGA παιδιά εμφάνισαν στατιστική σημαντικότητα.

Κατά την περαιτέρω ανάλυση μεταξύ των φύλων, η γέννηση SGA αρρένων παιδιών αυξάνει στατιστικά σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης συμπτωμάτων άγχους και κατάθλιψης κατά την εφηβεία (OR 1.64; 95% CI 1.06 - 2.53), πράγμα το οποίο δεν ισχύει για τη γέννηση SGA θήλεων κοριτσιών (OR 1.64; 95% CI 1.06 - 2.53), καθώς και LGA αρρένων (OR 1.42; 95% CI 0.96 - 2.10) και θήλεων παιδιών (OR 1.18; 95% CI 0.80 - 1.74).

Αντίθετα, οι van Lieshout and Boylan 2010 ανέδειξαν συσχέτιση μεταξύ της γέννησης SGA, (mean score 5.34, $P < 0.01$), καθώς και LBW (mean score 5.69, $P < 0.01$) παιδιών και της εμφάνισης συμπτωμάτων κατάθλιψης κατά την εφηβική αλλά όχι κατά την παιδική ηλικία - SGA (mean score 4.62, $P < 0.88$), LBW (mean score 4.62, $P < 0.47$). Σε περαιτέρω ανάλυση, η εμφάνιση συμπτωμάτων κατάθλιψης επιβεβαιώθηκε μόνο σε έφηβα κορίτσια που γεννήθηκαν SGA ή LBW αλλά όχι σε έφηβα αγόρια.

11.3.2 Διαταραχές της Ενδομήτριας Αύξησης και Συναισθηματικές Διαταραχές-Υπαρξη συγχυτικών παραγόντων

Οι Colman et al. 2012 μελέτησαν ως πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες την ύπαρξη οξέος ή χρόνιου στρες. Η εμπειρία οξέος στρες (οποιασδήποτε μορφής, όπως περιγράφηκε από τους συγγραφείς) αυξάνει την επίπτωση συμπτωμάτων άγχους και κατάθλιψης κατά την εφηβεία (OR 1.58; 95% CI 1.30 to 1.93), ενώ στρεσογόνες εμπειρίες στο παρελθόν δεν έχουν ανάλογα αποτελέσματα (OR 1.18; 95% CI 0.96 to 1.45). Το χρόνιο στρες φαίνεται να αυξάνει στατιστικά σημαντικά την πιθανότητα να βιώσει κανείς συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης κατά την εφηβεία (interaction $P < 0.05$) μόνο για τους άρρενες γεννημένους SGA.

Κατά τον έλεγχο που πραγματοποίησαν οι van Lieshout and Boylan 2010 βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ κατάθλιψης κατά την εφηβεία (10-13 έτη) και όλων των πιθανών παραγόντων που μελετήθηκαν εκτός από την ηλικία του παιδιού, τη διάρκεια κύησης, το δείκτη Wechsler Intelligence Scale for Children-Memory και την εθνικότητα.

Κατά τον έλεγχο των συσχετίσεων μεταξύ LBW , εμφάνισης κατάθλιψης κατά την εφηβεία και όλων των πιθανών συγχυτικών παραγόντων που είχαν ορισθεί, ισχυρότερη συσχέτιση εμφάνισαν η εκπαίδευση της μητέρας ($\beta = 0,1$, $P < 0,05$), το αυξημένο βάρος της μητέρας πριν την εγκυμοσύνη ($\beta = 0,13$, $P < 0,01$), η κατάθλιψη κατά την παιδική ηλικία ($\beta = 0,30$, $P < 0,001$) και συμπτώματα ΔΕΠΥ του παιδιού ($\beta = 0,14$, $P < 0,01$).

Κατά την επανάληψη του ελέγχου, ορίζοντας αυτή τη φορά σαν δείκτη περιορισμού της ενδομήτριας αύξησης τη γέννηση SGA παιδιού, ισχυρότερη συσχέτιση εμφανίσθηκε μεταξύ της εμφάνισης συμπτωμάτων κατάθλιψης κατά την εφηβεία και του ιστορικού κατάθλιψης της μητέρας ($\beta = 0.22$, $P < 0.001$), του μορφωτικού επιπέδου της μητέρας ($\beta = 0.173$, $P = 0.001$), της ύπαρξης μονογονεϊκής οικογένειας ($\beta = 0.11$, $P = 0.03$), του χαμηλού οικογενειακού εισοδήματος ($\beta = -0.17$, $P = 0.001$), και των συμπτωμάτων ΔΕΠΥ ($\beta = 0.24$, $P = 0.001$).

11.4 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑΣ ΑΥΞΗΣΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΤΡΟΦΗΣ

Κατά την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ανευρέθηκε μια εργασία (Wehkalampi et al., 2010) που μελετά τη συσχέτιση μεταξύ των διαταραχών της ενδομήτριας αύξησης και των διαταραχών πρόσληψης τροφής (Πίνακας 9) .

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στη Φινλανδία και χρησιμοποίησε ως βάση δεδομένων μια μεγάλη εθνική μελέτη κοόρτης (The Helsinki Study of Very Low Weight Adults) για την επιλογή του δείγματος. Για την εκτίμηση των Διαταραχών Πρόσληψης Τροφής

χρησιμοποιήθηκαν 3 υποκλίμακες-ερωτηματολόγια του Eating Disorder Inventory-2 (Drive for Thinness, Body Dissatisfaction, Bulimia) το οποίο ήταν σταθμισμένο στον Φινλανδικό πληθυσμό και σύμφωνα με τα κριτήρια του DSM-IV. Επιπλέον, συλλέχθηκαν δεδομένα σχετικά με το ιατρικό ιστορικό, την εκπαίδευση, μετρήσεις ανθρωπομετρικών στοιχείων και συμπλήρωση του ερωτηματολογίου Beck Depression Inventory (BDI) για τη εκτίμηση της συναισθηματικής κατάστασης των συμμετεχόντων. Για τους άρρενες συμμετέχοντες συλλέχθηκαν επιπλέον δεδομένα που αφορούσαν την δυσαρέσκειά τους σχετικά με το ύψος και τη μυϊκή τους μάζα. Αναλύθηκαν τα δεδομένα 163 συμμετεχόντων, οι οποίοι γεννήθηκαν πρόωρα -VLBW, και 189 τελειόμηνων (≥ 37 εβδομάδες κύησης) - NBW οι οποίοι αποτέλεσαν την ομάδα σύγκρισης. Παράλληλα, θεωρήθηκαν πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες και ελήφθησαν υπόψιν στην ανάλυση η ηλικία, ο δείκτης μάζας-σώματος, το ύψος, ο δείκτης Beck Depression Inventory, ο χρόνος έναρξης της εφηβείας, η σχολική επίδοση, ο δείκτης μάζας-σώματος των γονέων, το κάπνισμα της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης, η απώλεια γονέα κατά την παιδική ηλικία και το μορφωτικό επίπεδο των γονέων.

11.4.1 Διαταραχές της Ενδομήτριας Αύξησης και Διαταραχές Πρόσληψης Τροφής-Υπαρξη Συσχέτισης

Οι Wehkalampi et al. 2010 ανέδειξαν συσχέτιση μεταξύ προωρότητας και γέννησης VLBW νεογνών και της εμφάνισης διαταραχών πρόσληψης τροφής κατά την ενήλικη ζωή. Συγκεκριμένα, οι νεαροί ενήλικες και ειδικά οι γυναίκες οι οποίες γεννήθηκαν με ιστορικό προωρότητας και VLBW, είχαν μικρότερο μέγεθος σώματος, εμφάνιζαν λιγότερα προβλήματα σχετικά με το σώμα τους και άρα μικρότερο κίνδυνο για διαταραχές πρόσληψης τροφής, σε σχέση με τους συνομηλικούς τους, σχέση η οποία εμφάνιζε στατιστική σημαντικότητα. Αντίθετα, για τους άνδρες η σχέση αυτή γινόταν στατιστικά σημαντική μόνο μετά από έλεγχο για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

Οι γυναίκες της ομάδας αναφοράς εμφάνισαν EDI συνολικό σκορ (Eating Disorder Inventor – 2 : ερωτηματολόγιο για την εκτίμηση των διαταραχών πρόσληψης τροφής) με μέση διαφορά -11.0 % (-18.4 - -2.2 , $P=0.02$), σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Κατά την ανάλυση των επιμέρους σκελών του ερωτηματολογίου, στο σκέλος σχετικά με την επιθυμία για απώλεια βάρους εμφάνισαν μέση διαφορά -10.0 % (-20.4 - 1.5) και στο σκέλος σχετικά με τη βουλιμία, μέση διαφορά -10.6 % (-21.4 - -1.8), σε σύγκριση με την ομάδα αν και τα αποτελέσματα δεν εμφάνισαν στατιστική σημαντικότητα. Αντίθετα, στατιστικά σημαντικά εμφανίστηκαν τα αποτελέσματα στην ανάλυση του σκέλους σχετικά με την υπέρβαρη δυσαρέσκεια για την εικόνα του σώματος, όπου οι γυναίκες της ομάδας μελέτης εμφάνισαν μέση διαφορά -11.5% (-20.1 - -2.0% , $P<0.05$) συγκρινόμενες με την ομάδα ελέγχου.

Οι άνδρες της ομάδας εμφάνισαν EDI σκορ με μέση διαφορά -11.2 % (-20.2 - -1.3%, $P=0.03$), συγκρινόμενοι με την ομάδα ελέγχου, σχέση η οποία έγινε στατιστικά σημαντική μόνο μετά έλεγχο για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Κατά την ανάλυση των επιμέρους σκελών του ερωτηματολογίου, τα αποτελέσματα δεν εμφανίστηκαν στατιστικά σημαντικά σε καμία από τις επιμέρους υποκλίμακες. [Επιθυμία για απώλεια βάρους μέση διαφορά -13.6% (-25.5 - 0.2%), Βουλιμία μέση διαφορά -8.9% (-20.1 - 4.0), Δυσαρέσκεια σχετικά με την εικόνα του σώματος μέση διαφορά -9.8% (-22.1 - 4.5)].

Σε περαιτέρω έλεγχο που πραγματοποιήθηκε στο δείγμα των γυναικών VLBW, τα πρόωρα SGA είχαν περαιτέρω μειωμένα σκορ [-18.5% (-31.8 - 2.8), $p= 0.02$] και επιθυμία για απώλεια βάρους σκορ [-25.8% (-41.4 - 6.1), $p = 0.01$] σε σχέση με τις γυναίκες που γεννήθηκαν VLBW και AGA.

11.4.2 Διαταραχές της Ενδομήτριας Αύξησης και Διαταραχές Πρόσληψης Τροφής-Υπαρξη συγχυτικών παραγόντων

Οι Wehkalampi et al. 2010 θεώρησαν πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες και συμπεριέλαβαν στην στατιστική τους ανάλυση την ηλικία, το δείκτης μάζας-σώματος, το ύψος, το δείκτη Beck Depression Inventory, την ηλικία έναρξης της εφηβείας, τη σχολική επίδοση, το δείκτης μάζας-σώματος των γονέων, το κάπνισμα της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης, την απώλεια γονέα κατά την παιδική ηλικία και το μορφωτικό επίπεδο των γονέων.

Ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος και ο δείκτης Beck Depression Inventory και στα δυο φύλα, ο χαμηλότερος δείκτης μάζας σώματος του πατέρα στις γυναίκες, η πρώιμη εφηβεία και το χαμηλότερο ανάστημα στους άνδρες σχετιζόταν με υψηλότερο EDI συνολικό σκορ με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα ($P < 0.05$).

11.5 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑΣ ΑΥΞΗΣΗΣ ΚΑΙ ΓΕΝΙΚΕΥΜΕΝΗ ΑΓΧΩΔΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ

Κατά την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ανευρέθηκε μια εργασία (Vasiliadis et al., 2010) που μελετά την επίδραση των διαταραχών της ενδομήτριας αύξησης στην γενικευμένη αγχώδη διαταραχή (Πίνακας 10).

Πρόκειται για μελέτη κοόρτης, η οποία πραγματοποιήθηκε στον Καναδά και χρησιμοποίησε για την επιλογή του δείγματος τους απογόνους των γυναικών που συμμετείχαν στην έρευνα Providence, Rhode Island cohort of the Collaborative Perinatal Project (CPP). Τα περιγεννητικά δεδομένα, καθώς και δεδομένα σχετικά με το προηγούμενο ιατρικό και

γυναικολογικό ιστορικό των μητέρων, το οικογενειακό ιατρικό ιστορικό και το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο της οικογένειας ελήφθησαν επίσης από την ίδια μελέτη. Από τους απογόνους, στρωματοποιημένο τυχαίο δείγμα, χωρίς νοητική υστέρηση ($IQ \geq 80$) κλήθηκε για συνέντευξη. Το τελικό δείγμα της μελέτης αποτελούνταν από 682 συμμετέχοντες. Η διάγνωση της γενικευμένης αγχώδους διαταραχής τέθηκε χρησιμοποιώντας το Diagnostic Interview Schedule, το οποίο είναι σύμφωνο με τα κριτήρια του DSM-IV. Για τον προσδιορισμό της ενδομήτριας αύξησης χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα σχετικά με το βάρος γέννησης, το μήκος γέννησης και την ηλικία κύησης, τα οποία στη συνέχεια συνδυάστηκαν μεταξύ τους. Παράλληλα θεωρήθηκαν ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες και μελετήθηκαν η ηλικία της μητέρας, το κοινωνικό και εργασιακό της προφίλ κατά τον τοκετό, προηγούμενο ιστορικό ψυχικών παθήσεων της μητέρας, το φύλο, η εθνικότητα, η ηλικία των συμμετεχόντων κατά την συνέντευξή τους για την συμμετοχή στην μελέτη καθώς και η ύπαρξη μαθησιακών δυσκολιών στην ηλικία των 7 ετών.

11.5.1 Διαταραχές της Ενδομήτριας Αύξησης και Γενικευμένη Αγχώδης Διαταραχή-Υπαρξη Συσχέτισης

Οι Vasiliadis et al. 2010 ανέδειξαν αυξημένο κίνδυνο για Γενικευμένη Αγχώδη Διαταραχή για τους ενήλικες που γεννήθηκαν με χαμηλό βάρος γέννησης, σε σχέση με αυτούς που γεννήθηκαν με κανονικό και αυξημένο βάρος γέννησης. Ανάλογα ήταν τα δεδομένα που αφορούσαν και το δείκτη μάζας σώματος.

Συγκεκριμένα όσον αφορά το βάρος γέννησης, νεογνά με βάρος γέννησης μικρότερο των 3,5 Kg είχαν σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο να εμφανίσουν γενικευμένη αγχώδη διαταραχή, σε σχέση με τα νεογνά που γεννήθηκαν με βάρος γέννησης μεγαλύτερο από 3,5 Kg (HR 2.38 CI 95% : 1.25 -4.55). Ανάλογα αυξημένο κίνδυνο εμφάνιζαν και τα νεογνά, τα οποία είχαν γεννηθεί με δείκτη μάζας σώματος στα τέσσερα κατώτερα τεταρτημόρια (HR 2.33 ; CI 95% : 1.04 -5.00).

Όταν η ανάλυση πραγματοποιήθηκε στα SGA και τα LGA νεογνά, τα αποτελέσματα δεν εμφάνισαν στατιστική σημαντικότητα. [SGA HR : 0.75 (CI 95% : 0.34 -1.66) - LGA HR : 0.41 (CI 95% : 0.13 -1.33)].

11.5.2 Διαταραχές της Ενδομήτριας Αύξησης και Γενικευμένη Αγχώδης Διαταραχή-Υπαρξη συγχυτικών παραγόντων

Οι Vasiliadis et al. 2010 έλεγξαν ως πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες την ηλικία της μητέρας, το κοινωνικό και εργασιακό της προφίλ κατά τον τοκετό (μόνη, παντρεμένη, διαζευγμένη /χήρα), προηγούμενο ιστορικό ψυχικών παθήσεων της μητέρας, το φύλο των

συμμετεχόντων, την εθνικότητα τους, την ύπαρξη μαθησιακών δυσκολιών στην ηλικία των 7 ετών και την ηλικία τους κατά την στιγμή της συνέντευξης για την συμμετοχή τους στην μελέτη.

Εκτός από το φύλο των συμμετεχόντων κανένας από τους παραπάνω παράγοντες δε βρέθηκε να μεταβάλλει στατιστικά σημαντικά τις σχέσεις που μελετήθηκαν. Στη ανάλυση που πραγματοποιήθηκε μεταξύ των φύλων όλες οι συσχετίσεις εμφανίστηκαν ισχυρότερες στις γυναίκες. Η μόνη σχέση που φάνηκε να είναι ισχυρότερη στους άνδρες, και μάλιστα με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, ήταν το αρρεν φύλο και η ηλικία κύησης καθώς φάνηκε αυξημένος κίνδυνος για την εκδήλωση Γενικευμένης Αγχώδους Διαταραχής για τους άνδρες με διάρκεια κύησης $\leq 37^{\text{η}}$ εβδομάδα κύησης, σε σχέση με αυτούς που γεννήθηκαν >38 εβδομάδα κύησης (HR 4.66, CI 2.16-10.04) (Πίνακας 15 στο παράρτημα Γ).

11.6 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑΣ ΑΥΞΗΣΗΣ ΚΑΙ ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΟΤΗΤΑ

Κατά την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ανευρέθηκε μια εργασία (Niederkrötenhaler et al., 2012) που μελετά την συσχέτιση μεταξύ ενδομήτριας αύξησης και αυτοκτονικής συμπεριφοράς κατά την ενήλικη ζωή (Πίνακας 11).

Πρόκειται για μελέτη ασθενών-μαρτύρων, η οποία πραγματοποιήθηκε στην Σουηδία και για την υλοποίησή της συνδυάστηκαν κατάλληλα δεδομένα από εθνικά μητρώα καταγραφής (Multi-Generation Register, National Patient Register, Causes of death Register, Register of the Total Population). Άτομα που γεννήθηκαν μεταξύ του 1973-1983 και νοσηλεύτηκαν λόγω απόπειρας αυτοκτονίας (n=17.159 περιπτώσεις) ή διέπραξαν αυτοκτονία (n=1.407 περιπτώσεις) αποτέλεσαν το δείγμα της έρευνας και μελετήθηκαν παράλληλα με κατάλληλους μάρτυρες. Τα περιγεννητικά δεδομένα, καθώς και δεδομένα σχετικά με τους γονείς ελήφθησαν από εθνικά μητρώα καταγραφής (Medical Birth Register). Ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες μελετήθηκαν δεδομένα σχετικά με τη νοσηρότητα και θνητότητα των γονέων καθώς και κοινωνικοοικονομικά δεδομένα.

11.6.1 Διαταραχές της Ενδομήτριας Αύξησης και Αυτοκτονικότητα – Ύπαρξη συσχέτισης

Οι ερευνητές παρατήρησαν συσχέτιση μεταξύ της γέννησης νεογνού SGA και της απόπειρας αυτοκτονίας στην ενήλικη ζωή. Παρατήρησαν επίσης συσχέτιση μεταξύ γέννησης SGA νεογνού και αυτοκτονίας, σχέση η οποία όμως δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα.

Αναλυτικότερα, η γέννηση SGA νεογνού ως προς το βάρος και το μήκος γέννησης (OR 1.23 95% CI : 1.10-1.38), καθώς και ως προς το μήκος γέννησης (OR 1.18 95% CI : 1.09-1.29) αλλά όχι ως προς το βάρος γέννησης (OR 0.91 95% CI : 0.79-1.08) εμφάνιζε στατιστικά σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για απόπειρα αυτοκτονίας στην ενήλικη ζωή. Παρομοίως τα μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά ως προς το βάρος και το μήκος γέννησης (OR 1.18 95% CI : 0.79-1.76), ως προς το βάρος γέννησης (OR 1.25 95% CI : 0.75-2.08) και ως προς το μήκος γέννησης (OR 0.97 95% CI : 0.69-1.36) εμφάνιζαν αυξημένο κίνδυνο για αυτοκτονία αλλά όχι με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα.

11.6.2 Διαταραχές της Ενδομήτριας Αύξησης και Αυτοκτονικότητα – Ύπαρξη συγχυτικών παραγόντων

Οι Niederkrötenhaller, Rasmussen, and Mittendorfer-Rutz 2012 μελέτησαν ως πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες την σειρά γέννησης, την ηλικία των γονέων κατά τη γέννηση, το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο της οικογένειας, το κοινωνικό προφίλ της μητέρας κατά τον τοκετό, τον θάνατο γονέα λόγω αυτοκτονίας ή άλλης αιτίας, το ιστορικό απόπειρας αυτοκτονίας και ψυχικών παθήσεων των γονέων.

Σχετικά με την απόπειρα αυτοκτονίας, η εφηβική ηλικία της μητέρας (OR 1.66 95% CI : 1.53,1.80), η εφηβική ηλικία του πατέρα (OR 1.33 95% CI : 1.27,1.39) και η σειρά γέννησης >4 (OR 1.40 95% CI : 1.31,1.50) συνδεόταν με αυξημένο κίνδυνο απόπειρας αυτοκτονίας στην ενήλικη ζωή. Από την περαιτέρω στατιστική ανάλυση προέκυψαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ ηλικίας γονέων κατά τη γέννηση και κοινωνικοοικονομικού επιπέδου ($p < 0.001$), ηλικίας γονέων κατά τη γέννηση και αυτοκτονικής συμπεριφοράς ($p = 0.02$), καθώς και της ηλικίας των γονέων και του ιστορικού νοσηλείας λόγω ψυχικών παθήσεων ($p=0.01$). Τέλος, προέκυψε συνεργική δράση μεταξύ εφηβικής ηλικίας της μητέρας κατά τον τοκετό (<19 ετών), ιστορικού ψυχιατρικών παθήσεων των γονέων και κινδύνου για απόπειρα αυτοκτονίας από την πλευρά των απογόνων [(synergy index 1.53 (95% CI 1.27-1.84)] .

Σχετικά με την εκτέλεση αυτοκτονίας υπήρξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την εφηβική ηλικία της μητέρας (OR 1.44 95% CI : 1.09,1.90) και του πατέρα (OR 1.20 95% CI : 1.02,1.41) κατά τον τοκετό. Από τον περαιτέρω έλεγχο προέκυψε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μόνο μεταξύ της σειράς γέννησης και της αυτοκτονικής συμπεριφοράς των γονέων ($p = 0.02$).

11.7 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑΣ ΑΥΞΗΣΗΣ ΚΑΙ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΕΣΩΤΕΡΙΚΕΥΣΗΣ-ΕΞΩΤΕΡΙΚΕΥΣΗΣ

Κατά την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ανευρέθησαν τέσσερις εργασίες (Boyle et al., 2011; Indredavik et al., 2010; Lærum et al., 2019; van Lieshout and Boyle, 2011) που μελετούν την επίδραση των διαταραχών της ενδομήτριας αύξησης στα προβλήματα εσωτερίκευσης-εξωτερίκευσης (Πίνακας 12).

Και οι τέσσερις είναι μελέτες κοόρτης που μελετούν την επίπτωση των προβλημάτων εσωτερίκευσης-εξωτερίκευσης σε έφηβους και νεαρούς ενήλικες. Δυο εξ αυτών πραγματοποιήθηκαν στην Νορβηγία και δύο στον Καναδά. Τα περιγεννητικά δεδομένα στις τρεις από τις τέσσερις μελέτες συμπληρώθηκαν από τους ερευνητές, ενώ στην τέταρτη από τους κηδεμόνες των συμμετεχόντων. Για την εκτίμηση της ψυχικής υγείας, οι ερευνητές στις τρεις από τις τέσσερις μελέτες χρησιμοποίησαν ερωτηματολόγια, ενώ οι Indredavik et al. 2010 χρησιμοποίησαν ημιδομημένη συνέντευξη που πραγματοποιήθηκε από ειδικό επαγγελματία ψυχικής υγείας. Σε όλες τις μελέτες χρησιμοποιήθηκαν κλίμακες οι οποίες ήταν σύμφωνες με τα κριτήρια του DSM-IV.

Η μελέτη Boyle et al. 2011 πραγματοποιήθηκε στον Καναδά και χρησιμοποίησε για την επιλογή του δείγματος άτομα που γεννήθηκαν σε συγκεκριμένη γεωγραφική περιοχή στο Οντάριο και πληρούσαν τα κριτήρια για τη συμμετοχή στη μελέτη. Ως διαταραχή της ενδομήτριας αύξησης προσδιορίστηκε η γέννηση εξαιρετικά χαμηλού βάρους νεογνών (βάρος γέννησης 501- 1000 γραμμάρια). Σε περαιτέρω ανάλυση οι συμμετέχοντες στη μελέτη προσδιορίστηκαν ως ELBW-SGA (μικρά για την ηλικία κύησης) και ELBW-AGA (κανονικά για την ηλικία κύησης). Τα περιγεννητικά στοιχεία συμπληρώθηκαν από τους ερευνητές ενώ για την εκτίμηση των προβλημάτων εσωτερίκευσης-εξωτερίκευσης χρησιμοποιήθηκαν ερωτηματολόγια που συμπληρώθηκαν από τους συμμετέχοντες (Young Adult Self-Report) και στη συνέχεια εκτιμήθηκαν από εκπαιδευμένους επαγγελματίες υγείας.

Μελετήθηκαν συνολικά 142 ELBW (35 SGA -107 AGA) και 133 NBW στην ομάδα ελέγχου. Παράλληλα θεωρήθηκαν ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες και μελετήθηκαν δεδομένα σχετικά με το κοινωνικοοικονομικό προφίλ της οικογένειας, την ύπαρξη χρόνιων προβλημάτων υγείας των συμμετεχόντων και το φύλο. Τα δεδομένα σχετικά με τους συγχυτικούς παράγοντες ελήφθησαν από τις μητέρες, τα κοινωνικοοικονομικά δεδομένα από τους ερευνητές στα πλαίσια δομημένης συνέντευξης, ενώ η ύπαρξη χρόνιων προβλημάτων υγείας σημειώθηκε από τους ίδιους τους συμμετέχοντες στη μελέτη.

Οι μελέτες των Indredavik et al. 2010 και Lærum et al. 2019 αποτελούν τμήματα μεγάλης προοπτικής μελέτης κοόρτης. Πραγματοποιήθηκαν στη Νορβηγία και χρησιμοποίησαν για

την επιλογή του δείγματος άτομα που γεννήθηκαν ή νοσηλεύτηκαν στο πανεπιστημιακό νοσοκομείο του Trondheim και σε γειτονικές περιοχές. Ως διαταραχή της ενδομήτριας αύξησης προσδιορίστηκε η γέννηση πρόωρου πολύ χαμηλού βάρους νεογνού (βάρους γέννησης ≤ 1500 γραμμάρια) και νεογνών τελειόμηνων μικρών για την ηλικία κύησης (SGA $< 10^{\text{η}}$ εκατοστιαία θέση για την ηλικία κύησης, το φύλο και τον αριθμό των αδερφών). Ως ομάδα ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν άτομα που γεννήθηκαν τελειόμηνα με βάρους γέννησης $> 10^{\text{η}}$ ΕΘ για την ηλικία κύησης. Τα περιγεννητικά δεδομένα συμπληρώθηκαν από τους ερευνητές. Για την εκτίμηση των προβλημάτων εσωτερίκευσης -εξωτερίκευσης οι Indredavik et al. 2010 πραγματοποίησαν ημιδομημένη συνέντευξη χρησιμοποιώντας την κλίμακα Children's Global Assessment Scale-mother report. Παράλληλα χρησιμοποιήθηκαν κλίμακες για την εκτίμηση ψυχιατρικών παθήσεων (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia), της νευροανάπτυξης (ASSQ/ CGASA/ DHD Rating Scale IV), του δείκτη νοημοσύνης (Wechsler Intelligence Scales-III), ενώ συμπληρωματικά πραγματοποιήθηκε παιδονευρολογική εκτίμηση των συμμετεχόντων. Μελετήθηκαν συνολικά 65 VLBW, 59 τελειόμηνοι SGA και 81 άτομα με φυσιολογικό βάρους γέννησης, τα οποία χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα σύγκρισης. Θεωρήθηκαν πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες το κοινωνικοοικονομικό προφίλ της οικογένειας, η ύπαρξη ψυχικών προβλημάτων της μητέρας και το φύλο.

Οι Lærum et al. 2019 χρησιμοποίησαν για την εκτίμηση της ψυχικής υγείας ερωτηματολόγια που συμπληρώθηκαν από τους συμμετέχοντες (Achenbach System of Empirically Based Assessment, Adult Self-Report). Ως πρώιμοι δείκτες ψυχικής υγείας ελήφθησαν υπόψιν στην παρούσα μελέτη η εκτίμηση του συναισθήματος και της γνωστικής λειτουργίας κατά την παιδική ηλικία. Μελετήθηκαν συνολικά 61 πρόωρα VLBW, 68 τελειόμηνα SGA και 88 άτομα με φυσιολογικό βάρους γέννησης τα οποία χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα σύγκρισης. Παράλληλα θεωρήθηκαν ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες και μελετήθηκαν δεδομένα σχετικά με το φύλο, το κοινωνικοοικονομικό προφίλ της οικογένειας, την ηλικία της μητέρας κατά τον τοκετό και τις καπνιστικές της συνήθειες κατά τη διάρκεια της κύησης.

Τέλος, η μελέτη van Lieshout and Boyle 2011 πραγματοποιήθηκε στον Καναδά. Τα δεδομένα για την επιλογή του δείγματος προήλθαν από τη Ontario Child Healthy Study (Boyle et al., 1987). Ως διαταραχή της ενδομήτριας αύξησης μελετήθηκαν τα άκρα της φυσιολογικής αύξησης. Προσδιορίστηκε ως SGA η γέννηση νεογνού με βάρους γέννησης κάτω από την $10^{\text{η}}$ ΕΘ και σε περαιτέρω έλεγχο κάτω από την $5^{\text{η}}$ ΕΘ για την ηλικία κύησης και το φύλο του παιδιού. Αντίστοιχα ως LGA προσδιορίστηκε η γέννηση παιδιού με βάρους γέννησης μεγαλύτερο από την $90^{\text{η}}$ και $95^{\text{η}}$ ΕΘ. Για τους παραπάνω προσδιορισμούς χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα σταθμισμένα στον Καναδικό πληθυσμό. Τα περιγεννητικά δεδομένα συμπληρώθηκαν από τους φροντιστές των συμμετεχόντων. Για την εκτίμηση της

ψυχικής υγείας συμπληρώθηκαν ερωτηματολόγια από τους συμμετέχοντες, τους κηδεμόνες και τους δασκάλους τους. Τα ερωτηματολόγια ήταν σύμφωνα με το Child Behavior Checklist. Μελετήθηκαν συνολικά 2923 παιδιά και έφηβοι ηλικίας 4 έως 16 ετών. Παράλληλα θεωρήθηκαν ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες και μελετήθηκαν δεδομένα σχετικά με το οικογενειακό ιστορικό ψυχιατρικής πάθησης, κοινωνικοοικονομικό προφίλ της οικογένειας, την ηλικία της μητέρας, το φύλο και την ηλικία του παιδιού, τη σειρά γέννησής του, την ύπαρξη χρόνιων προβλημάτων υγείας του παιδιού, και την σχολική τους επίδοση.

11.7.1 Διαταραχές της Ενδομήτριας Αύξησης και Ψυχοπαθολογία (προβλήματα εσωτερίκευσης-εξωτερίκευσης)-Υπαρξη συσχέτισης

Οι Boyle et al. 2011 ανέδειξαν συσχέτιση μεταξύ διαταραχών της ενδομήτριας αύξησης και ύπαρξης συμπτωμάτων εσωτερίκευσης σε νεαρούς ενήλικες που γεννήθηκαν ELBW. Η συσχέτιση ίσχυε τόσο για τη γέννηση ELBW-SGA (OR 3.09 95% CI 1.05-9.12) όσο και για τη γέννηση ELBW-AGA παιδιών (OR 1.73; 95% CI 0.69-4.30), σε σύγκριση με παιδιά που γεννήθηκαν NBW αν και μόνο τα δεδομένα σχετικά με τα SGA παιδιά εμφάνισαν στατιστική σημαντικότητα. Τα αποτελέσματα σχετικά με τα συμπτώματα εξωτερίκευσης δεν εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα ούτε μεταξύ των ELBW-SGA παιδιών (OR 1.05 95% CI 0.30-3.63), ούτε μεταξύ των ELBW-AGA (OR 0.84; 95% CI 0.35-2.04).

Οι Indredavik et al. 2010 ανέδειξαν συσχέτιση μεταξύ νεογνών που γεννήθηκαν VLBW και των προβλημάτων εσωτερίκευσης [(mean(SE) 6.1(0.8) vs mean(SD) 3.2(0.4), $p = 0.002$], και εξωτερίκευσης [(mean(SE) 5.7(0.9) vs mean(SD) 2.4(0.3), $p = 0.001$)] κατά την εφηβική ηλικία. Για τα τελειόμηνα SGA νεογνά ανευρέθησαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα μόνο για τα προβλήματα εξωτερίκευσης [(mean(SE) 4.7 (0.7) vs mean(SE) 2.4(0.3), $p = 0.04$].

Οι Lærum et al. 2019 ανέδειξαν συσχέτιση μεταξύ νεογνών που γεννήθηκαν VLBW και συνολικών προβλημάτων εσωτερίκευσης και εξωτερίκευσης σε σχέση με την ομάδα σύγκρισης [mean(SD) 34 (24.5) vs mean(SD) 21.6 (17.4), Cohens $d=0.71$, $p = 0.012$], προβλημάτων εσωτερίκευσης [mean(SD) 11.8 (10.8) vs mean(SD) 7.1 (6.7) Cohens $d=0.70$, $p = 0.032$], και εξωτερίκευσης [mean(SD) 6.8 (6.6) vs mean(SD) 3.9 (4.0) Cohens $d=0.73$, $p = 0.015$] κατά την νεαρή ενήλικη ζωή. Αντίστοιχα ήταν τα αποτελέσματα για τα τελειόμηνα SGA νεογνά σε σχέση με την ομάδα ελέγχου: συνολικά προβλήματα σύγκρισης [mean(SD) 34.1 (27.0) vs mean(SD) 21,6 (17,4), Cohens $d=0.72$, $p = 0.016$], προβλημάτων εσωτερίκευσης [mean(SD) 12.4 (12.1) vs mean(SD) 7.1 (6.7) Cohens $d=0.79$, $p = 0.039$],

και εξωτερίκευσης [mean(SD) 6.4 (6.0) vs mean(SD) 3.9 (4.0) Cohens d=0.63, p =0.016] κατά την νεαρή ενήλικη ζωή.

Οι van Lieshout and Boyle 2011 ανέδειξαν συσχέτιση μεταξύ διαταραχών της ενδομήτριας αύξησης και ύπαρξης συμπτωμάτων εξωτερίκευσης (μέση διαφορά(SE) 1.4(0.7) ES 0.20, p<0.05) αλλά όχι εσωτερίκευσης (μέση διαφορά(SE) 0.8(0.8) ES 0.10) σε νεαρούς ενήλικες που γεννήθηκαν LGA (>95^η ΕΘ), σε σχέση με την ομάδα αναφοράς στα ερωτηματολόγια που συμπληρώθηκαν από τους συμμετέχοντες. Προς την ίδια κατεύθυνση ήταν και τα ευρήματα από τα ερωτηματολόγια που συμπληρώθηκαν από τους γονείς και τους δασκάλους των συμμετεχόντων, αν και τα αποτελέσματα δεν εμφάνισαν στατιστική σημαντικότητα (P >0.05).

Όσοι γεννήθηκαν μεταξύ της 90-95^{ης} ΕΘ σημείωσαν σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά σε σχέση με την ομάδα > 95^η ΕΘ στα ερωτηματολόγια που συμπληρώθηκαν από τους γονείς (μέση διαφορά (SE) -0.9(0.4) ES -0.15 για τα συμπτώματα εξωτερίκευσης, μέση διαφορά (SE) -0.8(0.4) ES -0.12 για τα συμπτώματα εσωτερίκευσης, P<0.05) σε σχέση με το γκρουπ αναφοράς (AGA). Προς την ίδια κατεύθυνση κινήθηκαν και τα ερωτηματολόγια που συμπληρώθηκαν από τους δασκάλους και τους ίδιους τους συμμετέχοντες αλλά τα αποτελέσματα δεν εμφάνισαν στατιστική σημαντικότητα.

Για τους νεαρούς ενήλικες που γεννήθηκαν κάτω από την 5^η ΕΘ σημειώθηκαν αυξημένα ποσοστά συμπτωμάτων εσωτερίκευσης και εξωτερίκευσης στα ερωτηματολόγια που συμπληρώθηκαν από τους ίδιους και τους γονείς τους, αλλά τα αποτελέσματα δεν εμφάνισαν στατιστική σημαντικότητα (p>0.05). Παρόμοια, δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα κατά τη μελέτη του γκρουπ με βάρος γέννησης μεταξύ 5-10^{ης} ΕΘ, σε σχέση με το γκρουπ αναφοράς.

11.7.2 Διαταραχές της Ενδομήτριας Αύξησης και Ψυχοπαθολογία (προβλήματα εσωτερίκευσης-εξωτερίκευσης)-Ύπαρξη συγχυτικών παραγόντων

Η μελέτη Boyle et al. 2011 διερεύνησε ως πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, παράγοντες σχετικούς με το οικογενειακό προφίλ (το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο της οικογένειας, τη λειτουργικότητα της οικογένειας, το μητρικό στρες- αγχώδη συμπεριφορά της μητέρας), την ύπαρξη χρόνιων προβλημάτων υγείας των απογόνων και το φύλο. Ο έλεγχος πραγματοποιήθηκε για τους ELBW σε σχέση με τους NBW.

Από τον έλεγχο σχετικά με τους οικογενειακούς παράγοντες, μόνο το ιστορικό μετανάστευσης της οικογένειας παρουσιάζει ισχυρή αρνητική συσχέτιση με την εμφάνιση συμπτωμάτων εσωτερίκευσης-εξωτερίκευσης (p <0.05). Η ύπαρξη προβλημάτων υγείας

κατά την εφηβεία επηρεάζει την εμφάνιση συμπτωμάτων εσωτερίκευσης ($p < 0.01$), αλλά όχι την εμφάνιση συμπτωμάτων εξωτερίκευσης στα άτομα που γεννήθηκαν ELBW, σε σχέση με τους NBW. Τέλος, σύμφωνα με τους ερευνητές, το αρρεν φύλο μειώνει την πιθανότητα προβλημάτων εξωτερίκευσης μεταξύ των ELBW (-2.11 CI -4.21 έως -0.01)

Οι Indredavik et al. 2010 μελέτησαν ως πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο της οικογένειας, την ύπαρξη ψυχικών προβλημάτων της μητέρας και το φύλο. Για τα VLBW νεογνά κανένας από τους παραπάνω παράγοντες δεν επηρεάζει στατιστικά σημαντικά τις σχέσεις. Για τους εφήβους που γεννήθηκαν τελειόμηνοι SGA το χαμηλότερο κοινωνικοοικονομικό επίπεδο έχει στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στα συμπτώματα εξωτερίκευσης OR 2.4 (1.3-4.3) και η ψυχική υγεία της μητέρας στα συμπτώματα εσωτερίκευσης-εξωτερίκευσης ($p 0.05$).

Οι Lærum et al. 2019 μελέτησαν ως πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες το φύλο, το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο της οικογένειας, την ηλικία της μητέρας κατά τον τοκετό και τις καπνιστικές της συνήθειες κατά τη διάρκεια της κύησης. Σε κανένα από τα δυο γκρουπ μελέτης οι παραπάνω παράγοντες δεν φάνηκε να μεταβάλλουν στατιστικά σημαντικά τις σχέσεις που μελετήθηκαν. Από τον περαιτέρω έλεγχο που πραγματοποιήθηκε σχετικά με τους περιγεννητικούς παράγοντες, οι αυξημένες ημέρες παραμονής στο νοσοκομείο και μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής κατά τη νεογνική περίοδο, καθώς και προβλήματα του συναισθήματος κατά την πρώιμη εφηβική ηλικία (ηλικία 14 ετών) συνδέθηκαν με αυξημένα ψυχιατρικά συμπτώματα κατά την ενήλικη ζωή στην VLBW ομάδα. Για τα τελειόμηνα SGA η μικρή εβδομάδα κύησης συνδέθηκε με περισσότερα ψυχιατρικά συμπτώματα κατά τη νεαρή ενήλικη ζωή .

Οι van Lieshout and Boyle 2011 δεν δημοσίευσαν περαιτέρω δεδομένα σχετικά με τους συγχυτικούς παράγοντες.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 12 : ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Πρωταρχικός σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι να απαντήσει στο ερώτημα εάν οι διαταραχές της ενδομήτριας αύξησης επηρεάζουν την ψυχική υγεία του απογόνου κατά τη παιδική και εφηβική ηλικία, καθώς και την ενήλικη ζωή και κατά πόσο αυτές συνδέονται με την εμφάνιση ψυχικών παθήσεων.

Από όσο είναι δυνατόν να γνωρίζουμε αυτή είναι η πρώτη συστηματική ανασκόπηση που γίνεται με σκοπό να απαντήσει στο συγκεκριμένο ερώτημα. Κατά την αναζήτηση της βιβλιογραφίας καμία άλλη συστηματική ανασκόπηση δεν βρέθηκε να εξετάζει ταυτόχρονα όλο το εύρος των διαταραχών της ενδομήτριας αύξησης (μικρά και μεγάλα για την ηλικία κύησης νεογνά), καθώς και την επίπτωση τους στην ψυχική υγεία κατά την παιδική, εφηβική και ενήλικη ζωή.

Τα δεδομένα από το μεγαλύτερο μέρος της ευρεθείσας βιβλιογραφίας υποδεικνύουν πως τα άτομα που γεννήθηκαν με διαταραχή της ενδομήτριας αύξησης βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για συγκεκριμένες ψυχιατρικές διαταραχές που ξεκινούν κατά την παιδική ηλικία και επεκτείνονται στην εφηβική, τη νεαρή ενήλικη και την ενήλικη ζωή.

Ειδικότερα, 6 από τις 7 εργασίες που ανευρέθησαν και συμπεριελήφθησαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση ανέδειξαν συσχέτιση μεταξύ διαταραχών της ενδομήτριας αύξησης (πρώωρα VLBW-ELBW-SGA) και επιπτώσεων στην ψυχική υγεία κατά την εφηβική (Nosarti et al. 2012, Indredavik et al. 2010), νεαρή ενήλικη (Lund et al. 2011) και ενήλικη ζωή (Lærum et al., 2017; Lahti et al., 2015; van Lieshout et al., 2015). Η γέννηση LGA νεογνού δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα για τη συσχέτισή της με την ψυχική υγεία σε καμία από τις έρευνες που μελετήθηκαν (Lahti et al., 2015; Nosarti et al., 2012).

Αντικρουόμενα ήταν τα αποτελέσματα σχετικά με την κατάχρηση ουσιών και τη χρήση αλκοόλ καθώς οι Nosarti et al. 2012 βρήκαν αυξημένη επίπτωση της χρήσης αλκοόλ και ουσιών σε όσους γεννήθηκαν SGA κατά την εφηβική ηλικία ενώ οι Van Lieshout et al. 2015 μειωμένη χρήση κατά την ενήλικη ζωή για την ELBW-SGA ομάδα.

Από τις δυο μελέτες που ερευνούσαν τη σχέση μεταξύ διαταραχών της ενδομήτριας αύξησης και σχιζοφρένειας φάνηκε πως υπάρχει συσχέτιση και μάλιστα στατιστικά σημαντική (Nielsen et al., 2013,) η οποία επιβεβαιώθηκε και στον έλεγχο των Moilanen et al. 2010 όταν μελέτησαν την συσχέτιση της σχιζοφρένειας με τις ακραίες σωματομετρικές θέσεις κατά την γέννηση.

Όσον αφορά την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των διαταραχών της ενδομήτριας αύξησης και των διαταραχών του συναισθήματος φάνηκε πως υπάρχει συσχέτιση κατά την εφηβεία για τα SGA νεογνά (Colman et al., 2012; van Lieshout and Boyle, 2010), ειδικά για τα αγόρια, σχέση η οποία όμως δεν εμφάνισε στατιστική σημαντικότητα όταν ο έλεγχος αφορούσε την παιδική ηλικία (van Lieshout and Boyle, 2010) καθώς και τα LGA νεογνά (Colman et al., 2012).

Σχετικά με τις διαταραχές πρόσληψης τροφής, οι διαταραχές της ενδομήτριας αύξησης φάνηκε να έχουν θετική συσχέτιση καθώς η ομάδα των πρόωρων VLBW εμφάνισε μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης διαταραχών πρόσληψης τροφής κατά την ενήλικη ζωή με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα (Wehkalampi et al., 2010), ενώ θετική συσχέτιση βρέθηκε και με τη γενικευμένη αγχώδη διαταραχή για όσους γεννήθηκαν με χαμηλό βάρος γέννησης (βάρος γέννησης < 3.5 Kg), σε σχέση με όσους γεννήθηκαν με κανονικό και αυξημένο βάρος γέννησης (Vasiliadis et al., 2010). Τα αποτελέσματα σχετικά με τις SGA και LGA ομάδες δεν εμφάνισαν στατιστική σημαντικότητα (Vasiliadis et al., 2010).

Η έρευνα των Niederkrötenhaller et al., 2012 ανέδειξε αυξημένο κίνδυνο για απόπειρα αυτοκτονίας στην ενήλικη ζωή με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, σε αντίθεση με τον κίνδυνο εκτέλεσης αυτοκτονίας που δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντικά αυξημένο κίνδυνο.

Τέλος, από τις τέσσερις έρευνες που μελετούσαν τη συσχέτιση των διαταραχών της ενδομήτριας αύξησης και των προβλημάτων εσωτερίκευσης-εξωτερίκευσης κατά την παιδική, εφηβική, νεαρή ενήλικη και ενήλικη ζωή, τρεις ανέδειξαν συσχέτιση μεταξύ της γέννησης ELBW/VLBW και εμφάνισης προβλημάτων εσωτερίκευσης (Boyle et al., 2011; Indredavik et al., 2010; Lærum et al., 2019), ενώ οι van Lieshout and Boyle 2011, αν και ανέδειξαν αυξημένα ποσοστά προβλημάτων εσωτερίκευσης στην SGA ομάδα, δεν κατέληξαν σε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Παρόμοια αποτελέσματα ανέδειξε και η μελέτη της LGA ομάδας (van Lieshout and Boyle, 2011).

Όσον αφορά τα προβλήματα εξωτερίκευσης δύο ανέδειξαν συσχέτιση μεταξύ της γέννησης πρόωρου VLBW/τελειόμηνου SGA νεογνού κατά την εφηβική ηλικία (Indredavik et al., 2010) και ενήλικη ζωή (Lærum et al., 2019), ενώ δύο δεν ανέδειξαν συσχέτιση μεταξύ SGA και εμφάνισης προβλημάτων εξωτερίκευσης κατά την παιδική-εφηβική (van Lieshout and Boyle, 2011) και τη νεαρή ενήλικη ζωή (Boyle et al., 2011). Τέλος μία ανέδειξε συσχέτιση μεταξύ της γέννησης LGA νεογνού και της εμφάνισης προβλημάτων εξωτερίκευσης κατά την παιδική και εφηβική ηλικία (van Lieshout and Boyle, 2011).

Τα αποτελέσματα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης βρίσκονται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα άλλων συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων που μελετούν

την επίδραση των διαταραχών της ενδομήτριας αύξησης στην ψυχική υγεία των ενηλίκων, των εφήβων και των παιδιών.

Οι Mathewson et al. 2017 διαπίστωσαν πώς τα παιδιά που γεννήθηκαν πρόωρα ELBW εμφάνισαν αυξημένη επίπτωση συμπτωμάτων εσωτερίκευσης - εξωτερίκευσης καθώς επίσης και αυξημένη επίπτωση προβλημάτων συμπεριφοράς, αυτιστικών συμπεριφορών και κοινωνικών προβλημάτων κατά την παιδική ηλικία. Κατά την εφηβεία, παρατηρήσαν αυξημένη επίπτωση προβλημάτων εσωτερίκευσης και κοινωνικών προβλημάτων, ενώ κατά την ενήλικη ζωή αυξημένη επίπτωση προβλημάτων άγχους, κατάθλιψης και κοινωνικών δυσκολιών για τους ενήλικες που γεννήθηκαν ELBW. Παρότι σημειώθηκαν υψηλά επίπεδα αντικοινωνικής συμπεριφοράς, οι ενήλικοι που γεννήθηκαν ELBW σημείωσαν χαμηλότερο κίνδυνο για κατάχρηση ουσιών και αλκοόλ, εύρημα σύμφωνο με τα αποτελέσματα των van Lieshout and Boyle 2011, ενώ κατά την εφηβεία και κατά την ενήλικη ζωή δεν υπήρξε διαφορά στα προβλήματα εξωτερίκευσης μεταξύ των δύο ομάδων ελέγχου. Παρομοίως, στη συστηματική ανασκόπηση των Pyhälä et al. 2017 οι ενήλικες γεννημένοι πρόωρα VLBW σημείωσαν υψηλότερο σκορ προβλημάτων εσωτερίκευσης και κοινωνικά αναβλητικών συμπεριφορών και χαμηλότερη επίπτωση προβλημάτων εξωτερίκευσης, παραβατικής και αντικοινωνικής συμπεριφοράς.

Προηγούμενες μελέτες πάνω σε πρότυπα συμπεριφοράς των γεννημένων πρόωρα με διαταραχή της ενδομήτριας αύξησης επιβεβαιώνουν τα ευρήματα αυτά, καθώς δείχνουν πιο αναβλητική συμπεριφορά και άγχος (Eryigit-Madzwamuse et al., 2015; Hertz et al., 2013) και λιγότερο εξωστρεφή, επιθετική και διεκδικητική συμπεριφορά σε VLBW ενήλικες (Allin et al., 2006; Pesonen et al., 2008; Pyhälä et al., 2011).

Τυπικά, τα προβλήματα εσωτερίκευσης και εξωτερίκευσης αυξάνουν στην πρώιμη εφηβεία (Costello et al., 2005; Odgers et al., 2008), και στη συνέχεια υποχωρούν στην ενήλικη ζωή (Galambos et al., 2006; Rawana and Morgan, 2014). Η φυσιολογικά παρατηρούμενη, σχετιζόμενη με την ηλικία μείωση της κατάθλιψης και του άγχους μεταξύ της εφηβείας και της ενηλικίωσης απουσιάζει σε ενήλικες που γεννήθηκαν ELBW. Τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών δείχνουν ότι οι επιζώντες γεννημένοι ως ELBW μπορεί μεγαλώνοντας να μην μπορούν να απαλλαγούν από τις εσωτερικές δυσκολίες που αντιμετωπίζουν στην εφηβεία, αλλά αυτές παραμένουν μέχρι την νεαρό ενήλικη ζωή τους. Αντίθετα, παρουσιάζουν μια μέτρια μείωση των προβλημάτων εξωτερίκευσης με την πάροδο του χρόνου, όπως και οι συνομήλικοί τους γεννημένοι NBW (Lieshout et al., 2018; Mathewson et al., 2017).

Τα αποτελέσματα της ανασκόπησης είναι σύμφωνα και με τα δεδομένα μεμονωμένων μελετών (Johnson and Marlow, 2014) και συστηματικών αναλύσεων (Robinson et al., 2020)

που δείχνουν πως άτομα γεννημένα με διαταραχή της ενδομήτριας αύξησης εμφανίζουν μεγαλύτερη επίπτωση ψυχιατρικών παθήσεων βασιζόμενα στην υψηλότερη χρήση ψυχοτρόπων φαρμάκων και νοσηλείων στα νοσοκομεία κατά την ενήλικη ζωή, αν και τα δεδομένα δεν κατέληξαν πάντα σε στατιστικά ασφαλή συμπεράσματα (Robinson et al., 2020). Παρομοίως, σχετικά με τη σχιζοφρένεια τα αποτελέσματα της συστηματικής ανασκόπησης είναι μερικώς σύμφωνα με την έρευνα των Eide et al. 2013 οι οποίοι βρήκαν γραμμική συσχέτιση της επίπτωσης της σχιζοφρένειας με τη μείωση του βάρους γέννησης, ευρήματα όμως που δεν επιβεβαιώθηκαν για τα μακροσωμικά νεογνά.

Τα ευρήματα των Wehkalampi et al. 2010 οι οποίοι βρήκαν προστατευτική συσχέτιση μεταξύ των διαταραχών της ενδομήτριας αύξησης και του κινδύνου εμφάνισης διαταραχών πρόσληψης τροφής κατά την ενήλικη ζωή, έρχονται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα της συστηματικής ανασκόπησης των Marzola et al. 2021 οι οποίοι μελέτησαν το ρόλο των προγεννητικών και περιγεννητικών παραγόντων στην εμφάνιση διαταραχών πρόσληψης τροφής. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνάς τους, η γέννηση πρόωρου ή μικρού για την ηλικία κύησης νεογνού συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ανορεξίας ή βουλιμίας κατά την ενήλικη ζωή. Οι διαφορές αυτές μπορούν να εξηγηθούν πιθανώς λόγω της χρήσης διαφορετικών διαγνωστικών εργαλείων για την εκτίμηση των διαταραχών πρόσληψης τροφής ή λόγω διαφορών κατά την επιλογή του δείγματος ή λόγω έλλειψης μέτρησης κοινών συγχυτικών παραγόντων. Περισσότερες μελέτες χρειάζονται για να κατανοήσουμε καλύτερα τις διαταραχές πρόσληψης τροφής .

Σχετικά με την κατάθλιψη (διαταραχές του συναισθήματος) φαίνεται ότι υπάρχει συσχέτιση με το χαμηλό βάρος γέννησης και την εμφάνιση κατάθλιψης κατά την εφηβική (Colman et al., 2012; van Lieshout and Boylan, 2010) και την ενήλικη ζωή (de Mola et al., 2014) αλλά όχι κατά την παιδική ηλικία (van Lieshout and Boylan, 2010). Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξαν και οι Burnett et al. 2011, οι οποίοι βρήκαν ότι πρόωρα μωρά με χαμηλό βάρος γέννησης είχαν αυξημένη επίπτωση κατάθλιψης/άγχους στην ηλικία των 10-25 ετών. Σε παλαιότερες μελέτες, οι Alati et al. 2007 ανέφεραν συσχέτιση μεταξύ του χαμηλού βάρους γέννησης και της εμφάνισης συμπτωμάτων κατάθλιψης κατά τη νεαρή ενήλικη ζωή (ηλικία των 21 ετών), ενώ οι Costello et al. 2007 παρομοίως ανέφεραν συσχέτιση μεταξύ του βάρους γέννησης και της εμφάνισης κατάθλιψης μεταξύ των θήλεων συμμετεχόντων κατά την εφηβεία.

Ο υποθετικός μηχανισμός που διαμεσολαβεί τη συσχέτιση μεταξύ της ενδομήτριας αύξησης και της ανάπτυξης ψυχοπαθολογίας περιλαμβάνει ελλείματα στην νευροανάπτυξη εξαιτίας της μειωμένης παροχής αίματος στο έμβρυο και της ανεπάρκειας θρεπτικών συστατικών, τα οποία θεωρείται ότι έχουν μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στην δομή του

εγκεφάλου και κυρίως στον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια. Η δυσλειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων πιστεύεται ότι αυξάνει την ευαλωτότητα σε διαταραχές του συναισθήματος και αγχώδεις διαταραχές (Vasiliadis et al., 2010).

ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ-ΣΥΓΧΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Ο δείκτης νοημοσύνης (Lærum et al., 2017), το φύλο (Lahti et al., 2015) και το κοινωνικοοικονομικό προφίλ της οικογένειας (Lund et al., 2011) φάνηκε να επηρεάζουν στατιστικά σημαντικά την ψυχική υγεία κατά τη νεαρή ενήλικη και ενήλικη ζωή.

Ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος και ο δείκτης Beck Depression Inventory και στα δυο φύλα, ο χαμηλότερος δείκτης μάζας σώματος του πατέρα στις γυναίκες, η πρώιμη εφηβεία και το χαμηλότερο ανάστημα στους άνδρες επηρέασαν στατιστικά σημαντικά ($P < 0.05$) τον κίνδυνο εμφάνισης διαταραχών πρόσληψης τροφής.

Η νεαρή ηλικία των γονέων, η σειρά γέννησης >4 , και το θετικό οικογενειακό ιστορικό για ψυχιατρικές παθήσεις επηρεάζει το κίνδυνο απόπειρας αυτοκτονίας.

Τα κοινωνικά προβλήματα [μετανάστευση (van Lieshout and Boyle, 2011), κοινωνικοοικονομικά προβλήματα (Indredavik et al., 2010)], τα προβλήματα υγείας κατά την εφηβική (Boyle et al., 2011) και νεογνική ηλικία (Lærum et al., 2019) και το θετικό οικογενειακό ιστορικό προβλημάτων εσωτερίκευσης - (Boyle et al., 2011; Indredavik et al., 2010) φάνηκε να επηρεάζουν στατιστικά σημαντικά την εμφάνιση προβλημάτων εσωτερίκευσης/εξωτερίκευσης.

Το οξύ στρες (Colman et al., 2012) και η κατάθλιψη κατά την εφηβεία, το ιστορικό κατάθλιψης της μητέρας, κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες της οικογένειας και συμπτώματα Διαταραχής Ελλειματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας κατά την παιδική ηλικία επηρεάζουν στατιστικά σημαντικά τις σχέσεις που μελετήθηκαν) σχετικά με τις διαταραχές του συναισθήματος.

Η σχέση των διαταραχών της ενδομήτριας αύξησης με τη σχιζοφρένεια δεν φάνηκε να επηρεάζεται από συγχυτικούς παράγοντες στις έρευνες που συμπεριελήφθησαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση (Moilanen et al., 2010; Nielsen et al., 2013), όπως επίσης αρνητικές ήταν και οι συσχετίσεις που μελετήθηκαν σχετικά με τους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες και με την γενικευμένη αγχώδη διαταραχή (Vasiliadis et al., 2010).

Φαίνεται από τα παραπάνω πως εκτός από το βάρος γέννησης, πολλοί παράγοντες επηρεάζουν την ευαλωτότητα των ατόμων με διαταραχή της ενδομήτριας αύξησης στις ψυχιατρικές παθήσεις. Προγεννητικές, περιγεννητικές καθώς και αντιξοότητες μετά τη γέννηση προδιαθέτουν στην ανάπτυξη ψυχικών παθήσεων.

Ο διαβήτης της κύησης αυξάνει τον κίνδυνο για προωρότητα (Zhang et al., 2012) και γέννηση LGA νεογνών (Fadl et al., 2010), ενώ οι υπερτασικές επιπλοκές της κύησης (Leviton et al., 2013; Zhang et al., 2012), το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της κύησης και το ψυχοκοινωνικό στρες (Heaman et al., 2013; Zhang et al., 2012) αυξάνουν τον κίνδυνο για προωρότητα και γέννηση SGA νεογνού. Όλοι αυτοί οι παράγοντες φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για συγκεκριμένες ψυχιατρικές διαταραχές (Dalman et al., 2001; Fazel et al., 2012; Rice et al., 2010; Tuovinen et al., 2010). Οι ακριβείς μηχανισμοί μέσω των οποίων μεσολαβείται αυτή η ευαλωτότητα δεν είναι πλήρως κατανοητοί, φαίνεται όμως ότι υπεύθυνες είναι αλλαγές στην νευροανάπτυξη (Loe et al., 2011).

Περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στην ευαλωτότητα των ατόμων στις ψυχιατρικές παθήσεις (Burnett et al., 2011). Το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο (Hack et al., 2009; Mendelson et al., 2008; Taylor et al., 2015), η ποιότητα της γονεϊκής φροντίδας (Huhtala et al., 2014; Pyhälä et al., 2011), η γνωστική λειτουργία (Hack et al., 2004), το μητρικό στρες κατά τη διάρκεια της κύησης και η πρόωρη γέννηση (Marzola et al., 2021), σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για ψυχιατρικές παθήσεις.

Τέλος, η ηλικία κύησης φάνηκε να παίζει σημαντικό ρόλο στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων, καθώς συγκεκριμένες περιγεννητικές επιπλοκές, όπως η ασφυξία, είναι πιο κοινές σε μωρά που γεννιούνται πρόωρα ή παρατασιακά (Gouyon et al., 2010; Olesen et al., 2003). Σε τέσσερις από τις έρευνες που μελετήθηκαν (Lahti et al., 2015; Nosarti et al., 2012; Vasiliadis et al., 2010; Wehkalampi et al., 2010), η εμφάνιση ψυχικών παθήσεων συνδυάστηκε στατιστικά σημαντικά με την ηλικία κύησης, με την προωρότητα κυρίως (Nosarti et al., 2012; Vasiliadis et al., 2010; Wehkalampi et al., 2010) και λιγότερο με την παρατασιακή κύηση (Lahti et al., 2015) να αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου.

Η προωρότητα (ηλικία κύησης < 37 εβδομάδες) συνδέεται με ένα μεγάλο εύρος ψυχικών και νευροαναπτυξιακών παθήσεων όπως ψυχώσεις, καταθλιπτικές διαταραχές, διπολική διαταραχή, διαταραχές πρόσληψης τροφής, διαταραχές στο φάσμα του αυτισμού, διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας τόσο κατά την παιδική όσο και κατά την ενήλικη ζωή (Kathryn M. Abel et al., 2010; D'Onofrio et al., 2013; Hertz et al., 2013; Marzola et al., 2021; Nosarti et al., 2012). Μάλιστα, φαίνεται πως ο βαθμός προωρότητας επηρεάζει τη ψυχική και σωματική υγεία των απογόνων με αυτούς που γεννήθηκαν νωρίτερα να αντιμετωπίζουν και τα σοβαρότερα προβλήματα (Nosarti et al., 2012). Πιθανοί νευροβιολογικοί, ενδοκρινολογικοί παράγοντες και ψυχοκοινωνικές διαδικασίες ευθύνονται για τα παραπάνω αποτελέσματα (Pyhälä et al., 2017).

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Τα αποτελέσματα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης πρέπει να αξιολογηθούν με κριτικό τρόπο.

Ο αριθμός των μελετών για μερικές ψυχιατρικές παθήσεις ήταν περιορισμένος. Στις μελέτες καταγράφηκε μεγάλη ετερογένεια όσον αφορά τον ορισμό της εκάστοτε διαταραχής της ενδομήτριας αύξησης και μικρότερη σε ότι αφορά τις ψυχικές παθήσεις.

Επίσης, περιορισμοί σχετίζονται με μεγάλους περιορισμούς στον όγκο πληροφοριών. Ένας βασικός περιορισμός των περισσότερων μελετών είναι η αδυναμία τους να ελέγξουν τους γενετικούς παράγοντες με έγκυρο και ασφαλή τρόπο. Το μικρό μέγεθος δείγματος σε πολλές περιπτώσεις (LGA) δυσκολεύει την γενίκευση των συμπερασμάτων αυξάνοντας τον κίνδυνο για σφάλματα και περιορίζοντας τη δυνατότητα για έλεγχο των πιθανών συγχυτικών παραγόντων. Η έλλειψη ελέγχου κοινών συγχυτικών παραγόντων μειώνει περαιτέρω τη δυνατότητα σύγκρισης των ευρημάτων.

Υπάρχει ανάγκη για σχεδιασμό μελετών με μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος. Επιπλέον είναι σημαντικό να σημειωθεί πως παρόλο που κατά το σχεδιασμό αφαιρέθηκαν εργασίες που αναφέρονταν στον ίδιο πληθυσμό και στην ίδια ηλικία, συμπεριελήφθησαν εργασίες που μελετούν τον ίδιο πληθυσμό σε διαφορετικές ηλικίες (Indredavik et al. 2010, Lærum et al. 2017, Lærum et al. 2019 , Lund et al. 2011, Lahti et al. 2015, Wehkalampi et al. 2010, van Lieshout et al. 2015, Colman et al. 2012, van Lieshout and Boylan 2010, van Lieshout and Boyle 2011). Επομένως, ένα μεγάλο ποσοστό των ευρημάτων από αυτήν την ανασκόπηση προέρχεται από μια επιλεγμένη ομάδα συμμετεχόντων. Ακόμη, πολλές από τις εργασίες χρησιμοποιούν για την εκτίμηση της ψυχικής υγείας ερωτηματολόγια που συμπληρώνονται από τους συμμετέχοντες χωρίς διαγνωστικές συνεντεύξεις, με αποτέλεσμα τα δεδομένα να μην επιβεβαιώνονται από εναλλακτικές πηγές.

Μεγάλο μέρος του δείγματος μελετών προερχόταν από μητρώα καταγραφής μεγάλων Σκανδιναβικών χωρών στη δεκαετία του 1970 και 1980, με μικρή συμμετοχή των ατόμων που γεννήθηκαν μεταγενέστερα. Αφενός προκύπτει ένας γεωγραφικός περιορισμός των συμμετεχόντων στις μελέτες και αφετέρου υπό το πρίσμα της συνεχούς βελτίωσης της επιστήμης της νεογνολογίας, τα αποτελέσματα της ψυχικής υγείας των συμμετεχόντων μπορεί να μην αντικατοπτρίζουν την ψυχική υγεία των σύγχρονων παιδιών, εφήβων και ενηλίκων - οι οποίοι όμως ακόμη εμφανίζουν αυξημένη επίπτωση νευροψυχιατρικών διαταραχών (Burnett et al., 2011; Mathewson et al., 2017).

Τέλος, καθώς η παρούσα συστηματική ανασκόπηση γίνεται στο πλαίσιο του ΠΜΣ «Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα», η έρευνα πραγματοποιήθηκε

από έναν ερευνητή, αν και η διαδικασία επαναλήφθηκε δυο φορές με σκοπό να περιορισθούν τα σφάλματα.

Η ετερογένεια στο σχεδιασμό των ερευνών δεν επέτρεψε την πραγματοποίηση μετα-ανάλυσης.

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΕΡΕΥΝΑ

Ο μεγάλος όγκος πληροφοριών στη διεθνή βιβλιογραφία καταδεικνύει αφενός το ενδιαφέρον που υπάρχει και αφετέρου την ανάγκη οι μελλοντικές έρευνες που θα σχεδιαστούν και θα διεξαχθούν σε αυτόν το ερευνητικό πεδίο να περάσουν από το περιγραφικό-επιδημιολογικό στον αναλυτικό-επεξηγηματικό χαρακτήρα. Η γνώση ότι άτομα που γεννιούνται με διαταραχές ενδομήτριας αύξησης έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών ψυχικών διαταραχών, επιβάλλει τη συστηματική και προσεκτική παρακολούθησή τους μέχρι την ενήλικη ζωή τους.

Η ευρεία χρήση διαφορετικών διαγνωστικών εργαλείων μεταξύ διαφορετικών μελετών κοόρτης καθιστά δύσκολη τη σύγκριση μεταξύ των μελετών και την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Προτείνεται όλες οι περιγραφικές μελέτες να χρησιμοποιούν παρόμοια, έγκυρα και αξιόπιστα εργαλεία για την μέτρηση τόσο των διαταραχών της ενδομήτριας αύξησης όσον και της εκτίμησης της ψυχικής υγείας.

Ακόμη, απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση και κατανόηση των μηχανισμών μέσω των οποίων οι διαταραχές της εμβρυικής αύξησης προδιαθέτουν στην εμφάνιση παθήσεων στην ενήλικη ζωή. Θα πρέπει να προσδιοριστούν παράγοντες που εμπλέκονται στις παραπάνω σχέσεις και ενδεχομένως δρουν επιβαρυντικά ή προστατευτικά στην ψυχική υγεία των ατόμων αυτών. Οι παράγοντες αυτοί (γενετικοί, επιγενετικοί, περιγεννητικοί, κοινωνικοί) είναι πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες και δημιουργούν ετερογένεια στα εξεταζόμενα δείγματα. Η καλύτερη κατανόηση των προστατευτικών και παραγόντων κινδύνου όχι μόνο θα μας επέτρεπε να κατανοήσουμε καλύτερα την παθοφυσιολογία των ψυχικών διαταραχών αυτών των πληθυσμών αλλά επίσης να προσδιορίσουμε και αυτούς που διατρέχουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο ούτως ώστε να τους εντάξουμε στο πλαίσιο προστατευτικών μέτρων και θεραπευτικών παρεμβάσεων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Συμπερασματικά, η αυξημένη επιβίωση περισσότερων μικρότερων και πιο ανώριμων νεογνών σημαίνει αυτόματα και περισσότερα παιδιά που θα έρθουν σε επαφή και θα αναζητήσουν τις υπηρεσίες υγείας κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Κατά συνέπεια θα πρέπει να υπάρχει εγρήγορση ώστε να αναγνωριστούν και να καλυφθούν έγκαιρα οι ιδιαίτερες

ανάγκες των παιδιών αυτών. Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση υποδεικνύει ότι πέρα από την ιατρική και την αναπτυξιακή παρακολούθηση, τα παιδιά αυτά θα πρέπει να βρίσκονται σε στενή ψυχολογική παρακολούθηση καθώς η καλή ψυχική υγεία των ατόμων αυτών θα πρέπει να είναι ζητούμενο στη συνεχιζόμενη φροντίδα τους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗ

1. Abel, Kathryn M, Wicks, S., Susser, E.S., Dalman, C., Pedersen, M.G., Mortensen, P.B., Webb, R.T., 2010. Birth weight, schizophrenia, and adult mental disorder: is risk confined to the smallest babies? *Arch Gen Psychiatry* 67, 923–930.
2. Abel, Kathryn M., Wicks, S., Susser, E.S., Dalman, C., Pedersen, M.G., Mortensen, P.B., Webb, R.T., 2010. Birth Weight, Schizophrenia, and Adult Mental Disorder. *Archives of General Psychiatry* 67, 923.
3. Adane, A.A., Mishra, G.D., Tooth, L.R., 2016. Diabetes in Pregnancy and Childhood Cognitive Development: A Systematic Review. *Pediatrics* 137.
4. Akanmode, A.M., Mahdy, H., 2021. Macrosomia. *StatPearls*.
5. Alati, R., Lawlor, D.A., Mamun, A.A., Williams, G.M., Najman, J.M., O'Callaghan, M., Bor, W., 2006. Is There a Fetal Origin of Depression? Evidence from the Mater University Study of Pregnancy and Its Outcomes. *American Journal of Epidemiology* 165, 575–582.
6. Allin, M., Rooney, M., Cuddy, M., Wyatt, J., Walshe, M., Rifkin, L., Murray, R., 2006. Personality in young adults who are born preterm. *Pediatrics* 117, 309–316.
7. American Diabetes Association, 2018. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes - 2018. *Diabetes Care* 41, S13–S27.
8. Andersen, S.L., 2003. Trajectories of brain development: point of vulnerability or window of opportunity? *Neurosci Biobehav Rev* 27, 3–18.
9. Anderson, A.L., Thomason, M.E., 2013. Functional plasticity before the cradle: a review of neural functional imaging in the human fetus. *Neurosci Biobehav Rev* 37, 2220–2232.
10. Angiolini, E., Fowden, A., Coan, P., Sandovici, I., Smith, P., Dean, W., Burton, G., Tycko, B., Reik, W., Sibley, C., Constância, M., 2006. Regulation of placental efficiency for nutrient transport by imprinted genes. *Placenta* 27 Suppl A, S98-102.
11. Ashok, A.H., Mizuno, Y., Volkow, N.D., Howes, O.D., 2017. Association of Stimulant Use With Dopaminergic Alterations in Users of Cocaine, Amphetamine, or Methamphetamine: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 74, 511–519.
12. Atladóttir, H.O., Thorsen, P., Østergaard, L., Schendel, D.E., Lemcke, S., Abdallah, M., Parner, E.T., 2010. Maternal infection requiring hospitalization during pregnancy and autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 40, 1423–1430.
13. Autry, A.E., Monteggia, L.M., 2012. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Rev* 64, 238–258.
14. Barker, D.J., 1990. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ* 301, 1111.
15. Barker, D.J., Osmond, C., Rodin, I., Fall, C.H., Winter, P.D., 1995. Low weight gain in infancy and suicide in adult life. *BMJ* 311, 1203.
16. Barker, D.J.P., 1995. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 311, 171–174.
17. Barker, D.J.P., 2004. The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr* 23, 588S-595S.
18. Barker, D.J.P., 2005. The developmental origins of insulin resistance. *Horm Res* 64 Suppl 3, 2–7.
19. Barker, D.J.P., Osmond, C., Kajantie, E., Eriksson, J.G., 2009. Growth and chronic disease: findings in the Helsinki Birth Cohort. *Ann Hum Biol* 36, 445–458.
20. Bassan, H., Kidron, D., Bassan, M., Rotstein, M., Kariv, N., Giladi, E., Davidson, A., Gozes, I., Harel, S., 2010. The effects of vascular intrauterine growth retardation on cortical astrocytes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 23, 595–600.

21. Bergman, K., Sarkar, P., Glover, V., O'Connor, T.G., 2008. Quality of child-parent attachment moderates the impact of antenatal stress on child fearfulness. *J Child Psychol Psychiatry* 49, 1089–1098.
22. Binder, D.K., Scharfman, H.E., 2004. Brain-derived neurotrophic factor. *Growth Factors* 22, 123–131.
23. Bohnert, K.M., Breslau, N., 2008. Stability of psychiatric outcomes of low birth weight: a longitudinal investigation. *Arch Gen Psychiatry* 65, 1080–1086.
24. Boyle, M.H., Miskovic, V., van Lieshout, R., Duncan, L., Schmidt, L.A., Hoult, L., Paneth, N., Saigal, S., 2011. Psychopathology in young adults born at extremely low birth weight. *Psychological Medicine* 41, 1763–1774.
25. Boyle, M.H., Offord, D.R., Hofmann, H.G., Catlin, G.P., Byles, J.A., Cadman, D.T., Crawford, J.W., Links, P.S., Rae-Grant, N.I., Szatmari, P., 1987. Ontario Child Health Study. I. Methodology. *Arch Gen Psychiatry* 44, 826–831.
26. Breslau, N., Brown, G.G., DelDotto, J.E., Kumar, S., Ezhuthachan, S., Andreski, P., Hufnagle, K.G., 1996. Psychiatric sequelae of low birth weight at 6 years of age. *Journal of Abnormal Child Psychology* 24, 385–400.
27. Brodsky, D., Christou, H., 2004. Current concepts in intrauterine growth restriction. *J Intensive Care Med* 19, 307–319.
28. Brown, A.S., 2000. Further Evidence of Relation Between Prenatal Famine and Major Affective Disorder. *American Journal of Psychiatry* 157, 190–195.
29. Brown, A.S., Susser, E.S., Lin, S.P., Neugebauer, R., Gorman, J.M., 1995. Increased risk of affective disorders in males after second trimester prenatal exposure to the Dutch hunger winter of 1944–45. *Br J Psychiatry* 166, 601–606.
30. Brunton, P.J., Russell, J.A., 2010. Prenatal social stress in the rat programmes neuroendocrine and behavioural responses to stress in the adult offspring: sex-specific effects. *J Neuroendocrinol* 22, 258–271.
31. Buitelaar, J.K., 2013. The role of the HPA-axis in understanding psychopathology: cause, consequence, mediator, or moderator? *European Child & Adolescent Psychiatry* 22, 387–389.
32. Burnett, A.C., Anderson, P.J., Cheong, J., Doyle, L.W., Davey, C.G., Wood, S.J., 2011. Prevalence of psychiatric diagnoses in preterm and full-term children, adolescents and young adults: a meta-analysis. *Psychological Medicine* 41, 2463–2474.
33. Calkins, K., Devaskar, S.U., 2011. Fetal origins of adult disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 41, 158–176.
34. Cannon, M., Jones, P.B., Murray, R.M., 2002. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 159, 1080–1092.
35. Cannon, T.D., Yolken, R., Buka, S., Torrey, E.F., on the Perinatal Origins of Severe Psychiatric Disorders, C.S.G., 2008. Decreased neurotrophic response to birth hypoxia in the etiology of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 64, 797–802.
36. Carter, J.D., Mulder, R.T., Bartram, A.F., Darlow, B.A., 2005. Infants in a neonatal intensive care unit: parental response. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 90, F109–113.
37. Casey, B.J., Glatt, C.E., Tottenham, N., Soliman, F., Bath, K., Amso, D., Altemus, M., Pattwell, S., Jones, R., Levita, L., McEwen, B., Magariños, A.M., Gunnar, M., Thomas, K.M., Mezey, J., Clark, A.G., Hempstead, B.L., Lee, F.S., 2009. Brain-derived neurotrophic factor as a model system for examining gene by environment interactions across development. *Neuroscience* 164, 108–120.
38. Chan, J.C., Nugent, B.M., Bale, T.L., 2018. Parental Advisory: Maternal and Paternal Stress Can Impact Offspring Neurodevelopment. *Biol Psychiatry* 83, 886–894.

39. Cheung, Y.B., Khoo, K.S., Karlberg, J., Machin, D., 2002. Association between psychological symptoms in adults and growth in early life: longitudinal follow up study. *BMJ* 325, 749.
40. Cirulli, F., Berry, A., Alleva, E., 2003. Early disruption of the mother-infant relationship: effects on brain plasticity and implications for psychopathology. *Neurosci Biobehav Rev* 27, 73–82.
41. Cirulli, F., Francia, N., Berry, A., Aloe, L., Alleva, E., Suomi, S.J., 2009. Early life stress as a risk factor for mental health: role of neurotrophins from rodents to non-human primates. *Neurosci Biobehav Rev* 33, 573–585.
42. Clarke, M.C., Harley, M., Cannon, M., 2006. The role of obstetric events in schizophrenia. *Schizophr Bull* 32, 3–8.
43. Cohen, E., Baerts, W., van Bel, F., 2015. Brain-Sparing in Intrauterine Growth Restriction: Considerations for the Neonatologist. *Neonatology* 108, 269–276.
44. Colman, I., Ataullahjan, A., Naicker, K., van Lieshout, R.J., 2012. Birth weight, stress, and symptoms of depression in adolescence: Evidence of fetal programming in a National Canadian Cohort. *Canadian Journal of Psychiatry* 57, 422–428.
45. Cooper, C., Fall, C., Egger, P., Hobbs, R., Eastell, R., Barker, D., 1997. Growth in infancy and bone mass in later life. *Ann Rheum Dis* 56, 17–21.
46. Costello, E.J., Egger, H., Angold, A., 2005. 10-year research update review: the epidemiology of child and adolescent psychiatric disorders: I. Methods and public health burden. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44, 972–986.
47. Costello, E.J., Worthman, C., Erkanli, A., Angold, A., 2007. Prediction From Low Birth Weight to Female Adolescent Depression. *Archives of General Psychiatry* 64, 338.
48. Curristin, S.M., Cao, A., Stewart, W.B., Zhang, H., Madri, J.A., Morrow, J.S., Ment, L.R., 2002. Disrupted synaptic development in the hypoxic newborn brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99, 15729–15734.
49. Dalman, C., Thomas, H. v, David, A.S., Gentz, J., Lewis, G., Allebeck, P., 2001. Signs of asphyxia at birth and risk of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 179, 403–408.
50. Daskalakis, N.P., Bagot, R.C., Parker, K.J., Vinkers, C.H., de Kloet, E.R., 2013. The three-hit concept of vulnerability and resilience: toward understanding adaptation to early-life adversity outcome. *Psychoneuroendocrinology* 38, 1858–1873.
51. de Graaf-Peters, V.B., Hadders-Algra, M., 2006. Ontogeny of the human central nervous system: what is happening when? *Early Hum Dev* 82, 257–266.
52. de Mola, C.L., de França, G.V.A., de Avila Quevedo, L., Horta, B.L., 2014. Low birth weight, preterm birth and small for gestational age association with adult depression: systematic review and meta-analysis. *British Journal of Psychiatry* 205, 340–347.
53. Demendi, C., Börzsönyi, B., Pajor, A., Rigó, J., Nagy, Z.B., Szentpéteri, I., Joó, J.G., 2012. Abnormal fetomaternal glucocorticoid metabolism in the background of premature delivery: placental expression patterns of the 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 2 gene. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 165, 210–214.
54. Dempster, E.L., Pidsley, R., Schalkwyk, L.C., Owens, S., Georgiades, A., Kane, F., Kalidindi, S., Picchioni, M., Kravariti, E., Touloupoulou, T., Murray, R.M., Mill, J., 2011. Disease-associated epigenetic changes in monozygotic twins discordant for schizophrenia and bipolar disorder. *Hum Mol Genet* 20, 4786–4796.
55. den Bergh, B.R.H. van, van den Heuvel, M.I., Lahti, M., Braeken, M., de Rooij, S.R., Entringer, S., Hoyer, D., Roseboom, T., Räikkönen, K., King, S., Schwab, M., 2020. Prenatal developmental origins of behavior and mental health: The influence of maternal stress in pregnancy. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*.
56. Dennis, E.L., Thompson, P.M., 2013. Typical and atypical brain development: a review of neuroimaging studies. *Dialogues Clin Neurosci* 15, 359–384.

57. Depino, A.M., 2018. Perinatal inflammation and adult psychopathology: From preclinical models to humans. *Seminars in Cell and Developmental Biology*.
58. Dickens, L.T., Thomas, C.C., 2019. Updates in Gestational Diabetes Prevalence, Treatment, and Health Policy. *Curr Diab Rep* 19, 33.
59. D'Onofrio, B.M., Class, Q.A., Rickert, M.E., Larsson, H., Långström, N., Lichtenstein, P., 2013. Preterm Birth and Mortality and Morbidity. *JAMA Psychiatry* 70, 1231.
60. Dudley, D.J., 2007. Diabetic-associated stillbirth: incidence, pathophysiology, and prevention. *Obstet Gynecol Clin North Am* 34, 293–307, ix.
61. Eide, M.G., Moster, D., Irgens, L.M., Reichborn-Kjennerud, T., Stoltenberg, C., Skjærven, R., Susser, E., Abel, K., 2013. Degree of fetal growth restriction associated with schizophrenia risk in a national cohort. *Psychol Med* 43, 2057–2066.
62. Erp, T.G.M. van, Saleh, P.A., Rosso, I.M., Huttunen, M., Lönnqvist, J., Pirkola, T., Salonen, O., Valanne, L., Poutanen, V.-P., Standertskjöld-Nordenstam, C.-G., Cannon, T.D., 2002. Contributions of genetic risk and fetal hypoxia to hippocampal volume in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder, their unaffected siblings, and healthy unrelated volunteers. *Am J Psychiatry* 159, 1514–1520.
63. Eryigit-Madzwamuse, S., Strauss, V., Baumann, N., Bartmann, P., Wolke, D., 2015. Personality of adults who were born very preterm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 100, F524-9.
64. Fadl, H.E., Östlund, I.K.M., Magnuson, A.F.K., Hanson, U.S.B., 2010. Maternal and neonatal outcomes and time trends of gestational diabetes mellitus in Sweden from 1991 to 2003. *Diabetic Medicine* 27, 436–441.
65. Fan, A.P., Eaton, W.W., 2001. Longitudinal study assessing the joint effects of socio-economic status and birth risks on adult emotional and nervous conditions. *Br J Psychiatry Suppl* 40, s78-83.
66. Favalli, G., Li, J., Belmonte-de-Abreu, P., Wong, A.H.C., Daskalakis, Z.J., 2012. The role of BDNF in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *J Psychiatr Res* 46, 1–11.
67. Fazel, S., Bakiyeva, L., Cnattingius, S., Grann, M., Hultman, C.M., Lichtenstein, P., Geddes, J.R., 2012. Perinatal Risk Factors in Offenders with Severe Personality Disorder: A Population-Based Investigation. *Journal of Personality Disorders* 26, 737–750.
68. Fergusson, D.M., Boden, J.M., Horwood, L.J., 2007. Exposure to single parenthood in childhood and later mental health, educational, economic, and criminal behavior outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 64, 1089–1095.
69. Ferreira, A.J., 1965. Emotional factors in prenatal environment. A review. *J Nerv Ment Dis* 141, 108–118.
70. Ferriero, D.M., 2004. Neonatal Brain Injury. *New England Journal of Medicine* 351, 1985–1995.
71. Froudust-Walsh, S., Bloomfield, M.A.P., Veronese, M., Kroll, J., Karolis, V.R., Jauhar, S., Bonoldi, I., McGuire, P.K., Kapur, S., Murray, R.M., Nosarti, C., Howes, O., 2017. The effect of perinatal brain injury on dopaminergic function and hippocampal volume in adult life. *Elife* 6.
72. Galambos, N.L., Barker, E.T., Krahn, H.J., 2006. Depression, self-esteem, and anger in emerging adulthood: Seven-year trajectories. *Developmental Psychology* 42, 350–365.
73. Gale, C.R., Martyn, C.N., 2004. Birth weight and later risk of depression in a national birth cohort. *Br J Psychiatry* 184, 28–33.
74. Ganou, V., Pagida, M.A., Konstantinidou, A.E., Malidelis, Y.I., Kontostavlaki, D.P., Tsekoura, E., Patsouris, E., Panayotacopoulou, M.T., 2010. Increased expression of tyrosine hydroxylase in the supraoptic nucleus of the human neonate under

- hypoxic conditions: a potential neuropathological marker for prolonged perinatal hypoxia. *J Neuropathol Exp Neurol* 69, 1008–1016.
75. Geva, R., Eshel, R., Leitner, Y., Valevski, A.F., Harel, S., 2006. Neuropsychological outcome of children with intrauterine growth restriction: a 9-year prospective study. *Pediatrics* 118, 91–100.
 76. Gillman, M.W., Rifas-Shiman, S., Berkey, C.S., Field, A.E., Colditz, G.A., 2003. Maternal gestational diabetes, birth weight, and adolescent obesity. *Pediatrics* 111, e221-6.
 77. Gorman, K.S., Lourie, A.E., Choudhury, N., 2001. Differential patterns of development: the interaction of birth weight, temperament, and maternal behavior. *J Dev Behav Pediatr* 22, 366–375.
 78. Gouyon, J.-B., Vintejoux, A., Sagot, P., Burguet, A., Quantin, C., Ferdynus, C., 2010. Neonatal outcome associated with singleton birth at 34-41 weeks of gestation. *International Journal of Epidemiology* 39, 769–776.
 79. Goyal, D., Limesand, S.W., Goyal, R., 2019. Epigenetic responses and the developmental origins of health and disease. *J Endocrinol* 242, T105–T119.
 80. Gupta, R.K., Hasan, K.M., Trivedi, R., Pradhan, M., Das, V., Parikh, N.A., Narayana, P.A., 2005. Diffusion tensor imaging of the developing human cerebrum. *J Neurosci Res* 81, 172–178.
 81. Hack, M., Taylor, H.G., Schluchter, M., Andreias, L., Drotar, D., Klein, N., 2009. Behavioral Outcomes of Extremely Low Birth Weight Children at Age 8 Years. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics* 30, 122–130.
 82. Hack, M., Youngstrom, E.A., Cartar, L., Schluchter, M., Taylor, H.G., Flannery, D., Klein, N., Borawski, E., 2004. Behavioral Outcomes and Evidence of Psychopathology Among Very Low Birth Weight Infants at Age 20 Years. *Pediatrics* 114, 932–940.
 83. Hammen, C., 2005. Stress and depression. *Annu Rev Clin Psychol* 1, 293–319.
 84. Harris, A., Seckl, J., 2011. Glucocorticoids, prenatal stress and the programming of disease. *Horm Behav* 59, 279–289.
 85. Heaman, M., Kingston, D., Chalmers, B., Sauve, R., Lee, L., Young, D., 2013. Risk factors for preterm birth and small-for-gestational-age births among Canadian women. *Paediatr Perinat Epidemiol* 27, 54–61.
 86. Hennigan, A., O'Callaghan, R.M., Kelly, Á.M., 2007. Neurotrophins and their receptors: roles in plasticity, neurodegeneration and neuroprotection. *Biochemical Society Transactions* 35, 424–427.
 87. Henriksen, T., 2008. The macrosomic fetus: a challenge in current obstetrics. *Acta Obstet Gynecol Scand* 87, 134–145.
 88. Herman, J.P., Cullinan, W.E., 1997. Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends Neurosci* 20, 78–84.
 89. Hertz, C.L., Mathiasen, R., Hansen, B.M., Mortensen, E.L., Greisen, G., 2013. Personality in Adults Who Were Born Very Preterm. *PLoS One* 8, e66881.
 90. Howes, O.D., Kambaitz, J., Kim, E., Stahl, D., Slifstein, M., Abi-Dargham, A., Kapur, S., 2012. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry* 69, 776–786.
 91. Howes, O.D., Williams, M., Ibrahim, K., Leung, G., Egerton, A., McGuire, P.K., Turkheimer, F., 2013. Midbrain dopamine function in schizophrenia and depression: a post-mortem and positron emission tomographic imaging study. *Brain* 136, 3242–3251.
 92. Huhtala, M., Korja, R., Lehtonen, L., Haataja, L., Lapinleimu, H., Rautava, P., 2014. Associations between parental psychological well-being and socio-emotional development in 5-year-old preterm children. *Early Human Development* 90, 119–124.

93. Husson, I., 2004. BDNF-induced White Matter Neuroprotection and Stage-dependent Neuronal Survival Following a Neonatal Excitotoxic Challenge. *Cerebral Cortex* 15, 250–261.
94. Indredavik, M.S., Vik, T., Evensen, K.A.I., Skranes, J., Taraldsen, G., Brubakk, A.-M., 2010. Perinatal Risk and Psychiatric Outcome in Adolescents Born Preterm With Very Low Birth Weight or Term Small for Gestational Age. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics* 31, 286–294.
95. Johnson, S., Marlow, N., 2014. Growing up after extremely preterm birth: Lifespan mental health outcomes. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 19, 97–104.
96. Johnston, M. v, Trescher, W.H., Ishida, A., Nakajima, W., 2001. Neurobiology of hypoxic-ischemic injury in the developing brain. *Pediatr Res* 49, 735–741.
97. Jones, A., Beda, A., Ward, A.M. v, Osmond, C., Phillips, D.I.W., Moore, V.M., Simpson, D.M., 2007. Size at Birth and Autonomic Function During Psychological Stress. *Hypertension* 49, 548–555.
98. Jones, P., Rodgers, B., Murray, R., Marmot, M., 1994. Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet* 344, 1398–1402.
99. Kang, S.S., Kurti, A., Fair, D.A., Fryer, J.D., 2014. Dietary intervention rescues maternal obesity induced behavior deficits and neuroinflammation in offspring. *J Neuroinflammation* 11, 156.
100. Kierulf Strømme, K., Strømme, P., Bjertness, E., Lien, L., 2014. Intrauterine growth restriction - A population-based study of the association with academic performance and psychiatric health. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 103, 886–891.
101. Kim, D.R., Bale, T.L., Epperson, C.N., 2015. Prenatal Programming of Mental Illness: Current Understanding of Relationship and Mechanisms. *Current Psychiatry Reports* 17, 5.
102. Kovelman, J.A., Scheibel, A.B., 1986. Biological substrates of schizophrenia. *Acta Neurol Scand* 73, 1–32.
103. Lærum, A.M.W., Reitan, S.K., Evensen, K.A.I., Lydersen, S., Brubakk, A.-M., Skranes, J., Indredavik, M.S., 2017. Psychiatric Disorders and General Functioning in Low Birth Weight Adults: A Longitudinal Study. *Pediatrics* 139.
104. Lærum, A.M.W., Reitan, S.K., Evensen, K.A.I., Lydersen, S., Brubakk, A.M., Skranes, J., Indredavik, M.S., 2019. Psychiatric symptoms and risk factors in adults born preterm with very low birthweight or born small for gestational age at term. *BMC Psychiatry* 19.
105. Lahti, J., Räikkönen, K., Pesonen, A.-K., Heinonen, K., Kajantie, E., Forsén, T., Osmond, C., Barker, D.J.P., Eriksson, J.G., 2010. Prenatal growth, postnatal growth and trait anxiety in late adulthood - the Helsinki Birth Cohort Study. *Acta Psychiatr Scand* 121, 227–235.
106. Lahti, M., Eriksson, J.G., Heinonen, K., Kajantie, E., Lahti, J., Wahlbeck, K., Tuovinen, S., Pesonen, A.K., Mikkonen, M., Osmond, C., Barker, D.J.P., Räikkönen, K., 2015. Late preterm birth, post-term birth, and abnormal fetal growth as risk factors for severe mental disorders from early to late adulthood. *Psychological Medicine* 45, 985–999.
107. Leviton, A., Fichorova, R.N., O’Shea, T.M., Kuban, K., Paneth, N., Dammann, O., Allred, E.N., 2013. Two-hit model of brain damage in the very preterm newborn: small for gestational age and postnatal systemic inflammation. *Pediatric Research* 73, 362–370.
108. Levitt, P., 2003. Structural and functional maturation of the developing primate brain. *J Pediatr* 143, S35-45.
109. Li, Q., Cheung, C., Wei, R., Hui, E.S., Feldon, J., Meyer, U., Chung, S., Chua, S.E., Sham, P.C., Wu, E.X., McAlonan, G.M., 2009. Prenatal Immune Challenge Is an

- Environmental Risk Factor for Brain and Behavior Change Relevant to Schizophrenia: Evidence from MRI in a Mouse Model. *PLoS ONE* 4, e6354.
110. Li, Y., Gonzalez, P., Zhang, L., 2012. Fetal stress and programming of hypoxic/ischemic-sensitive phenotype in the neonatal brain: mechanisms and possible interventions. *Prog Neurobiol* 98, 145–165.
 111. Lieshout, R.J. van, Ferro, M.A., Schmidt, L.A., Boyle, M.H., Saigal, S., Morrison, K.M., Mathewson, K.J., 2018. Trajectories of psychopathology in extremely low birth weight survivors from early adolescence to adulthood: a 20-year longitudinal study. *J Child Psychol Psychiatry* 59, 1192–1200.
 112. Lieshout, R.J. van, Voruganti, L.P., 2008. Diabetes mellitus during pregnancy and increased risk of schizophrenia in offspring: a review of the evidence and putative mechanisms. *J Psychiatry Neurosci* 33, 395–404.
 113. Loe, I.M., Lee, E.S., Luna, B., Feldman, H.M., 2011. Behavior problems of 9–16year old preterm children: Biological, sociodemographic, and intellectual contributions. *Early Human Development* 87, 247–252.
 114. Løhaugen, G.C.C., Østgård, H.F., Andreassen, S., Jacobsen, G.W., Vik, T., Brubakk, A.-M., Skranes, J., Martinussen, M., 2013. Small for gestational age and intrauterine growth restriction decreases cognitive function in young adults. *J Pediatr* 163, 447–453.
 115. Lund, L.K., Vik, T., Skranes, J., Brubakk, A.-M., Indredavik, M.S., 2011. Psychiatric morbidity in two low birth weight groups assessed by diagnostic interview in young adulthood. *Acta Paediatr* 100, 598–604.
 116. Maccari, S., Krugers, H.J., Morley-Fletcher, S., Szyf, M., Brunton, P.J., 2014. The consequences of early-life adversity: neurobiological, behavioural and epigenetic adaptations. *J Neuroendocrinol* 26, 707–723.
 117. Maccari, S., Piazza, P. v, Kabbaj, M., Barbazanges, A., Simon, H., Moal, M. le, 1995. Adoption reverses the long-term impairment in glucocorticoid feedback induced by prenatal stress. *J Neurosci* 15, 110–116.
 118. Machón, R.A., Mednick, S.A., Huttunen, M.O., 1997. Adult major affective disorder after prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry* 54, 322–328.
 119. Mallard, E.C., Rehn, A., Rees, S., Tolcos, M., Copolov, D., 1999. Ventriculomegaly and reduced hippocampal volume following intrauterine growth-restriction: implications for the aetiology of schizophrenia. *Schizophr Res* 40, 11–21.
 120. Marsit, C.J., Maccani, M.A., Padbury, J.F., Lester, B.M., 2012. Placental 11-Beta Hydroxysteroid Dehydrogenase Methylation Is Associated with Newborn Growth and a Measure of Neurobehavioral Outcome. *PLoS ONE* 7, e33794.
 121. Martinot, M., Bragulat, V., Artiges, E., Dollé, F., Hinnen, F., Jouvent, R., Martinot, J., 2001. Decreased presynaptic dopamine function in the left caudate of depressed patients with affective flattening and psychomotor retardation. *Am J Psychiatry* 158, 314–316.
 122. Martinussen, M., Fischl, B., Larsson, H.B., Skranes, J., Kulseng, S., Vangberg, T.R., Vik, T., Brubakk, A.-M., Haraldseth, O., Dale, A.M., 2005. Cerebral cortex thickness in 15-year-old adolescents with low birth weight measured by an automated MRI-based method. *Brain* 128, 2588–2596.
 123. Marx, C.E., Jarskog, L.F., Lauder, J.M., Lieberman, J.A., Gilmore, J.H., 2001. Cytokine effects on cortical neuron MAP-2 immunoreactivity: implications for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 50, 743–749.
 124. Marzola, E., Cavallo, F., Panero, M., Porliod, A., Amodeo, L., Abbate-Daga, G., 2021. The role of prenatal and perinatal factors in eating disorders: a systematic review. *Archives of Women's Mental Health* 24, 185–204.

125. Mathewson, K.J., Chow, C.H.T., Dobson, K.G., Pope, E.I., Schmidt, L.A., van Lieshout, R.J., 2017. Mental health of extremely low birth weight survivors: A systematic review and meta-analysis. *Psychological Bulletin* 143, 347–383.
126. Maynard, T.M., Sikich, L., Lieberman, J.A., LaMantia, A.S., 2001. Neural development, cell-cell signaling, and the “two-hit” hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Bull* 27, 457–476.
127. McEwen, B.S., 2008. Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *Eur J Pharmacol* 583, 174–185.
128. McQuillen, P.S., Sheldon, R.A., Shatz, C.J., Ferriero, D.M., 2003. Selective vulnerability of subplate neurons after early neonatal hypoxia-ischemia. *J Neurosci* 23, 3308–3315.
129. Meltzer, A., de Water, J. van, 2017. The Role of the Immune System in Autism Spectrum Disorder. *Neuropsychopharmacology* 42, 284–298.
130. Mendelson, T., Kubzansky, L.D., Datta, G.D., Buka, S.L., 2008. Relation of female gender and low socioeconomic status to internalizing symptoms among adolescents: a case of double jeopardy? *Soc Sci Med* 66, 1284–1296.
131. Michels, K.B., Trichopoulos, D., Robins, J.M., Rosner, B.A., Manson, J.E., Hunter, D.J., Colditz, G.A., Hankinson, S.E., Speizer, F.E., Willett, W.C., 1996. Birthweight as a risk factor for breast cancer. *Lancet* 348, 1542–1546.
132. Mitanchez, D., Zydorczyk, C., Siddeek, B., Boubred, F., Benahmed, M., Simeoni, U., 2015. The offspring of the diabetic mother—short- and long-term implications. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 29, 256–269.
133. Mittal, V.A., Willhite, R., Daley, M., Bearden, C.E., Niendam, T., Ellman, L.M., Cannon, T.D., 2009. Obstetric complications and risk for conversion to psychosis among individuals at high clinical risk. *Early Interv Psychiatry* 3, 226–230.
134. Mittendorfer-Rutz, E., Rasmussen, F., Wasserman, D., 2004. Restricted fetal growth and adverse maternal psychosocial and socioeconomic conditions as risk factors for suicidal behaviour of offspring: a cohort study. *Lancet* 364, 1135–1140.
135. Moilanen, K., Jokelainen, J., Jones, P.B., Hartikainen, A.L., Järvelin, M.R., Isohanni, M., 2010. Deviant intrauterine growth and risk of schizophrenia: A 34-year follow-up of the Northern Finland 1966 Birth Cohort. *Schizophrenia Research* 124, 223–230.
136. Monk, C., Lugo-Candelas, C., Trumpff, C., 2019. Prenatal Developmental Origins of Future Psychopathology: Mechanisms and Pathways. *Annu. Rev. Clin. Psychol* 15, 16–17.
137. Morales, P., Bustamante, D., Espina-Marchant, P., Neira-Peña, T., Gutiérrez-Hernández, M.A., Allende-Castro, C., Rojas-Mancilla, E., 2011. Pathophysiology of perinatal asphyxia: can we predict and improve individual outcomes? *EPMA Journal* 2, 211–230.
138. Morsing, E., Asard, M., Ley, D., Stjernqvist, K., Marsál, K., 2011. Cognitive function after intrauterine growth restriction and very preterm birth. *Pediatrics* 127, e874-82.
139. Mueller, B.R., Bale, T.L., 2008. Sex-specific programming of offspring emotionality after stress early in pregnancy. *J Neurosci* 28, 9055–9065.
140. Mueser, K.T., McGurk, S.R., 2004. Schizophrenia. *Lancet* 363, 2063–2072.
141. Nelson, K.B., Lynch, J.K., 2004. Stroke in newborn infants. *Lancet Neurol* 3, 150–158.
142. Niederkrotenthaler, T., Rasmussen, F., Mittendorfer-Rutz, E., 2012. Perinatal conditions and parental age at birth as risk markers for subsequent suicide attempt and suicide: A population based case-control study. *European Journal of Epidemiology* 27, 729–738.

143. Nielsen, P.R., Mortensen, P.B., Dalman, C., Henriksen, T.B., Pedersen, M.G., Pedersen, C.B., Agerbo, E., 2013. Fetal Growth and Schizophrenia: A Nested Case-Control and Case-Sibling Study. *Schizophrenia Bulletin* 39, 1337–1342.
144. Nosarti, C., Reichenberg, A., Murray, R.M., Cnattingius, S., Lambe, M.P., Yin, L., MacCabe, J., Rifkin, L., Hultman, C.M., 2012. Preterm birth and psychiatric disorders in young adult life. *Archives of General Psychiatry* 69.
145. Odgers, C.L., Moffitt, T.E., Broadbent, J.M., Dickson, N., Hancox, R.J., Harrington, H., Poulton, R., Sears, M.R., Thomson, W.M., Caspi, A., 2008. Female and male antisocial trajectories: from childhood origins to adult outcomes. *Dev Psychopathol* 20, 673–716.
146. Olesen, A.W., Westergaard, J.G., Olsen, J., 2003. Perinatal and maternal complications related to postterm delivery: A national register-based study, 1978-1993. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 189, 222–227.
147. Page, M.J., McKenzie, J.E., Bossuyt, P.M., Boutron, I., Hoffmann, T.C., Mulrow, C.D., Shamseer, L., Tetzlaff, J.M., Akl, E.A., Brennan, S.E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J.M., Hróbjartsson, A., Lalu, M.M., Li, T., Loder, E.W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L.A., Stewart, L.A., Thomas, J., Tricco, A.C., Welch, V.A., Whiting, P., Moher, D., 2021. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ* 372.
148. Pagida, M.A., Konstantinidou, A.E., Tsekoura, E., Mangoura, D., Patsouris, E., Panayotacopoulou, M.T., 2013. Vulnerability of the mesencephalic dopaminergic neurons of the human neonate to prolonged perinatal hypoxia: an immunohistochemical study of tyrosine hydroxylase expression in autopsy material. *J Neuropathol Exp Neurol* 72, 337–350.
149. Panayotacopoulou, M.T., Malidelis, Y., van Heerikhuize, J., Unmehopa, U., Swaab, D., 2005. Individual differences in the expression of tyrosine hydroxylase mRNA in neurosecretory neurons of the human paraventricular and supraoptic nuclei: positive correlation with vasopressin mRNA. *Neuroendocrinology* 81, 329–338.
150. Panayotacopoulou, M.T., Raadsheer, F.C., Swaab, D.F., 1994. Colocalization of tyrosine hydroxylase with oxytocin or vasopressin in neurons of the human paraventricular and supraoptic nucleus. *Brain Res Dev Brain Res* 83, 59–66.
151. Pesonen, A.-K., Räikkönen, K., Heinonen, K., Andersson, S., Hovi, P., Järvenpää, A.-L., Eriksson, J.G., Kajantie, E., 2008. Personality of young adults born prematurely: the Helsinki study of very low birth weight adults. *J Child Psychol Psychiatry* 49, 609–617.
152. Pyhälä, R., Räikkönen, K., Pesonen, A.-K., Heinonen, K., Lahti, J., Hovi, P., Strang-Karlsson, S., Andersson, S., Eriksson, J.G., Järvenpää, A.-L., Kajantie, E., 2011. Parental bonding after preterm birth: child and parent perspectives in the Helsinki study of very low birth weight adults. *J Pediatr* 158, 251–6.e1.
153. Pyhälä, R., Wolford, E., Kautiainen, H., Andersson, S., Bartmann, P., Baumann, N., Brubakk, A.-M., Evensen, K.A.I., Hovi, P., Kajantie, E., Lahti, M., van Lieshout, R.J., Saigal, S., Schmidt, L.A., Indredavik, M.S., Wolke, D., Räikkönen, K., 2017. Self-Reported Mental Health Problems Among Adults Born Preterm: A Meta-analysis. *Pediatrics* 139.
154. Räikkönen, K., Lahti, M., Heinonen, K., Pesonen, A.-K., Wahlbeck, K., Kajantie, E., Osmond, C., Barker, D.J.P., Eriksson, J.G., 2011. Risk of severe mental disorders in adults separated temporarily from their parents in childhood: the Helsinki birth cohort study. *J Psychiatr Res* 45, 332–338.
155. Raikkonen, K., Pesonen, A.-K., Heinonen, K., Lahti, J., Komsu, N., Eriksson, J.G., Seckl, J.R., Jarvenpaa, A.-L., Strandberg, T.E., 2009. Maternal Licorice Consumption and Detrimental Cognitive and Psychiatric Outcomes in Children. *American Journal of Epidemiology* 170, 1137–1146.

156. Rantakallio, P., 1969. Groups at risk in low birth weight infants and perinatal mortality. *Acta Paediatr Scand* 193, Suppl 193:1+.
157. Ravelli, G.P., Stein, Z.A., Susser, M.W., 1976. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med* 295, 349–353.
158. Rawana, J.S., Morgan, A.S., 2014. Trajectories of depressive symptoms from adolescence to young adulthood: the role of self-esteem and body-related predictors. *J Youth Adolesc* 43, 597–611.
159. Rice, D., Barone, S., 2000. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect* 108 Suppl 3, 511–533.
160. Rice, F., Harold, G.T., Boivin, J., van den Bree, M., Hay, D.F., Thapar, A., 2010. The links between prenatal stress and offspring development and psychopathology: disentangling environmental and inherited influences. *Psychological Medicine* 40, 335–345.
161. Robinson, R., Lahti-Pulkkinen, M., Schnitzlein, D., Voit, F., Girchenko, P., Wolke, D., Lemola, S., Kajantie, E., Heinonen, K., Räikkönen, K., 2020. Mental health outcomes of adults born very preterm or with very low birth weight: A systematic review. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 25, 101113.
162. Roseboom, T.J., van der Meulen, J.H., Ravelli, A.C., Osmond, C., Barker, D.J., Bleker, O.P., 2001. Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. *Mol Cell Endocrinol* 185, 93–98.
163. Rudolph, M.D., Graham, A.M., Feczko, E., Miranda-Dominguez, O., Rasmussen, J.M., Nardos, R., Entringer, S., Wadhwa, P.D., Buss, C., Fair, D.A., 2018. Maternal IL-6 during pregnancy can be estimated from newborn brain connectivity and predicts future working memory in offspring. *Nat Neurosci* 21, 765–772.
164. Rutter, M., 2005. Environmentally mediated risks for psychopathology: research strategies and findings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44, 3–18.
165. Sabunciyan, S., Aryee, M.J., Irizarry, R.A., Rongione, M., Webster, M.J., Kaufman, W.E., Murakami, P., Lessard, A., Yolken, R.H., Feinberg, A.P., Potash, J.B., Consortium, G., 2012. Genome-Wide DNA Methylation Scan in Major Depressive Disorder. *PLoS ONE* 7, e34451.
166. Sacks, K.N., Friger, M., Shoham-Vardi, I., Abokaf, H., Spiegel, E., Sergienko, R., Landau, D., Sheiner, E., 2016. Prenatal exposure to gestational diabetes mellitus as an independent risk factor for long-term neuropsychiatric morbidity of the offspring. *Am J Obstet Gynecol* 215, 380.e1–7.
167. Salmaso, N., Jablonska, B., Scafidi, J., Vaccarino, F.M., Gallo, V., 2014. Neurobiology of premature brain injury. *Nat Neurosci* 17, 341–346.
168. Scheinost, D., Sinha, R., Cross, S.N., Kwon, S.H., Sze, G., Constable, R.T., Ment, L.R., 2017. Does prenatal stress alter the developing connectome? *Pediatr Res* 81, 214–226.
169. Schlotz, W., Jones, A., Godfrey, K.M., Phillips, D.I.W., 2008a. Effortful control mediates associations of fetal growth with hyperactivity and behavioural problems in 7- to 9-year-old children. *J Child Psychol Psychiatry* 49, 1228–1236.
170. Schlotz, W., Kumsta, R., Layes, I., Entringer, S., Jones, A., Wüst, S., 2008b. Covariance Between Psychological and Endocrine Responses to Pharmacological Challenge and Psychosocial Stress: A Question of Timing. *Psychosomatic Medicine* 70, 787–796.
171. Schlotz, W., Phillips, D.I.W., 2009. Fetal origins of mental health: evidence and mechanisms. *Brain Behav Immun* 23, 905–916.
172. Shams, M., Kilby, M.D., Somerset, D.A., Howie, A.J., Gupta, A., Wood, P.J., Afnan, M., Stewart, P.M., 1998. 11Beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in human pregnancy and reduced expression in intrauterine growth restriction. *Hum Reprod* 13, 799–804.

173. Sharma, D., Shastri, S., Sharma, P., 2016. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clinical Medicine Insights: Pediatrics* 10, CMPed.S40070.
174. Shoval, G., Weizman, A., 2005. The possible role of neurotrophins in the pathogenesis and therapy of schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 15, 319–329.
175. Simeoni, U., Barker, D.J., 2009. Offspring of diabetic pregnancy: long-term outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med* 14, 119–124.
176. Spann, M.N., Monk, C., Scheinost, D., Peterson, B.S., 2018. Maternal Immune Activation During the Third Trimester Is Associated with Neonatal Functional Connectivity of the Salience Network and Fetal to Toddler Behavior. *J Neurosci* 38, 2877–2886.
177. Stanner, S.A., Bulmer, K., Andrès, C., Lantseva, O.E., Borodina, V., Poteen, V. v, Yudkin, J.S., 1997. Does malnutrition in utero determine diabetes and coronary heart disease in adulthood? Results from the Leningrad siege study, a cross sectional study. *BMJ* 315, 1342–1348.
178. St-Cyr, S., Abuaiash, S., Sivanathan, S., McGowan, P.O., 2017. Maternal programming of sex-specific responses to predator odor stress in adult rats. *Horm Behav* 94, 1–12.
179. Tau, G.Z., Peterson, B.S., 2010. Normal development of brain circuits. *Neuropsychopharmacology* 35, 147–168.
180. Taylor, H.G., Margevicius, S., Schluchter, M., Andreias, L., Hack, M., 2015. Persisting Behavior Problems in Extremely Low Birth Weight Adolescents. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics* 36, 178–187.
181. Teramo, K.A., 2010. Obstetric problems in diabetic pregnancy - The role of fetal hypoxia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 24, 663–671.
182. Thomas, B.H., Ciliska, D., Dobbins, M., Micucci, S., 2004. A Process for Systematically Reviewing the Literature: Providing the Research Evidence for Public Health Nursing Interventions. *Worldviews on Evidence-Based Nursing* 1, 176–184.
183. Thompson, C., Syddall, H., Rodin, I., Osmond, C., Barker, D.J., 2001. Birth weight and the risk of depressive disorder in late life. *Br J Psychiatry* 179, 450–455.
184. Tully, L.A., Arseneault, L., Caspi, A., Moffitt, T.E., Morgan, J., 2004. Does Maternal Warmth Moderate the Effects of Birth Weight on Twins' Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Symptoms and Low IQ? *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 72, 218–226.
185. Tuovinen, S., Rääkkönen, K., Kajantie, E., Pesonen, A.-K., Heinonen, K., Osmond, C., Barker, D.J.P., Eriksson, J.G., 2010. Depressive symptoms in adulthood and intrauterine exposure to pre-eclampsia: the Helsinki Birth Cohort Study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 117, 1236–1242.
186. Vambergue, A., Fajardy, I., 2011. Consequences of gestational and pregestational diabetes on placental function and birth weight. *World J Diabetes* 2, 196–203.
187. van Lieshout, R.J., Boylan, K., 2010. Increased Depressive Symptoms in Female but Not Male Adolescents Born at Low Birth Weight in the Offspring of a National Cohort. *The Canadian Journal of Psychiatry* 55, 422–430.
188. van Lieshout, R.J., Boyle, M.H., 2011. Canadian youth born large or small for gestational age and externalizing and internalizing problems. *Canadian Journal of Psychiatry* 56, 227–234.
189. van Lieshout, R.J., Boyle, M.H., Saigal, S., Morrison, K., Schmidt, L.A., 2015. Mental health of extremely low birth weight survivors in their 30s. *Pediatrics* 135, 452–459.

190. Vasiliadis, H.M., Buka, S.L., Martin, L.T., Gilman, S.E., 2010. Fetal growth and the lifetime risk of generalized anxiety disorder. *Depression and Anxiety* 27, 1066–1072.
191. Wang, Y., Fu, W., Liu, J., 2016. Neurodevelopment in children with intrauterine growth restriction: adverse effects and interventions. *J Matern Fetal Neonatal Med* 29, 660–668.
192. Warner, M.J., Ozanne, S.E., 2010. Mechanisms involved in the developmental programming of adulthood disease. *Biochem J* 427, 333–347.
193. Weaver, I.C.G., Cervoni, N., Champagne, F.A., D'Alessio, A.C., Sharma, S., Seckl, J.R., Dymov, S., Szyf, M., Meaney, M.J., 2004. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 7, 847–854.
194. Wehkalampi, K., Hovi, P., Strang-Karlsson, S., Räikkönen, K., Pesonen, A.K., Heinonen, K., Mäkitie, O., Järvenpää, A.L., Eriksson, J.G., Andersson, S., Kajantie, E., 2010. Reduced body size and shape-related symptoms in young adults born preterm with very low birth weight: Helsinki study of very low birth weight adults. *Journal of Pediatrics* 157.
195. Weissmann-Brenner, A., Simchen, M.J., Zilberberg, E., Kalter, A., Weisz, B., Achiron, R., Dulitzky, M., 2012. Maternal and neonatal outcomes of large for gestational age pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 91, 844–849.
196. Welberg, L.A., Seckl, J.R., Holmes, M.C., 2000. Inhibition of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase, the foeto-placental barrier to maternal glucocorticoids, permanently programs amygdala GR mRNA expression and anxiety-like behaviour in the offspring. *Eur J Neurosci* 12, 1047–1054.
197. West, N.A., Crume, T.L., Maligie, M.A., Dabelea, D., 2011. Cardiovascular risk factors in children exposed to maternal diabetes in utero. *Diabetologia* 54, 504–507.
198. Wüst, S., Entringer, S., Federenko, I.S., Schlotz, W., Hellhammer, D.H., 2005. Birth weight is associated with salivary cortisol responses to psychosocial stress in adult life. *Psychoneuroendocrinology* 30, 591–598.
199. Xiang, A.H., Wang, X., Martinez, M.P., Walthall, J.C., Curry, E.S., Page, K., Buchanan, T.A., Coleman, K.J., Getahun, D., 2015. Association of maternal diabetes with autism in offspring. *JAMA* 313, 1425–1434.
200. Zhang, Y.-P., Liu, X.-H., Gao, S.-H., Wang, J.-M., Gu, Y.-S., Zhang, J.-Y., Zhou, X., Li, Q.-X., 2012. Risk Factors for Preterm Birth in Five Maternal and Child Health Hospitals in Beijing. *PLoS ONE* 7, e52780.
201. Zornberg, G.L., Buka, S.L., Tsuang, M.T., 2000. Hypoxic-ischemia-related fetal/neonatal complications and risk of schizophrenia and other nonaffective psychoses: a 19-year longitudinal study. *Am J Psychiatry* 157, 196–202.

ΔΙΑΔΙΚΤΥΟ

1. Macrosomia: ACOG Practice Bulletin, Number 216, 2020. . *Obstet Gynecol* 135, E18–E35.
2. WHO, n.d. Depression [WWW Document]. URL <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> (accessed 2.20.22).
3. Quality Assessment Tool for Quantitative Studies [WWW Document], 2004. URL <https://www.ephpp.ca/quality-assessment-tool-for-quantitative-studies/> (accessed 2.20.22).
4. PRISMA [WWW Document], n.d. URL <http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/PRISMAStatement> (accessed 2.20.22).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α

Πίνακας 4 : Κριτήρια ένταξης - αποκλεισμού μελετών

	Κριτήρια Ένταξης	Κριτήρια Αποκλεισμού
Population (πληθυσμός)	<ul style="list-style-type: none">- Παιδιά και ενήλικες με ιστορικό διαταραχής της ενδομήτριας αύξησης	<ul style="list-style-type: none">- Μελέτες σε ζώα- Πληθυσμός με συγγενείς ανωμαλίες- Μελέτες σε διδύμους- Μελέτες που χρησιμοποίησαν για δείκτες της ενδομήτριας αύξησης ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά σε όλο το εύρος της αύξησης
Intervention (παρέμβαση)		
Comparator (σύγκριση)	<ul style="list-style-type: none">- Παιδιά και ενήλικες χωρίς ιστορικό διαταραχής της ενδομήτριας αύξησης	
Outcomes (αποτελέσματα)	<ul style="list-style-type: none">- Εκτίμηση της επίπτωσης της ψυχιατρικής πάθησης ή άλλης διαταραχής της ψυχικής υγείας	<ul style="list-style-type: none">- Αναπτυξιακές διαταραχές
Study design (σχεδιασμός μελέτης)	<ul style="list-style-type: none">- Συγχρονικές μελέτες (cross sectional studies)- Μελέτες ασθενών-μαρτύρων (case-control studies)- Μελέτες Κοόρτης (cohort studies)- Κλινικές δοκιμές	<ul style="list-style-type: none">- Συστηματικές ανασκοπήσεις- Μετα-ανάλυσεις- Γράμματα στον εκδότη- Ερευνητικά πρωτόκολλα- Περιγραφή περιπτώσεων
Άλλα		<ul style="list-style-type: none">- Αδυναμία ανάκτησης πλήρους κειμένου- Δημοσίευση σε άλλη γλώσσα πλην της Αγγλικής ή της Ελληνικής .

Πίνακας 5 : Ποιοτική Αξιολόγηση Μελετών Κατά ΕΡΗΡΡ

ΤΙΤΛΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΜΕΛΕΤΗ	ΣΦΑΛΜΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ	ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΣΥΓΧΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	ΤΥΦΛΟΤΗΤΑ	ΜΕΘΟΔΟΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ ΕΛΛΕΙΠΟΥΣΩΝ ΤΙΜΩΝ	ΣΥΝΟΛΙΚΑ
Psychopathology in young adults born at extremely low birth weight	Boyle et al. 2011	Μέτρια	Μέτρια	Ισχυρή	Ασθενής	Ισχυρή	Ισχυρή	Μέτρια
Birth Weight, Stress, and Symptoms of Depression in Adolescence: Evidence of Fetal Programming in a National Canadian Cohort	Colman et al. 2012	Μέτρια	Μέτρια	Ασθενής	Μέτρια	Ισχυρή	Μέτρια	Μέτρια
Perinatal Risk and Psychiatric Outcome in Adolescents Born Preterm with Very Low Birth Weight or Term Small for Gestational Age	Indredavik et al. 2010	Μέτρια	Μέτρια	Ασθενής	Μέτρια	Ισχυρή	Ισχυρή	Μέτρια
Intrauterine growth restriction – a population-based study of the association with academic performance and psychiatric health	Kierulf Strømme et al. 2014	Ισχυρή	Μέτρια	Ασθενής	Μέτρια	Ισχυρή	Μέτρια	Μέτρια
Psychiatric Disorders and General Functioning in Low Birth Weight Adults: A Longitudinal Study	Lærum et al. 2017	Μέτρια	Μέτρια	Ισχυρή	Μέτρια	Ισχυρή	Ισχυρή	Ισχυρή
Psychiatric symptoms and risk factors in adults born preterm with very low birthweight or born small for gestational age at term	Lærum et al. 2019	Μέτρια	Μέτρια	Ισχυρή	Μέτρια	Ισχυρή	Μέτρια	Ισχυρή
Late preterm birth, post-term birth, and abnormal fetal growth as risk factors for severe mental disorders from early to late adulthood	Lahti et al. 2015	Μέτρια	Μέτρια	Μέτρια	Μέτρια	Μέτρια	Ασθενής	Μέτρια
Psychiatric morbidity in two low birth weight groups assessed by diagnostic interview in young adulthood	Lund et al. 2011	Μέτρια	Μέτρια	Μέτρια	Μέτρια	Ισχυρή	Ασθενής	Μέτρια
Deviant intrauterine growth and risk of schizophrenia: A 34-year follow-up of the Northern Finland 1966 Birth Cohort	Moilanen et al. 2010	Ισχυρή	Μέτρια	Ασθενής	Μέτρια	Ισχυρή	Ισχυρή	Μέτρια
Perinatal conditions and parental age at birth as risk markers for subsequent suicide attempt and suicide: a population based case-control study	Niederkrötenhaler, Rasmussen, and Mittendorfer-Rutz 2012	Ισχυρή	Μέτρια	Ισχυρή	Μέτρια	Ισχυρή	Ισχυρή	Ισχυρή
Fetal Growth and Schizophrenia: A Nested Case-Control and Case-Sibling Study	Nielsen et al. 2013	Ισχυρή	Μέτρια	Μέτρια	Μέτρια	Ισχυρή	Ισχυρή	Ισχυρή
Preterm Birth and Psychiatric Disorders in Young Adult Life	Nosarti et al. 2012	Ισχυρή	Μέτρια	Μέτρια	Ισχυρή	Ισχυρή	Ισχυρή	Ισχυρή
Increased Depressive Symptoms in Female but Not Male Adolescents Born at Low Birth Weight in the Offspring of a National Cohort	van Lieshout and Boylan 2010	Ισχυρή	Μέτρια	Ισχυρή	Μέτρια	Μέτρια	Μέτρια	Ισχυρή
Canadian Youth Born Large or Small for Gestational Age and Externalizing and Internalizing Problems	van Lieshout and Boyle 2011	Ισχυρή	Μέτρια	Ισχυρή	Μέτρια	Ισχυρή	Ασθενής	Μέτρια
Mental Health of Extremely Low Birth Weight Survivors in Their 30s	van Lieshout et al. 2015	Ασθενής	Μέτρια	Ισχυρή	Μέτρια	Ισχυρή	Ασθενής	Ασθενής
Fetal growth and the lifetime risk of generalized anxiety disorder	Vasiliadis et al. 2010	Μέτρια	Μέτρια	Ισχυρή	Μέτρια	Ισχυρή	Μέτρια	Ισχυρή
Reduced Body Size and Shape-Related Symptoms in Young Adults Born Preterm with Very Low Birth Weight: Helsinki Study of Very Low Birth Weight Adults	Wehkalampi et al. 2010	Μέτρια	Μέτρια	Ισχυρή	Μέτρια	Ισχυρή	Μέτρια	Ισχυρή

Διαταραχές της Ενδομήτριας Αύξησης και Ψυχιατρικές Διαταραχές : Συστηματική Ανασκόπηση
 ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

Πίνακας 6 : Ψυχική Υγεία

ΤΙΤΛΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΜΕΛΕΤΗ	ΧΩΡΑ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΜΕΓΕΘΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ	ΗΛΙΚΙΑ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ	ΟΜΑΔΑ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑΣ ΑΥΞΗΣΗΣ	ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΠΑΘΗΣΗ	ΤΡΟΠΟΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ ΠΑΘΗΣΗΣ	ΚΥΡΙΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	ΣΥΓΧΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΜΕΛΕΤΗΘΗΚΑΝ	ΣΥΓΧΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ
Intrauterine growth restriction – a population-based study of the association with academic performance and psychiatric health	Kierulf Strømme et al. 2014	Νορβηγία	Μελέτη Κοόρτης	2131 (260 SGA και 1871 AGA)	Εφηβική (15-16) Και Νεαρή Ενήλικη Ζωή (18-19)	SGA	SGA : Βάρος Γέννησης <10 ^η ΕΘ για την ηλικία κύησης	Ψυχική Υγεία	Συμπλήρωση Ερωτηματολογίου από τους Συμμετέχοντες (HSCL-10, SDQ)	<p>SGA 2.5 ΕΘ Ψυχικό Στρες στην ηλικία 15-16 N (%) ΝΑΙ 7(12.7) p= 0,34 ΟΧΙ 48(87.3)</p> <p>Ψυχικό Στρες στην ηλικία 18-19 N(%) ΝΑΙ 12(21,8) p= 0,81 ΟΧΙ 43(78.2)</p> <p>SGA 5.0 ΕΘ Ψυχικό Στρες στην ηλικία 15-16 N(%) ΝΑΙ 19(13.9) p= 0,24 ΟΧΙ 118(86.1)</p> <p>Ψυχικό Στρες στην ηλικία 18-19 N(%) ΝΑΙ 29(21,0) p= 0,53 ΟΧΙ 109(79.0)</p> <p>SGA 10.0 ΕΘ Ψυχικό Στρες στην ηλικία 15-16 N(%) ΝΑΙ 47(18.4) p= 0,73 ΟΧΙ 209(81.6)</p> <p>Ψυχικό Στρες στην ηλικία 18-19 N(%) ΝΑΙ 57(22,1) p= 0,65 ΟΧΙ 201(77.9)</p> <p>AGA Ψυχικό Στρες στην ηλικία 15-16 N(%) ΝΑΙ 324(14.7) ΟΧΙ 1536(82.6)</p> <p>Ψυχικό Στρες στην ηλικία 18-19 N(%) ΝΑΙ 435(23.3) ΟΧΙ 1428(76.7)</p>	A. Δομή Οικογένειας B. Μορφωτικό Επίπεδο Μητέρας C. Προωρότητα D. Μετανάστευση	Η Ανάλυση Αφορούσε μόνο τα Ακαδημαϊκά Επιτεύγματα και Όχι την Ψυχική Υγεία
Perinatal Risk and Psychiatric Outcome in Adolescents Born Preterm With Very Low Birth Weight or Term Small for Gestational Age	Indredavik et al. 2010	Νορβηγία	Μελέτη Κοόρτης	65 VLBW (41 AGA+ 24 SGA) 59 Τελειόμηνα SGA 81 NBW ως Ομάδα Ελέγχου	Εφηβεία	πρώωρα VLBW Τελειόμηνα SGA	VLBW : Βάρος Γέννησης ≤1500 g SGA : Βάρος Γέννησης <10 ΕΘ για το Φύλο και την Ηλικία Κύηση και τον Αριθμό των Αδερφών	Ψυχιατρικές Διαταραχές	Ημιδομημένη Συνέντευξη μητέρων (K-SADS)	<p>Ψυχιατρικές Διagnώσεις MEAN (SE) VLBW 28(6) P<0.001 SGA 8(4) NBW 5(2)</p>	A. Κοινωνικοοικονομικά Προβλήματα Οικογένειας B. Φύλο C. Ψυχική Υγεία Μητέρας	Κανένας σχετικά με τις Ψυχιατρικές Διαταραχές

Σημείωση : **HSCL-10** : Hopkins Symptoms Checklist **SDQ** : Strength and Difficulties Questionnaire **K-SADS**: Schedule for Affective Disorder and Schizophrenia for School-age children,

(Συνέχεια στην επόμενη σελίδα)

Διαταραχές της Ενδομήτριας Αύξησης και Ψυχιατρικές Διαταραχές : Συστηματική Ανασκόπηση
 ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

Πίνακας 6 (Συνέχεια) : Ψυχική Υγεία

ΤΙΤΛΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΜΕΛΕΤΗ	ΧΩΡΑ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΜΕΓΕΘΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ	ΗΛΙΚΙΑ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ	ΟΜΑΔΑ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑΣ ΑΥΞΗΣΗΣ	ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΠΑΘΗΣΗ	ΤΡΟΠΟΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ ΠΑΘΗΣΗΣ	ΚΥΡΙΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	ΣΥΓΧΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΜΕΛΕΤΗΘΗΚΑΝ	ΣΥΓΧΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ
Psychiatric Disorders and General Functioning in Low Birth Weight Adults: A Longitudinal Study	Larum et al. 2017	Νορβηγία	Μελέτη Κοόρτης	44 Πρόωρα VLBW	Ενήλικος Ζωή (>26 Ετών)	Πρόωρα VLBW	VLBW : Βάρος Γέννησης <1500 γρ. SGA: Βάρος Γέννησης <10 ΕΘ για την ηλικία κύησης, το φύλο και το αριθμό των αδερφών	Ψυχιατρικές Παθήσεις και Λειτουργικότητα	Ημιδομημένη Συνέντευξη (M.I.N.I./GAF-F)	<p>Όποιαδήποτε Ψυχιατρική Διάγνωση N (%) Πρόωρα VLBW 16 (36%) p=0.003 Τελειόμηνα SGA 24 (38 %) p=0.002 NBW 11 (14%)</p> <p>Διαταραχές του Συναίσθηματος N (%) Πρόωρα VLBW 8 (18%) p=0.001 Τελειόμηνα SGA 9 (14 %) p=0.001 NBW 0 (0)</p> <p>Διαταραχές που συνδέονται με καταχρήσεις N (%) Πρόωρα VLBW 0 (0) Τελειόμηνα SGA 7 (11 %) NBW 5 (6%)</p> <p>ΔΕΠΥ N (%) Πρόωρα VLBW 4 (9%) Τελειόμηνα SGA 2 (3 %) NBW 1 (1%)</p> <p>Ψυχωτικές Διαταραχές N (%) Πρόωρα VLBW 1 (2%) Τελειόμηνα SGA 0 (0 %) NBW 0 (0%)</p> <p>Διαταραχές Πρόσληψης Τροφής N (%) Πρόωρα VLBW 0 (0%) Τελειόμηνα SGA 0 (0 %) NBW 0 (0%)</p> <p>Σωματοποιητικές Διαταραχές N (%) Πρόωρα VLBW 4 (9%) p=0.019 Τελειόμηνα SGA 6 (9 %) p=0.019 NBW 0 (0%)</p> <p>Συννοσηρότητα ≥2 N (%) Πρόωρα VLBW 10 (23%) Τελειόμηνα SGA 9 (14 %) NBW 2 (2%)</p> <p>Συννοσηρότητα ≥3 N (%) Πρόωρα VLBW 3 (7%) Τελειόμηνα SGA 6 (9 %) NBW 0 (0%)</p> <p>Εκτίμηση Λειτουργικότητας N (%) Πρόωρα VLBW 78.53 (7%) Τελειόμηνα SGA 83.5(11,8%) NBW 87.4 (8,7%)</p>	A. Φύλο B. Ηλικία της Μητέρας κατά τη Γέννηση C. Κάπνισμα Μητέρας D. Κοινωνικοοικονομικό Επίπεδο E. IQ Σκορ Σε Ηλικία 19 Ετών F. Global Severity Index Μητέρας (Εκτίμηση Στην Ηλικία Των 14) G. Global Severity Index Πατέρα (Εκτίμηση Στην Ηλικία Των 14)	Δείκτης Νοημοσύνης για την ομάδα VLBW στην εκτίμηση του κινδύνου εκδήλωσης οποιασδήποτε ψυχιατρικής πάθησης
				64 Τελειόμηνα SGA						81 NBW		
Psychiatric morbidity in two low birth weight groups assessed by diagnostic interview in young adulthood	Lund et al. 2011	Νορβηγία	Μελέτη Κοόρτης	44 Πρόωρα VLBW	Νεαρή Ενήλικος Ζωή (20 Ετών)	Πρόωρα VLBW	VLBW : Βάρος Γέννησης <1500 γρ SGA: <10 ΕΘ για την ηλικία κύησης, το φύλο και το αριθμό των αδερφών	Ψυχιατρικές Παθήσεις	Ημιδομημένη Συνέντευξη (K-SADS-PL/ SCID-II/CGAS)	<p>Ψυχωτική Διάγνωση OR (95% CI) VLBW 5.6 (1.9–15.9) p 0.001 SGA 3.9 (1.4–11.0) p 0.009</p>	A. Φύλο B. Ηλικία C. Κοινωνικοοικονομικό Επίπεδο	Κοινωνικοοικονομικό Επίπεδο

Σημείωση : **MINI** :Mini International Neuropsychiatric Interview **GAF-S** : Global Assessment of Functioning -split version **K-SADS-PL**: Schedule for Affective Disorder and Schizophrenia for School-age children, Present and Life time Version
SCID-II :Structured Clinical Interview for DSM-IV Personality Disorders **CGAS** :Children’s Global Assessment Scale

(Συνέχεια στην επόμενη σελίδα)

Διαταραχές της Ενδομήτριας Αύξησης και Ψυχιατρικές Διαταραχές : Συστηματική Ανασκόπηση
 ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

Πίνακας 6 (Συνέχεια) : Ψυχική Υγεία

ΤΙΤΛΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΜΕΛΕΤΗ	ΧΩΡΑ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΜΕΓΕΘΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ	ΗΛΙΚΙΑ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ	ΟΜΑΔΑ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑΣ ΑΥΞΗΣΗΣ	ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΠΑΘΗΣΗ	ΤΡΟΠΟΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ ΠΑΘΗΣΗΣ	ΚΥΡΙΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	ΣΥΓΧΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΜΕΛΕΤΗΘΗΚΑΝ	ΣΥΓΧΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	ΆΛΛΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ
Late preterm birth, post-term birth, and abnormal fetal growth as risk factors for severe mental disorders from early to late adulthood	Lahti et al. 2015	Φιλανδία	Μελέτη Κοόρτης	287 SGA	Ενήλικος Ζωή (42 Ετών)	SGA	SGA: Βάρος Γέννησης < 2 S.D από το μέσο βάρος για το φύλο και την ηλικία κύησης LGA: Βάρος Γέννησης > 2 S.D από το μέσο βάρος για το φύλο και την ηλικία κύησης	Ψυχικές Διαταραχές	Εθνικές Βάσεις Δεδομένων (Finnish Hospital Discharge/ Causes Of Death Register)	<p>Όποιαδήποτε Ψυχιατρική Διάγνωση HR(95% CI) SGA 1.39 (1.05-1.85) p=0.02 LGA 1.03(0.75-1.41) p>0.05</p> <p>Κατάχρηση ουσιών HR(95% CI) SGA 1.64(1.14-2.37) p=0.01 LGA 1.01(0.65-1.58) p>0,05</p> <p>Ψυχιατρικές Διαταραχές HR(95% CI) SGA 1.39(0.74-2.62) p>0.05 LGA1.23(0.63-2.39) p>0,05</p> <p>Διαταραχές Συναισθήματος HR(95% CI) SGA 1.41(0.87-2.29) p>0.05 LGA 1.37(0.86-2.20) p>0,05</p> <p>Ανώδης Διαταραχές HR(95% CI) SGA 1.47(0.78-2.76) p>0.05 LGA 1.39(0.74-2.61) p>0,05</p> <p>Διαταραχές Προσωπικότητας HR(95% CI) SGA 0.96(0.35-2.58) p>0.05 LGA 0.67(0.21-2.10) p>0,05</p> <p>Αυτοκτονία HR(95% CI) SGA 0.37(0.05-2.65) p>0.05 LGA 1.39(0.51-3.77) p>0,05</p> <p>Απόπειρα Αυτοκτονίας HR(95% CI) SGA 1.80 (0.50-5.11) p>0.05 LGA 0.52(0.07-3.75) p>0,05</p>	A. Φύλο B. Χρονολογία Γέννησης C. Κοινωνικοοικονομικό Επίπεδο D. Οικονομικά Προφίλ Μητέρας	Θήλυ φύλο για τα LGA νεογνά στην εκτίμηση του κινδύνου εκδήλωσης ψυχιατρικής διαταραχής	Ο έλεγχος σχετικά με την ηλικία κύησης εμφάνισε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα για τα παρατασιακά νεογνά και τα όψιμα πρόωρα άρρενα νεογνά
				301 LGA		LGA				12009 AGA			
Preterm Birth and Psychiatric Disorders in Young Adult Life	Nosarti et al. 2012	Σουηδία	Μελέτη Κοόρτης	1 301 522	Νεαρή Ενήλικος Ζωή (16-29)	SGA	SGA < 2 S.D από το μέσο βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης LGA > 2 S.D το μέσο βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης	Ψυχικές Διαταραχές	Εθνικές Βάσεις Δεδομένων (Swedish Medical Birth Register, Swedish National Hospital Discharge Register, Swedish Multi-Generation Register)	<p>Μη Συναισθηματική Ψύγωση HR (95% CI) SGA 1.0 (0.7-1.5) LGA 0.9 (0.5-1.5)</p> <p>Καταθλιπτική Διαταραχή HR (95% CI) SGA 1.1 (0.9-1.4) LGA 0.7 (0.5-1.0)</p> <p>Διπολική Διαταραχή HR (95% CI) SGA 1.0 (0.5-2.0) LGA 0.8 (0.3-2.1)</p> <p>Διαταραχές Πρόσληψης Τροφής HR (95% CI) SGA 0.7 (0.4-1.3) LGA 0.7 (0.3-1.5)</p> <p>Κατάχρηση Ουσιών HR (95% CI) SGA 1.4 (1.2-1.6) LGA 0.8 (0.6-1.1)</p> <p>Εξάρτηση από το Άλκοολ HR (95% CI) SGA 1.42 (1.0 -1.4) LGA 0.9 (0.7-1.1)</p>	A. Φύλο B. Η Ηλικία Μητέρας κατά το Τοκετό C. Αριθμός αδερφών D. Μορφωτικό Επίπεδο Μητέρας E. Ιστορικό Ψυχιατρικών Παθήσεων Μητέρας	Όχι	Στον έλεγχο σχετικά με την ηλικία κύησης η προурότητα συνδέθηκε στατιστικά σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας για ψυχιατρικές παθήσεις στη νεαρή ηλικία ζωής
				LGA									

(Συνέχεια στην επόμενη σελίδα)

Διαταραχές της Ενδομήτριας Αύξησης και Ψυχιατρικές Διαταραχές : Συστηματική Ανασκόπηση
 ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

Πίνακας 6 (Συνέχεια) : Ψυχική Υγεία

ΤΙΤΛΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΜΕΛΕΤΗ	ΧΩΡΑ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΜΕΓΕΘΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ	ΗΛΙΚΙΑ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ	ΟΜΑΔΑ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑΣ ΑΥΞΗΣΗΣ	ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΠΑΘΗΣΗ	ΤΡΟΠΟΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ ΠΑΘΗΣΗΣ	ΚΥΡΙΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	ΣΥΓΧΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΜΕΛΕΤΗΘΗΚΑΝ	ΣΥΓΧΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ
Mental Health of Extremely Low Birth Weight Survivors in Their 30s	van Lieshout et al. 2015	Καναδάς	Μελέτη Κοόρτης	84 ELBW (26 SGA-58 AGA) 90 NBW	Νεαρή Ενήλικος Ζωή (22-26 Και 29-36)	ELBW (SGA+AGA)	ELBW: Βάρος Γέννησης <1000 γρ. SGA : Βάρος Γέννησης <10 th ΕΘ για την ηλικία κύησης	Ψυχική Υγεία	Δομημένη Συνέντευξη (Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) και MINI-PLUS)	<p>ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΤΗ ΣΤΙΓΜΗ ΤΗΣ ΣΥΝΕΝΤΕΥΞΗΣ</p> <p>Μη Καταχρηστικές Ψυχιατρικές Παθήσεις OR (95% CI) ELBW 2.30 (1.01-5.24) p <0.05 ELBW-SGA 3.83 (1.21-9.46) p<0.05</p> <p>Αλκοόλ/Κατάχρηση Ουσιών OR(95% CI) ELBW 0.41 (0.16-1.04) ELBW-SGA 0.13 (0.02-1.04) p<0.05</p> <p>ΔΕΠΥ OR (95% CI) ELBW 7.37 (0.80-68.11) ELBW-SGA 4.98 (0.72-34.69)</p> <p>Ιδεοψυχαναγκαστική Διαταραχή OR (95% CI) ELBW 0.91 (0.14-6.16) ELBW-SGA 0</p> <p>Διαταραχή Πανικού OR (95% CI) ELBW 6.56 (0.69-62.12) ELBW-SGA 2.98 (0.17-52.76)</p> <p>Κοινωνική Φοβία OR (95% CI) ELBW 2.32 (0.52-10.27) ELBW-SGA 1.02 (0.10-10.74)</p> <p>Γενικευμένη Αγχώδης Διαταραχή OR (95% CI) ELBW 0.90 (0.28-2.90) ELBW-SGA 1.10 (0.23-4.52)</p> <p>Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή OR (95% CI) ELBW 1.71 (0.26-11.08) ELBW-SGA 1.12 (0.09-13.93)</p> <p>ΔΙΑ ΒΙΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΣ</p> <p>Μη Καταχρηστικές Ψυχιατρικές Παθήσεις OR (95% CI) ELBW 0.71 (0.34-1.47) ELBW-SGA 0.83 (0.32-2.16)</p> <p>Αλκοόλ/Κατάχρηση Ουσιών OR (95% CI) ELBW 0.37 (0.18-0.79) p<0.05 ELBW-SGA 0.29(0.09-0.89) p<0.05</p> <p>Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή OR (95% CI) ELBW 0.71 (0.32-1.57) ELBW-SGA 0.78 (0.30-2.03)</p> <p>Διπολική Διαταραχή OR (95% CI) ELBW 0.78 (0.25-2.41) ELBW-SGA 0.94 (0.21-4.23)</p> <p>Διαταραχή Μετατραυματικού Στρες OR (95% CI) ELBW 2.10 (0.43-10.33) ELBW-SGA 0</p>	A. Ηλικία B. Φύλο C. Κοινωνικοοικονομικό Επίπεδο D. Χρόνια Προβλήματα Υγείας E. Νευροαισθητηριακά Προβλήματα	Συγχυτικοί παράγοντες για το γκρουπ των ELBW στον έλεγχο των εξαρτήσεων

Σημείωση : MINI :Mini International Neuropsychiatric Interview

Διαταραχές της Ενδομήτριας Αύξησης και Ψυχιατρικές Διαταραχές : Συστηματική Ανασκόπηση
 ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

Πίνακας 7 : Σχιζοφρένεια

ΤΙΤΛΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΜΕΛΕΤΗ	ΧΩΡΑ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΜΕΓΕΘΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ	ΗΛΙΚΙΑ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ	ΟΜΑΔΑ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑΣ ΑΥΞΗΣΗΣ	ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΠΑΘΗΣΗ	ΤΡΟΠΟΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ ΠΑΘΗΣΗΣ	ΚΥΡΙΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	ΣΥΓΧΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΜΕΛΕΤΗΘΗΚΑΝ	ΣΥΓΧΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ
Deviant intrauterine growth and risk of schizophrenia: A 34-year follow-up of the Northern Finland 1966 Birth Cohort	Moilanen et al. 2010	Φιλανδία	Μελέτη Κοόρτης	10934	Ενήλικος Ζωή (31-36 Ετών)	Συμμετέχοντες στη Μελέτη Northern Finland 1966 Birth Cohort	SGA: Βάρος Γέννησης < 2 Σταθερές Αποκλίσεις από το Μέσο για την Ηλικία Κύησης LGA: > 2 Σταθερές Αποκλίσεις από το Μέσο από το Μέσο για την Ηλικία Κύησης	Σχιζοφρένεια	Εθνικές Βάσεις Δεδομένων (Northern Finland 1966 Birth Cohort /Finnish Discharge Register) Δομημένη Συνέντευξη Σύμφωνα με τα Κριτήρια DSM-III-R	Κίνδυνος Σχιζοφρένειας OR (95% CI) SGA 2.2(0.8-6.1) LGA 2.1 (0.9-5.0)	A. Φύλο B. Οικογενειακό Ιστορικό Ψύχωσης	Όχι
Fetal Growth and Schizophrenia: A Nested Case-Control and Case-Sibling Study	Nielsen et al. 2013	Δανία	Μελέτη Ασθενών Μαρτύρων	4650 Περιπτώσεις Σχιζοφρένειας 325727 Μάρτυρες			SGA < 10 ΕΘ για την Ηλικία Κύησης και το Φύλο	Σχιζοφρένεια	Εθνικές Βάσεις Δεδομένων (Danish National Medical Birth Register/Danish Civil Registration Register, Danish Psychiatric Central Register)	Επίπτωση Σχιζοφρένειας Στο Γενικό Πληθυσμό IRR (95% CI) SGA, ≥1 Αδερφό 1.23 (1.11–1.37) SGA, Χωρίς Αδέρφια 1.43 (1.14–1.80) Επίπτωση Σχιζοφρένειας Μεταξύ Αδερφών IRR (95% CI) SGA 1.28 (0.97–1.68) OXI SGA 1.00 (Αναφορά)	A. Σειρά Γέννησης B. Μητρικό Ιστορικό Ψυχιατρικής Πάθησης C. Ιστορικό ύπαρξης SGA αδερφών	Όχι

Διαταραχές της Ενδομήτριας Αύξησης και Ψυχιατρικές Διαταραχές : Συστηματική Ανασκόπηση
 ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

Πίνακας 8 : Διαταραχές Συναισθήματος

ΤΙΤΛΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΜΕΛΕΤΗ	ΧΩΡΑ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΜΕΓΕΘΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ	ΗΛΙΚΙΑ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ	ΟΜΑΔΑ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑΣ ΑΥΞΗΣΗΣ	ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΠΑΘΗΣΗ	ΤΡΟΠΟΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ ΠΑΘΗΣΗΣ	ΚΥΡΙΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	ΣΥΓΧΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΜΕΛΕΤΗΘΗΚΑΝ	ΣΥΓΧΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΒΡΕΘΗΚΑΝ
Birth Weight, Stress, and Symptoms of Depression in Adolescence: Evidence of Fetal Programming in a National Canadian Cohort	Colman et al. 2012	Καναδάς	Μελέτη Κοόρτης	3732	Εφηβική Ηλικία (12-15)	Συμμετέχοντες στην Έρευνα NLSCY (National Longitudinal Survey Of Children And Youth)	SGA : Βάρος Γέννησης <10 ^η ΕΘ για την ηλικία κύησης και το φύλο LGA : Βάρος Γέννησης >90 ^η ΕΘ για την ηλικία κύησης και το φύλο	Συμπτώματα Άγχους και Κατάθλιψης	Συμπλήρωση Ερωτηματολογίου υ από τους Συμμετέχοντες(Ontario Child Health Study σύμφωνα με το CBCL)	Συμπτώματα Κατάθλιψης <u>OR (95%CI)</u> SGA 1.50(1.08-2.08) LGA 1.31 (0.99-1.72)	A. Οξύ Στρες B. Χρόνιο Στρες	Το οξύ στρες αποτελεί συχτικό παράγοντα και τα δυο φύλα Το χρόνιο στρες αποτελεί συχτικό παράγοντα μόνο για τους άρρενες γεννημένου SGA
Increased Depressive Symptoms in Female but Not Male Adolescents Born at Low Birth Weight in the Offspring of a National Cohort	van Lieshout and Boylan 2010	Καναδάς	Μελέτη Κοόρτης	1230	Παιδική (4-7) και Εφηβική Ηλικία (10-14)	Συμμετέχοντες στην Έρευνα NLSCY (National Longitudinal Study Of Youth 79)	LBW : Βάρος Γέννησης <2500 γρ. SGA: Βάρος Γέννησης <10 ΕΘ Για την Ηλικία Κύησης	Συμπτώματα Κατάθλιψης	Συμπλήρωση Ερωτηματολογίου από τις μητέρες (CBCL)	SGA Συμπτώματα Κατάθλιψης - BPI mean score (SD) Εφηβική Ηλικία 5.34 (1.69), P < 0.01 Παιδική Ηλικία 4.62 (1.01), P < 0.88 LBW Συμπτώματα Κατάθλιψης - BPI mean score (SD) Εφηβική Ηλικία 5.69 (1.52), P < 0.001 Παιδική Ηλικία 4.62 (1.02), P < 0.47 NGA Συμπτώματα Κατάθλιψης - BPI mean score (SD) Εφηβική Ηλικία 4.81 (1.27), Παιδική Ηλικία 4.64 (0.94) NBW Συμπτώματα Κατάθλιψης - BPI mean score (SD) Εφηβική Ηλικία 4.81 (1.27) Παιδική Ηλικία 4.72 (1.03)	A. Ηλικία Μητέρας B. Εθνικότητα C. Εκπαίδευση D. Βάρος μητέρας πριν την εγκμοσύνη, E. Καταθλιπτικά Συμπτώματα Μητέρας F. Οικογενειακή Κατάσταση G. Οικογενειακό Εισόδημα H. Συμπτώματα ΔΕΠΥ I. Εκτίμηση Πρόσφατης Μνήμης K. Κάπνισμα της μητέρας κατά τη Διάρκεια της Εγκμοσύνης L. Ηλικία Παιδιού	Όλοι οι παράγοντες κινδύνου εμφάνισαν στατιστικά σημαντικότητα εκτός της Ηλικίας του Παιδιού, της Διάρκειας Κύησης, του Δείκτη Πρόσφατης Μνήμης και της Εθνικότητας

Σημείωση :CBCL: Child Behavior Checklist BPI: Behavior Problems Index

Διαταραχές της Ενδομήτριας Αύξησης και Ψυχιατρικές Διαταραχές : Συστηματική Ανασκόπηση
 ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

Πίνακας 9 : Διαταραχές Πρόσληψης Τροφής

ΤΙΤΛΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΜΕΛΕΤΗ	ΧΩΡΑ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΜΕΓΕΘΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ	ΗΛΙΚΙΑ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ	ΟΜΑΔΑ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑΣ ΑΥΞΗΣΗΣ	ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΠΑΘΗΣΗ	ΤΡΟΠΟΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ ΠΑΘΗΣΗΣ	ΚΥΡΙΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	ΣΥΓΧΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΜΕΛΕΤΗΘΗΚΑΝ	ΣΥΓΧΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ
Reduced Body Size and Shape-Related Symptoms in Young Adults Born Preterm with Very Low Birth Weight: Helsinki Study of Very Low Birth Weight Adults	Wehkalampi et al. 2010	Φιλανδία	Μελέτη Κοόρτης	163 Πρόωρα VLBW 189 Τελειόμηνα AGA ως Ομάδα Ελέγχου	Ενήλικος Ζωή	Συμμετέχοντες στην έρευνα The Helsinki Study Of Very Low Weight Adults	VLBW : Βάρος Γέννησης <1500 γρ.	Διαταραχές Πρόσληψης Τροφής	Συμπλήρωση Ερωτηματολογίου από τους Συμμετέχοντες (EDI -2)	<p>EDI Συνολικό Σκορ. Μέση Διαφορά % (95% CI) Γυναίκες -11.0(-18.4 - -2.2), p=0.02 Άνδρες -11.2 (-20.2 - -1.3)</p> <p>Επιθυμία Για Αδυνάτισμα Σκορ. Μέση Διαφορά % (95% CI) Γυναίκες -10.0 (-20.4 -1.5) Άνδρες -13.6 (-25.5 -0.2)</p> <p>Δυσάρεσκεια με την Εικόνα του Σώματος Σκορ. Μέση Διαφορά % (95% CI) Γυναίκες -11.5(-20.4 --2.0) p<0.05 Άνδρες -9.8(-22.1-4.5)</p> <p>Βουλιμία Σκορ. Μέση Διαφορά % (95% CI) Γυναίκες -10.6(-21.4 -1.8) Άνδρες -8.9(-20.1-4.0)</p>	A. Ηλικία B. BMI C. Ύψος D. BDI Σκορ E. Ηλικία Εφηβείας F. Σχολική Επίδοση H. BMI Γονέων I. Καπνιστικές Συνήθειες Μητέρας κατά τη Διάρκεια της Εγκυμοσύνης G. Μορφωτικό Επίπεδο Γονέων H. Απώλεια Γονέα κατά τη Διάρκεια της Παιδικής Ηλικίας	Ο Δείκτης BDI και το Υψηλό BMI αποτελεί συγχυτικό παράγοντα στις σχέσεις που μελετήθηκαν και για τα δυο Φύλα Η Πρώιμη Εφηβεία και το Χαμηλό Ανάστημα αποτελεί συγχυτικό παράγοντα στις σχέσεις που μελετήθηκαν μόνο για τους άνδρες Ο Χαμηλός Δείκτης Μάζας Σώματος του Πατέρα αποτελεί συγχυτικό παράγοντα στις σχέσεις που μελετήθηκαν μόνο για τις γυναίκες

Σημείωση :EDI-2: Eating Disorder Inventory-2, BDI : Beck Depression Inventory BMI:Body Mass Index

Πίνακας 10 : Γενικευμένη Αγχώδης Διαταραχή

ΤΙΤΛΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΜΕΛΕΤΗ	ΧΩΡΑ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΜΕΓΕΘΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ	ΗΛΙΚΙΑ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ	ΟΜΑΔΑ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑΣ ΑΥΞΗΣΗΣ	ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΠΑΘΗΣΗ	ΤΡΟΠΟΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ ΠΑΘΗΣΗΣ	ΚΥΡΙΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	ΣΥΓΧΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΜΕΛΕΤΗΘΗΚΑΝ	ΣΥΓΧΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ
Fetal growth and the lifetime risk of generalized anxiety disorder	Vasiliadis et al. 2010	Καναδάς	Μελέτη Κοόρτης	682	Ενήλικος Ζωή	Απόγονοι Γυναικών που Συμμετείχαν στη Μελέτη Vidence, Rhode Island Cohort Of The Collaborative Perinatal Project (CPP)	SGA: Βάρος Γέννησης <10 ^l ΕΘ για το Φύλο, την Ηλικία Κύησης και τη Φυλή LGA: Βάρος Γέννησης >90 ^l ΕΘ για το Φύλο, την Ηλικία Κύησης και τη Φυλή	Γενικευμένη Αγχώδης Διαταραχή	Διαγνωστική Συνέντευξη	<u>Γενικευμένη Αγχώδης Διαταραχή HR (95% CI)</u> SGA 0.75 (0.34-1.66) LGA 0.41 (0.13-1.33)	A. Φύλο B. Εθνικότητα/Φυλή C. Ηλικία κατά τη Συνέντευξη F. Μαθησιακές Δυσκολίες σε Ηλικία 7 Ετών D. Παράγοντες που Σχετίζονται με τη Μητέρα κατά τον Τοκετό	Μόνο το Φύλο

Διαταραχές της Ενδομήτριας Αύξησης και Ψυχιατρικές Διαταραχές : Συστηματική Ανασκόπηση
 ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

Πίνακας 11 : Αυτοκτονικότητα

ΤΙΤΛΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΜΕΛΕΤΗ	ΧΩΡΑ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΜΕΓΕΘΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ	ΗΛΙΚΙΑ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ	ΟΜΑΔΑ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑΣ ΑΥΞΗΣΗΣ	ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΠΑΘΗΣΗ	ΤΡΟΠΟΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ ΠΑΘΗΣΗΣ	ΚΥΡΙΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	ΣΥΓΧΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΜΕΛΕΤΗΘΗΚΑΝ	ΣΥΓΧΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ
Perinatal conditions and parental age at birth as risk markers for subsequent suicide attempt and suicide: a population based case-control study	Niederkrotent haler, Rasmussen, and Mittendorfer-Rutz 2012	Σουηδία	Ασθενών-Μαρτύρων	n = 17.159 Για Απόπειρα Αυτοκτονίας n=1.407 Για Εκτέλεση Αυτοκτονίας	Παιδική, Εφηβική και Νεαρή Ενήλικος Ζωή (μέχρι 31 ετών)		SGA: Βάρος Γέννησης ≤ 2 SD από το Μέσο για την Ηλικία Κύησης και το Φύλο	Απόπειρα Ή Εκτέλεση Αυτοκτονίας	Εθνικά Μητρώα Καταγραφής (Multi-Generation Register, National Patient Register, Causes Of Death Register, Register Of Total Population)	<p>Απόπειρα Αυτοκτονίας OR (95 % CI) SGA B&M 1.23 (1.10- 1.38)</p> <p>SGA B 0.91 (0.79- 1.08)</p> <p>SGA M 1.18 (1.09-1.29)</p> <p>Εκτέλεση Αυτοκτονίας OR (95 % CI) SGA B&M 1.18 (0.79- 1.76)</p> <p>SGA B 1.25 (0.75- 2.08)</p> <p>SGA M 0.97 (0.69-1.36)</p>	A. Σειρά Γέννησης B. Ηλικία Γονέων C. Κοινωνικοοικονομικό Επίπεδο D. Κοινωνική Προφίλ της Μητέρας κατά τον Τοκετό E. Θάνατος Γονέων λόγω αυτοκτονίας ή άλλης αιτίας F. Απόπειρα Αυτοκτονίας των Γονέων F. Ιστορικό Ψυχικών Παθήσεων Γονέων	<p><u>Σχετικά με την Απόπειρα Αυτοκτονίας</u> Εφηβική Ηλικία Μητέρας Εφηβική Ηλικία Πατέρα Σειρά Γέννηση Κοινωνικοοικονομικό Επίπεδο Ιστορικό Αυτοκτονική Συμπεριφορά Γονέων Νοσηλεία λόγω Ψυχιατρικών Παθήσεων</p> <p><u>Σχετικά με την Εκτέλεση Αυτοκτονίας</u> Εφηβική Ηλικία Μητέρας Εφηβική Ηλικία Πατέρα Σειρά Γέννηση Αυτοκτονική Συμπεριφορά Γονέων</p>

Σημείωση :SGA B & M: SGA ως προς το βάρος και το μήκος σώματος, SGA B: SGA ως προς το βάρος σώματος, SGA M: SGA ως προς μήκος σώματος,

Διαταραχές της Ενδομήτριας Αύξησης και Ψυχιατρικές Διαταραχές : Συστηματική Ανασκόπηση
 ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

Πίνακας 12 : Προβλήματα Εσωτερίκευσης-Εξωτερίκευσης

ΤΙΤΛΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΜΕΛΕΤΗ	ΧΩΡΑ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΜΕΓΕΘΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ	ΗΛΙΚΙΑ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ	ΟΜΑΔΑ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑΣ ΑΥΞΗΣΗΣ	ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΠΑΘΗΣΗ	ΤΡΟΠΟΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ ΠΑΘΗΣΗΣ	ΚΥΡΙΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	ΣΥΓΧΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΜΕΛΕΤΗΘΗΚΑΝ	ΣΥΓΧΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ
Psychopathology in young adults born at extremely low birth weight	Boyle et al. 2011	Καναδάς	Μελέτη Κοόρτης	142 ELBW (35 SGA -107 AGA) 133 NBW ως Ομάδα Ελέγχου	Νεαρή Ενήλικος Ζωή (22-26 Ετών)	ELBW - SGA ELBW-AGA	ELBW : Βάρος Γέννησης 501-1000 g SGA : Βάρος Γέννησης <10 ΕΘ για την Ηλικία Κύησης	Προβλήματα Εσωτερίκευσης/ Εξωτερίκευσης	Συμπλήρωση Ερωτηματολογίου από τους Συμμετέχοντες (YASR)	Προβλήματα Εσωτερίκευσης OR(95% CI) ELBW-SGA: 3.09 (1.05–9.12) p<0.05 ELBW-AGA: 1.73 (0.69-4.30) Προβλήματα Εξωτερίκευσης OR(95% CI) ELBW-SGA: 1.05 (0.30–3.63) ELBW-AGA: 0.84 (0.35–2.04)	A. Κοινωνικοοικονομικά Δεδομένα της Οικογένειας B. Χρόνια Προβλήματα Υγείας C. Φύλο	Ιστορικό Μετανάστευσης Ανδρικό Φύλο Χρόνια προβλήματα Υγείας κατά την Εφηβεία (μόνο για τα προβλήματα εσωτερίκευσης)
Perinatal Risk and Psychiatric Outcome in Adolescents Born Preterm With Very Low Birth Weight or Term Small for Gestational Age	Indredavik et al. 2010	Νορβηγία	Μελέτη Κοόρτης	65 Πρόωρα VLBW (41 AGA+24 SGA) 59 Τελειόμηνα SGA 81 NBW ως Ομάδα Ελέγχου	Εφηβεία	Πρόωρα VLBW Τελειόμηνα SGA	VLBW : Βάρος Γέννησης ≤1500 g SGA : Βάρος Γέννησης <10 ΕΘ για το Φύλο και την Ηλικία Κύηση και τον Αριθμό των Αδερφών	Προβλήματα Εσωτερίκευσης/ Εξωτερίκευσης	Ημιδομημένη Συνέντευξη μητέρων (CBCL-mother report)	Προβλήματα Εσωτερίκευσης MEAN (SE) VLBW 6.1(0.8) P 0.002 SGA 4.1(0.6) NBW 3.2(0.4) Προβλήματα Εξωτερίκευσης MEAN (SE) VLBW 5.7(0.9) P 0.001 SGA 4.7(0.7) P 0.04 NBW 2.4(0.3)	A. Κοινωνικοοικονομικά Προβλήματα Οικογένειας B. Φύλο C. Ψυχική Υγεία Μητέρας	Κανένας για τα VLBW Για τα SGA Χαμηλό Κοινωνικοοικονομικό Επίπεδο Για τα Προβλήματα Εξωτερίκευσης Ψυχική Υγεία Μητέρας Για τα Προβλήματα Εσωτερίκευσης Εξωτερίκευσης)
Psychiatric symptoms and risk factors in adults born preterm with very low birthweight or born small for gestational age at term	Lærum et al. 2019	Νορβηγία	Μελέτη Κοόρτης	61 Πρόωρα VLBW 68 Τελειόμηνα SGA 88 NBW ως Ομάδα Ελέγχου	Ενήλικος Ζωή (26 Ετών)	Πρόωρα VLBW Τελειόμηνα SGA	VLBW: Βάρος Γέννησης ≤1500 G SGA: Βάρος Γέννησης <10 ΕΘ για το Φύλο, την Ηλικία Κύησης	Προβλήματα Εσωτερίκευσης/ Εξωτερίκευσης	Συμπλήωση Ερωτηματολόγια από του Συμμετέχοντες (ASEBA ASR)	Συνολικά Προβλήματα MEAN (SE) VLBW 34(24.5) P=0.012 SGA 34.1(27.0) P=0.016 NBW 21.6(17.4) Προβλήματα Εσωτερίκευσης MEAN (SE) VLBW 11.8(10.8) P =0.032 SGA 12.4(12.1) P =0.039 NBW 7.1 (6.7) Προβλήματα Εξωτερίκευσης MEAN (SE) VLBW 6.8(6.6) P =0.015 SGA 6.4(6.0) P = 0.016 NBW 3.9(4.0)	A. Φύλο B. Κοινωνικοοικονομικό Επίπεδο Γονέων C. Ηλικία Μητέρας Κατά Τη Γέννηση D. Καπνιστικές Συνήθειες Μητέρας κατά τη Διάρκεια της Εγκυμοσύνης	Όχι

Σημείωση :YASR: Young Adult Self-Report CBCL : Child Behavior Checklist ASEBA ASR : Achenbach System of Empirically Based Assessment , Adult Self-Report

(Συνέχεια στην επόμενη σελίδα)

Διαταραχές της Ενδομήτριας Αύξησης και Ψυχιατρικές Διαταραχές : Συστηματική Ανασκόπηση
 ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

Πίνακας 12 (Συνέχεια) : Προβλήματα Εσωτερίκευσης-Εξωτερίκευσης

ΤΙΤΛΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΜΕΛΕΤΗ	ΧΩΡΑ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΜΕΓΕΘΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ	ΗΛΙΚΙΑ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ	ΟΜΑΔΑ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑΣ ΑΥΞΗΣΗΣ	ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΠΑΘΗΣΗ	ΤΡΟΠΟΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ ΠΑΘΗΣΗΣ	ΚΥΡΙΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	ΣΥΓΧΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΜΕΛΕΤΗΘΗΚΑΝ	ΣΥΓΧΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ
Canadian Youth Born Large or Small for Gestational Age and Externalizing and Internalizing Problems	van Lieshout and Boyle 2011	Καναδάς	Μελέτη Κοόρτης	2923	Παιδική Και Εφηβική Ηλικία (4-16 Ετών)	Συμμετέχοντες στην Ontario Child Health Study	SGA : Βάρος Γέννησης <10 ΕΘ Σύμφωνα με το Φύλο και την Ηλικία Κύηση LGA : >90 ΕΘ Σύμφωνα με το Φύλο και την Ηλικία Κύηση	Προβλήματα Εσωτερίκευσης/ Εξωτερίκευσης	Συμπλήρωση Ερωτηματολογίου από τους Συμμετέχοντες, τους Κηδεμόνες και τους Δάσκαλους τους (CBCL)	<p>LGA >95 ΕΘ Μέση Διαφορά (SE) Αυτοσυμπληρούμενα Ερωτηματολόγια Προβλήματα Εξωτερίκευσης 1.4 (0.7) ES 0.20 P<0.05 Προβλήματα Εσωτερίκευσης 0.8 (0.8) ES 0.10</p> <p>Ερωτηματολόγια Κηδεμόνων Προβλήματα Εξωτερίκευσης 0.7 (0.4) ES 0.11 Προβλήματα Εσωτερίκευσης 0.5 (0.4) ES 0.07</p> <p>Ερωτηματολόγια Δάσκαλων Προβλήματα Εξωτερίκευσης 0.2 (0.8) ES 0.01 Προβλήματα Εσωτερίκευσης -0.4 (0.4) ES -0.07</p> <p>LGA 90-95 ΕΘ Μέση Διαφορά (SE) Αυτοσυμπληρούμενα Ερωτηματολόγια Προβλήματα Εξωτερίκευσης -0.1 (0.7) ES -0.01 Προβλήματα Εσωτερίκευσης 1.3 (0.8) ES 0.16</p> <p>Ερωτηματολόγια Κηδεμόνων Προβλήματα Εξωτερίκευσης -0.9 (0.4) ES -0.15 P<0.05 Προβλήματα Εσωτερίκευσης -0.8 (0.4) ES -0.12 P<0.05</p> <p>Ερωτηματολόγια Δάσκαλων Προβλήματα Εξωτερίκευσης -0.5 (0.8) ES -0.04 Προβλήματα Εσωτερίκευσης -0.2 (0.4) ES -0.03</p> <p>SGA <5η ΕΘ Μέση Διαφορά (SE) Αυτοσυμπληρούμενα Ερωτηματολόγια Προβλήματα Εξωτερίκευσης 0.9(0.6) ES 0.13 Προβλήματα Εσωτερίκευσης 1.2 (0.8) ES 0.14</p> <p>Ερωτηματολόγια Κηδεμόνων Προβλήματα Εξωτερίκευσης 0.8 (0.4) ES 0.12 Προβλήματα Εσωτερίκευσης 0.3 (0.4) ES 0.05</p> <p>Ερωτηματολόγια Δάσκαλων Προβλήματα Εξωτερίκευσης -0.4 (0.8) ES -0.04 Προβλήματα Εσωτερίκευσης 0 (0.4) ES 0</p> <p>SGA 5-10η ΕΘ Μέση Διαφορά (SE) A Αυτοσυμπληρούμενα Ερωτηματολόγια Προβλήματα Εξωτερίκευσης -0.2(0.7) ES -0.03 Προβλήματα Εσωτερίκευσης -0.6 (0.8) ES -0.07</p> <p>Ερωτηματολόγια Κηδεμόνων Προβλήματα Εξωτερίκευσης 0 (0.4) ES 0 Προβλήματα Εσωτερίκευσης 0 (0.4) ES 0</p> <p>Ερωτηματολόγια Δάσκαλων Προβλήματα Εξωτερίκευσης 0.2 (0.8) ES 0.02 Προβλήματα Εσωτερίκευσης 0.4 (0.4) ES 0.07</p>	A. Οικογενειακό Ιστορικό B. Κοινωνικοοικονομικό Επίπεδο της Οικογένειας C. Ηλικία Μητέρας D. Φύλο E. Ηλικία του Παιδιού F. Σειρά Γέννησης G. Προβλήματα Υγείας κατά την Παιδική Ηλικία H. σχολική Επίδοση	Δεν Δημοσιεύθηκαν Περαιτέρω Δεδομένα από τους Συγγραφείς Σχετικά με τους Συγχυτικούς Παράγοντες

Σημείωση : CBCL : Child Behavior Checklist

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β

Εργαλείο ΕΡΗΡΡ για την ποιοτική αξιολόγηση ποσοτικών μελετών

QUALITY ASSESSMENT TOOL FOR QUANTITATIVE STUDIES



COMPONENT RATINGS

A) SELECTION BIAS

(Q1) Are the individuals selected to participate in the study likely to be representative of the target population?

- 1 Very likely
- 2 Somewhat likely
- 3 Not likely
- 4 Can't tell

(Q2) What percentage of selected individuals agreed to participate?

- 1 80 - 100% agreement
- 2 60 - 79% agreement
- 3 less than 60% agreement
- 4 Not applicable
- 5 Can't tell

RATE THIS SECTION	STRONG	MODERATE	WEAK
See dictionary	1	2	3

B) STUDY DESIGN

Indicate the study design

- 1 Randomized controlled trial
- 2 Controlled clinical trial
- 3 Cohort analytic (two group pre + post)
- 4 Case-control
- 5 Cohort (one group pre + post (before and after))
- 6 Interrupted time series
- 7 Other specify _____
- 8 Can't tell

Was the study described as randomized? If NO, go to Component C.

No Yes

If Yes, was the method of randomization described? (See dictionary)

No Yes

If Yes, was the method appropriate? (See dictionary)

No Yes

RATE THIS SECTION	STRONG	MODERATE	WEAK
See dictionary	1	2	3

C) CONFOUNDERS

(Q1) Were there important differences between groups prior to the intervention?

- 1 Yes
- 2 No
- 3 Can't tell

The following are examples of confounders:

- 1 Race
- 2 Sex
- 3 Marital status/family
- 4 Age
- 5 SES (income or class)
- 6 Education
- 7 Health status
- 8 Pre-intervention score on outcome measure

(Q2) If yes, indicate the percentage of relevant confounders that were controlled (either in the design (e.g. stratification, matching) or analysis)?

- 1 80 – 100% (most)
- 2 60 – 79% (some)
- 3 Less than 60% (few or none)
- 4 Can't Tell

RATE THIS SECTION	STRONG	MODERATE	WEAK
See dictionary	1	2	3

D) BLINDING

(Q1) Was (were) the outcome assessor(s) aware of the intervention or exposure status of participants?

- 1 Yes
- 2 No
- 3 Can't tell

(Q2) Were the study participants aware of the research question?

- 1 Yes
- 2 No
- 3 Can't tell

RATE THIS SECTION	STRONG	MODERATE	WEAK
See dictionary	1	2	3

E) DATA COLLECTION METHODS

(Q1) Were data collection tools shown to be valid?

- 1 Yes
- 2 No
- 3 Can't tell

(Q2) Were data collection tools shown to be reliable?

- 1 Yes
- 2 No
- 3 Can't tell

RATE THIS SECTION	STRONG	MODERATE	WEAK
See dictionary	1	2	3

F) WITHDRAWALS AND DROP-OUTS

(Q1) Were withdrawals and drop-outs reported in terms of numbers and/or reasons per group?

- 1 Yes
- 2 No
- 3 Can't tell
- 4 Not Applicable (i.e. one time surveys or interviews)

(Q2) Indicate the percentage of participants completing the study. (If the percentage differs by groups, record the lowest).

- 1 80 -100%
- 2 60 - 79%
- 3 less than 60%
- 4 Can't tell
- 5 Not Applicable (i.e. Retrospective case-control)

RATE THIS SECTION	STRONG	MODERATE	WEAK	
See dictionary	1	2	3	Not Applicable

G) INTERVENTION INTEGRITY

(Q1) What percentage of participants received the allocated intervention or exposure of interest?

- 1 80 -100%
- 2 60 - 79%
- 3 less than 60%
- 4 Can't tell

(Q2) Was the consistency of the intervention measured?

- 1 Yes
- 2 No
- 3 Can't tell

(Q3) Is it likely that subjects received an unintended intervention (contamination or co-intervention) that may influence the results?

- 4 Yes
- 5 No
- 6 Can't tell

H) ANALYSES

(Q1) Indicate the unit of allocation (circle one)

community organization/institution practice/office individual

(Q2) Indicate the unit of analysis (circle one)

community organization/institution practice/office individual

(Q3) Are the statistical methods appropriate for the study design?

- 1 Yes
- 2 No
- 3 Can't tell

(Q4) Is the analysis performed by intervention allocation status (i.e. intention to treat) rather than the actual intervention received?

- 1 Yes
- 2 No
- 3 Can't tell

GLOBAL RATING

COMPONENT RATINGS

Please transcribe the information from the gray boxes on pages 1-4 onto this page. See dictionary on how to rate this section.

A	SELECTION BIAS	STRONG	MODERATE	WEAK	
		1	2	3	
B	STUDY DESIGN	STRONG	MODERATE	WEAK	
		1	2	3	
C	CONFOUNDERS	STRONG	MODERATE	WEAK	
		1	2	3	
D	BLINDING	STRONG	MODERATE	WEAK	
		1	2	3	
E	DATA COLLECTION METHOD	STRONG	MODERATE	WEAK	
		1	2	3	
F	WITHDRAWALS AND DROPOUTS	STRONG	MODERATE	WEAK	
		1	2	3	Not Applicable

GLOBAL RATING FOR THIS PAPER (circle one):

- | | | |
|---|----------|----------------------------|
| 1 | STRONG | (no WEAK ratings) |
| 2 | MODERATE | (one WEAK rating) |
| 3 | WEAK | (two or more WEAK ratings) |

With both reviewers discussing the ratings:

Is there a discrepancy between the two reviewers with respect to the component (A-F) ratings?

No Yes

If yes, indicate the reason for the discrepancy

- | | |
|---|---|
| 1 | Oversight |
| 2 | Differences in interpretation of criteria |
| 3 | Differences in interpretation of study |

Final decision of both reviewers (circle one):

- | | |
|----------|-----------------|
| 1 | STRONG |
| 2 | MODERATE |
| 3 | WEAK |

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ

Πίνακας 13 : Ηλικία κύησης και σοβαρές ψυχιατρικές διαταραχές

	ΟΛΟΙ ΟΙ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ		ΑΝΔΡΕΣ		ΓΥΝΑΙΚΕΣ	
	34-36 εβδομάδες κύησης HR (95% CI)	≥42 εβδομάδες κύησης HR (95% CI)	34-36 εβδομάδες κύησης HR (95% CI)	≥42 εβδομάδες κύησης HR (95% CI)	34-36 εβδομάδες κύησης HR (95% CI)	≥42 εβδομάδες κύησης HR (95% CI)
Οποιαδήποτε Ψυχιατρική Διαταραχή	1.06 (0.86-1.31)	1.16 (1.00-1.36)	1.09 (0.84-1.41)	1.24 (1.02-1.51)	1.02 (0.70-1.47)	1.04 (0.80-1.35)
Κατάχρηση Ουσιών	1.13 (0.85-1.50)	1.30 (1.06-1.60)	1.21 (0.89-1.64)	1.32 (1.05-1.67)	0.81 (0.38-1.73)	1.19 (0.76-1.87)
Ψυχωτική Διαταραχή	1.33 (0.87-2.04)	1.03 (0.71-1.48)	1.15 (0.62-2.12)	1.10 (0.66-1.82)	1.55 (0.86-2.82)	0.99 (0.58-1.69)
Διαταραχή Συναισθήματος	0.81 (0.54-1.23)	1.16 (0.90-1.51)	0.65 (0.64-1.22)	1.18 (0.81-1.73)	1.01 (0.59-1.73)	1.15 (0.80-1.64)
Αγχώδης Διαταραχή	0.89 (0.52-1.52)	1.41 (1.02-1.96)	0.59 (0.24-1.45)	1.60 (1.02-2.52)	1.24 (0.63-2.44)	1.27 (0.79-2.04)
Διαταραχή Προσωπικότητας	0.85 (0.43-1.67)	0.84 (0.50-1.40)	0.82 (0.33-2.02)	0.89 (0.45-1.76)	0.93 (0.34-2.56)	0.78 (0.36-1.69)
Αυτοκτονία	1.70 (0.91-3.17)	1.18 (0.66-2.11)	2.01 (1.03-3.90)	1.36 (0.72-2.56)	0.66 (0.09-4.93)	0.69 (0.16-2.90)
Απόπειρα Αυτοκτονίας	0.69 (0.22-2.221)	1.56 (0.84-2.89)	1.50 (0.45-4.94)	2.28 (1.00-5.21)	0	1.10 (0.43-2.81)

Το γκρουπ των τελειόμηνων (37-41 εβδομάδες κύησης) αποτελεί το γκρουπ αναφοράς.
 Τα σημειωμένα αποτελέσματα είναι στατιστικά σημαντικά. Πηγή : Lahti et al. 2015

Πίνακας 14 : Ηλικία κύησης και κίνδυνος νοσηλείας για σοβαρές ψυχιατρικές διαταραχές

	<32 εβδομάδες κύησης HR (95% CI)	32-36 εβδομάδες κύησης HR (95% CI)	≥42 εβδομάδες κύησης HR (95% CI)
Μη συναισθηματική Ψύχωση	2.5 (1.0-6.0)	1.6 (1.1-2.3)	1.0 (0.8-1.3)
Καταθλιπτική Διαταραχή	2.9 (1.8-4.6)	1.3 (1.1-1.7)	1.1 (1.0-1.2)
Διπολική Διαταραχή	7.4 (2.7-20.6)	2.7 (1.6-4.5)	1.0 (0.7-1.5)
Διαταραχή Πρόσληψης Τροφής	3.5 (1.3-9.6)	1.4 (0.9-2.4)	1.1 (0.9-1.5)
Εξάρτηση από Ουσίες	1.2 (0.6-2.2)	1.2 (1.0-1.4)	1.0 (0.9-1.1)
Εξάρτηση από το Αλκοόλ	1.3 (0.8-2.3)	1.3 (1.1-1.5)	1.1 (1.0-1.2)

Το γκρουπ των τελειόμηνων (37-41 εβδομάδες κύησης) αποτελεί το γκρουπ αναφοράς.
 Τα σημειωμένα αποτελέσματα είναι στατιστικά σημαντικά. Πηγή : Nosarti et al. 2012

Πίνακας 15 : Δια βίου κίνδυνος Γενικευμένης Αγχώδους Διαταραχής σύμφωνα με ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά κατά τη γέννηση και το φύλο

	ΑΝΔΡΕΣ	ΓΥΝΑΙΚΕΣ
	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)
Βάρος Γέννησης ≤ 3,5 kg	1.54 (0.67 -3.57)	3.85 (1.37- 11.11)
Δείκτης Μάζας σώματος	1.72(0.60- 5.00)	3.03 (0.92 – 10.00)
Ηλικία κύησης <37 εβδομάδων	4.66 (2.16 -10.04)	0.39 (0.09 – 1.67)

Τα σημειωμένα αποτελέσματα είναι στατιστικά σημαντικά. Πηγή : Vasiliadis et al., 2010