

**«Η επίδραση της αντιψυχωτικής αγωγής κατά την διάρκεια της κύησης
στην νευροανάπτυξη του παιδιού»**



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

**«Η επίδραση της αντιψυχωτικής αγωγής κατά την διάρκεια της κύησης στην
νευροανάπτυξη του παιδιού»**

ΑΝΔΡΙΑΝΟΠΟΥΛΟΥ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΘΕΟΔΩΡΑ
Π.Ε, R.N

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Αθήνα 2023

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

Καθηγητής Αλεβιζόπουλος Γιώργος (Επιβλέπων)

Αφυπηρετήσασα Καθηγήτρια Φαρμακολογίας, Λιάπη Χάρης

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας, Μπριάνα

Δέσποινα

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Τίτλος.....	ΣΕΛΙΔΑ
Περιεχόμενα.....	3
Περίληψη.....	5
Abstract.....	7
Συντομογραφίες.....	8
Εισαγωγή.....	9
Κεφάλαιο 1^ο : Γενικό μέρος	
1.1 Περιγεννητική Ψυχική Νόσος.....	13
1.2 <u>Τύποι Περιγεννητικών Διαταραχών</u>	
1.2.1 Περιγεννητική Κατάθλιψη.....	15
1.2.2 Επιλόχειες αγχώδεις διαταραχές.....	21
1.2.3 Θλίψη Μητρότητας ή Λοχειακή Δυσφορία.....	24
1.2.4 Επιλόχειος Ψύχωση.....	25
1.2.5 Διπολική Διαταραχή.....	26
1.2.6 Σχιζοφρένεια.....	28
1.2.7 Αυτοκτονικότητα.....	32
1.3 Αιτιολογικοί παράγοντες Περιγεννητικής Ψυχικής Νόσου.....	37
1.4 <u>Αντιψυχωτική θεραπεία</u>	
1.4.1 Κατηγορίες Αντιψυχωτικών φαρμάκων.....	37
1.4.2 Γενικές αρχές Ψυχοφαρμακολογίας κατά την κύηση.....	39
1.4.3 Γενικές αρχές Συνταγογράφησης κατά την κύηση.....	40
1.4.4 Αντιψυχωτική θεραπεία στην κύηση.....	44
1.5 Κίνδυνος Τερατογένεσης και Στάδια κύησης.....	44
1.6 Φαρμακοκινητική – Ο ρόλος του πλακούντα.....	47
1.7 Κατηγοριοποίηση φαρμάκων για χρήση στην κύηση κατά FDA.....	52
1.8 Στάδια/Ορόσημα Νευροανάπτυξης.....	53
1.9 <u>Νευροαναπτυξιακές Διαταραχές</u>	
1.9.1 Διαταραχή της Νοητικής ανάπτυξης.....	55
1.9.2 Διαταραχές Λόγου και Ομιλίας.....	58
1.9.3 Αναπτυξιακή διαταραχή της Μάθησης.....	65
1.9.4 Διαταραχή Αυτιστικού φάσματος.....	68
1.9.5 Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής/Υπερκινητικότητα.....	70
1.9.6 Αναπτυξιακή διαταραχή του Κινητικού συντονισμού.....	73
1.10 Ταξινόμηση των Νευροαναπτυξιακών Διαταραχών.....	75
Κεφάλαιο 2^ο : Ειδικό μέρος	
2.1 Σκοπός.....	79
2.2 Μεθοδολογία.....	79
2.3 Διάγραμμα Ροής.....	84
2.4 Αποτελέσματα της Συστηματικής Ανασκόπησης.....	85
2.5 Συζήτηση Αποτελεσμάτων της Συστηματικής Ανασκόπησης.....	86
2.6 Αποτελέσματα Μετά-ανάλυσης.....	92
2.7 Συζήτηση.....	93
Βιβλιογραφία.....	97
Πίνακες και Εικόνες.....	109

Ευχαριστίες

Η παρούσα εργασία αποτελεί διπλωματική εργασία στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού προγράμματος «Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική, Κλινική πράξη και Έρευνα» της Ιατρικής σχολής Αθηνών.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα Καθηγητή, κύριο Αλεβιζόπουλο Γιώργο για την πολύτιμη καθοδήγηση και υποστήριξη που μου προσέφερε σε αυτό το πρώτο ταξίδι στον κόσμο της έρευνας. Επιπλέον, του οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε τόσο στην επαγγελματική μας συνεργασία, όσο και στην επιλογή του θέματος.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Καθηγήτρια, κυρία Λιάπης Χάρις και την αναπληρώτρια Καθηγήτρια, κυρία Μπριάνα Δέσποινα που δέχτηκαν να είναι στην Επιτροπή.

Τέλος, θα ήταν παράλειψή μου να μην αναφέρω τον επίκουρο Καθηγητή, κύριο Γαλάνη Πέτρο για την άμεση βοήθεια και ανταπόκριση στα ερωτήματά μου για την διενέργεια της Μετά-ανάλυσης.

ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ
ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΝΕΥΡΟΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΠΑΙΔΙΟΥ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΝΔΡΙΑΝΟΠΟΥΛΟΥ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΘΕΟΔΩΡΑ, ΠΕ, R.N

Εισαγωγή: Η μελέτη στοχεύει στην διερεύνηση της νευροαναπτυξιακής επίδρασης των αντιψυχωτικών φαρμάκων σε παιδιά, που γεννήθηκαν από μητέρες που λάμβαναν, κατά την περιγεννητική περίοδο, τυπικά ή άτυπα αντιψυχωτικά.

Μεθοδολογία: Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση σε βάσεις δεδομένων, σύμφωνα με τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού. Οι μελέτες αφορούσαν μητέρες με ψυχική ασθένεια πριν την σύλληψη ή υποτροπίασαν, λαμβάνοντας αντιψυχωτική αγωγή κατά την περιγεννητική περίοδο και τα παιδιά τους εξετάστηκαν για τυχόν Νευροαναπτυξιακές διαταραχές λόγω της έκθεσής τους σε αντιψυχωτική αγωγή.

Αποτελέσματα: 3 μελέτες εντοπίστηκαν, στις οποίες τα παιδιά εκτέθηκαν και εμφάνισαν ΔΕΠ-Υ με συγκεντρωτικό odds ratio 2,33 (95% ΔΕ = 1,69 – 3,20) που δηλώνει ότι τα παιδιά που εκτέθηκαν σε αντιψυχωτικά είναι 2,33 φορές πιθανότερο να εμφανίσουν ΔΕΠ-Υ σε σχέση με τα παιδιά που δεν εκτέθηκαν. Η σχέση αυτή ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0,001$). Όσο αφορά την Κοινωνικό-συναισθηματική και Ψυχική ανάπτυξη, βρέθηκε ότι το συγκεντρωτικό odds ratio ήταν 2,33 (95% ΔΕ = 1,68 – 3,22) που δηλώνει ότι τα παιδιά που εκτέθηκαν ήταν 2,33 φορές πιθανότερο να εμφανίσουν καθυστέρηση σε σχέση με τα μη εκτεθειμένα παιδιά. Η σχέση αυτή ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0,001$). Τέλος, βρέθηκε ότι τα παιδιά που εκτέθηκαν και εμφάνισαν καθυστέρηση στην Κινητική ανάπτυξη είχαν συγκεντρωτικό odds ratio 2,93 (95% ΔΕ = 1,86 – 4,61). Άρα, τα παιδιά που εκτέθηκαν σε αντιψυχωτικά ήταν 2,93 φορές πιθανότερο να εμφανίσουν καθυστέρηση στην Κινητική ανάπτυξη σε σχέση με τα παιδιά που δεν εκτέθηκαν. Η σχέση αυτή ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0,001$).

Συζήτηση: Η έκθεση του εμβρύου σε αντιψυχωτικά μπορεί να προκαλέσει βραχυπρόθεσμη καθυστερημένη ανάπτυξη στην κινητική, κοινωνική-συναισθηματική και προσαρμοστική συμπεριφορά. Ωστόσο, χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση.

Λέξεις Κλειδιά: Αντιψυχωτική αγωγή, Κύηση, Νευροαναπτυξιακές διαταραχές

**NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
SCHOOL OF MEDICINE**

**THE EFFECT OF ORAL ANTIPSYCHOTIC THERAPY DURING PREGNANCY
ON THE NEURO-DEVELOPMENT OF THE CHILD**

ANDRIAPOULOU EVAGELIA THEODORA, R.N

Introduction: The study aims to investigate the neurodevelopmental effect of antipsychotic drugs in children born to mothers who received, during the perinatal period, typical or atypical antipsychotics.

Methodology: Databases were searched according to inclusion and exclusion criteria. The studies involved mothers with preconception or relapsed mental illness receiving antipsychotic medication during the perinatal period and their children were screened for any neurodevelopmental disorders due to their exposure to antipsychotic medication.

Results: 3 studies were identified in which children were exposed and developed ADHD with a pooled odds ratio of 2.33 (95% CI = 1.69 – 3.20) indicating that children exposed to antipsychotics are 2, 33 times more likely to develop ADHD than unexposed children. This relationship was statistically significant ($p < 0.001$). Regarding Socio-emotional and Mental development, it was found that the pooled odds ratio was 2.33 (95% CI = 1.68 – 3.22) indicating that exposed children were 2.33 times more likely to show delay compared to unexposed children. This relationship was statistically significant ($p < 0.001$). Finally, it was found that children who were exposed and showed a delay in motor development had a pooled odds ratio of 2.93 (95% CI = 1.86 – 4.61). Thus, children exposed to antipsychotics were 2.93 times more likely to be delayed in motor development than children not exposed. This relationship was statistically significant ($p < 0.001$).

Discussion: Fetal exposure to antipsychotics can cause short-term developmental delays in motor, social-emotional, and adaptive behavior. However, further investigation is needed.

Keywords: Antipsychotic treatment, Pregnancy, Neurodevelopmental disorders

Συντομογραφίες

- **ΔΑΦ:** Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος
- **ΔΕΠ-Υ:** Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής – Υπερκινητικότητα
- **IQ:** Δείκτης Νοημοσύνης
- **M.B:** Μοριακό βάρος
- **Pgp:** Ρ-γλυκοπρωτεΐνη
- **SSRIs:** Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης

Σημείωση: Τα Δικαιώματα της ελληνικής έκδοσης «Διαγνωστικά Κριτήρια από DSM-5» ανήκουν στον εκδοτικό οίκο «Λίτσας». Αποκτήθηκε έγγραφη άδεια, ώστε να συμπεριληφθούν στην παρούσα εργασία τα Διαγνωστικά Κριτήρια της Επιλόχειας κατάθλιψης, της Σχιζοφρένειας και των Νευροαναπτυξιακών διαταραχών.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διαχείριση των ψυχικών διαταραχών κατά την περιγεννητική περίοδο είναι μια πρόκληση, καθώς αποτελεί σημαντική περιπλοκή της κύησης τόσο γιατί περιλαμβάνει δυο διαφορετικές ιατρικές συνθήκες (κύηση και ψυχική νόσο) όσο γιατί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με τουλάχιστον δυο ασθενείς (τη μητέρα και το νεογνό).

Ως περιγεννητική ψυχική διαταραχή ορίζεται η υποτροπή γνωστής ψυχικής διαταραχής της μητέρας ή το πρώτο επεισόδιο εμφάνισής της, όταν αυτό συμβαίνει κατά τη διάρκεια της κύησης. Χρονολογείται από τη στιγμή της σύλληψης έως ένα έτος μετά τον τοκετό. Οι συνηθέστερες ψυχικές διαταραχές που συναντώνται σε αυτήν την περίοδο είναι: μείζων κατάθλιψη, διπολική διαταραχή, αγχώδεις διαταραχές και ψυχωτικές διαταραχές. Πιο συγκεκριμένα, τα ψυχωτικά επεισόδια κατά τη διάρκεια της περιγεννητικής περιόδου είναι αναγκαίο να αντιμετωπισθούν με φαρμακευτική αγωγή, καθώς οι κίνδυνοι από τη μη λήψη αγωγής είναι μεγαλύτεροι από την πιθανότητα τερατογένεσης λόγω της χαμηλής αυτοφροντίδας της μητέρας, συμπεριλαμβανομένων της αυτοκαταστροφής και της απόπειρας αυτοκτονίας από τη μητέρα. Επιπλέον, αυξάνεται η πιθανότητα μη σωστής ανάπτυξης του εμβρύου και ασθενούς σύνδεση/σχέση της μητέρας με το έμβρυο [1],[2]. Είναι γνωστό πως τα συμπτώματα της σχιζοφρένειας επιδεινώνονται κατά τη διάρκεια της κύησης, έχοντας ως πιθανό αποτέλεσμα το μη θεραπευόμενο ψυχωτικό επεισόδιο να οδηγήσει σε απόπειρες αυτοκτονίας ή βρεφοκτονίας από τη μητέρα [2]. Σε αυτό το σημείο αξίζει να σημειωθεί ότι οι γυναίκες με προϋπάρχουσες ψυχιατρικές διαταραχές, όπως για παράδειγμα διπολική διαταραχή, ο κίνδυνος εμφάνισης ενός μανιακού ή καταθλιπτικού επεισοδίου στην επιλόχειο περίοδο ανέρχεται στο 40 με 50% [3], έναντι του κινδύνου στον γενικό γυναικείο πληθυσμό όπου το ποσοστό παρουσίασης περιγεννητικής ψύχωσης ανέρχεται στο 0,1 με 0,25%. Το ποσοστό αυτό μπορεί να μειωθεί σημαντικά με τη χρήση

ψυχοτρόπου αγωγής και να φτάσει περίπου στο 10%. Κατανοούμε, λοιπόν, πως η άμεση φαρμακευτική αντιμετώπιση μιας περιγεννητικής ψύχωσης κρίνεται αναγκαία, χωρίς όμως να παραβλέπουμε τις αρνητικές επιπτώσεις αυτής στην εξωμήτρια ανάπτυξη του νεογνού.

Συνηθέστερες επιπτώσεις νεογνών των οποίων οι μητέρες τους έλαβαν ένα συμβατικό αντιψυχωτικό κατά τη διάρκεια της κύησης, όπως αλοπεριδόλη, θειοθιξίνη, περφαιναζίνη, είναι τα αυξημένα ή ελαττωμένα αντανακλαστικά, τα εξωπυραμιδικά συμπτώματα και ο ίκτερος. Επίσης, η αλοπεριδόλη ευθύνεται για δυσπλασίες άκρων σε βρέφη και δεν θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύσεως [5]. Παιδιά τα οποία εκτίθενται σε αντιψυχωτική αγωγή μπορεί να εμφανίσουν ευερεθιστότητα, αναπνευστική δυσχέρεια, νευρομυϊκά προβλήματα, παραδείγματος χάριν δυσκαμψία ή γαστρεντερικά προβλήματα, έχοντας ως αποτέλεσμα να είναι αναγκαία η παρακολούθηση του νεογνού με τηλεμετρία [4]. Σύμφωνα με το Αυστραλιανό Εθνικό Μητρώο Αντιψυχωτικών Φαρμάκων κατά την Κύηση, όπου παρακολούθησε 147 γυναίκες εγκύους υπό αντιψυχωτική αγωγή, βρέθηκε ότι το 37% των παιδιών εμφάνισε αναπνευστική δυσχέρεια κατά τον τοκετό [6],[7].

Έρευνα μελέτησε περιστατικό γυναίκας εγκύου με ιστορικό σχιζοφρένειας υπό φαρμακευτική αγωγή ολανζαπίνης. Παρά τις επιπλοκές της κύησης (υπέρταση, αύξηση βάρους και προεκλαμψία) και την απουσία επεισοδίων της ψυχικής νόσου κατά την περιγεννητική περίοδο, το νεογνό γεννήθηκε υγιές, την 30^η εβδομάδα κύσεως με καισαρική τομή χωρίς οι ερευνητές να αποκλείουν την αρνητική επίδραση της ολανζαπίνης [8],[9]. Ωστόσο στην επαναξιολόγηση του άρθρου αναφέρθηκε συσχέτιση μεταξύ της χρήσης της ολανζαπίνης με εμβρυική μακροσωμία και δυστοκία ώμων κατά την γέννηση [9],[10]. Επιπλέον, σύμφωνα με τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων τα νεογέννητα βρέφη που εκτίθενται σε αντιψυχωτικά (περιλαμβανομένης της ολανζαπίνης) κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης, διατρέχουν κίνδυνο για εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως εξωπυραμιδικά

συμπτώματα και/ή συμπτώματα απόσυρσης που μπορούν να διαφέρουν σε σοβαρότητα και διάρκεια μετά τον τοκετό. Υπάρχουν αναφορές για διέγερση, υπέρτονια, υποτονία, τρόμο, υπνηλία και διαταραχή στη σίτιση [11].

Αξίζει να σημειωθεί ότι έρευνα παρακολούθησε μητέρες κατά την περιγεννητική περίοδο και γαλουχία, με ιστορικό σχιζοφρένειας υπό αγωγή κλοζαπίνης και τα νεογνά αυτών διαγνώστηκαν με ακοκκιοκυτταραιμία, μακροκεφαλία και σφάλμα κολπικού διαφράγματος [12],[13],[14]. Επιπροσθέτως, όταν τροποποιείται η τρέχουσα αντιψυχωτική αγωγή με διαφορετική, ο κίνδυνος εμφάνισης επιπλοκών είναι αρκετά μεγαλύτερος [12],[15]. Σύμφωνα με έρευνα του περιοδικού Jama Psychiatry, όπου παρακολούθηθηκαν πάνω από 1.000.000 γυναίκες έγκυες, βρέθηκε ότι η πιθανότητα εμφάνισης συγγενών δυσπλασιών στο νεογνό εξαρτάται από την λήψη ή μη φαρμακευτικής αγωγής της μητέρας. Πιο συγκεκριμένα, τα παιδιά των οποίων οι μητέρες τους λάμβαναν πρώτης ή δεύτερης γενιάς αντιψυχωτικά κατά την διάρκεια της κύησης είχαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης συγγενών δυσπλασιών έναντι αυτών των οποίων οι μητέρες τους δεν ήταν υπό αγωγή [16].

Από την άλλη πλευρά υπάρχουν μελέτες οι οποίες υπογραμμίζουν την επίπτωση της αντιψυχωτικής αγωγής της μητέρας κατά την περιγεννητική περίοδο στην νευροανάπτυξη του νεογνού. Είναι γνωστό πως η έκθεση του νεογνού σε τυπικά ή άτυπα αντιψυχωτικά μπορεί να οδηγήσει σε συμπτώματα φτωχής νεογνικής προσαρμογής, που διακρίνονται σε δυο κατηγορίες. Τα κοινά νευρολογικά συμπτώματα είναι νευρικότητα, τρόμος, μυοκλονία, διαταραχή ύπνου, συχνό κλάμα και ευερεθιστότητα. Σπανιότερα αναφέρεται ληθαργικό επεισόδιο, υπερεφλεξία ή σπασμοί [17],[18],[19],[20],[21],[22],[23]. Λίγες μελέτες αξιολογούν τη μακροχρόνια συμπεριφορική τερατογένεση σε παιδιά που εκτίθενται σε αντιψυχωτικά κατά τη διάρκεια της κύησης. Έρευνα αξιολόγησε τις επιδράσεις των άτυπων αντιψυχωτικών στην ανάπτυξη του βρέφους και ανέφερε ότι η έκθεση του εμβρύου σε άτυπα αντιψυχωτικά φάρμακα συσχετίστηκε με καθυστερήσεις στις γνωστικές, κινητικές,

κοινωνικο-συναισθηματικές συμπεριφορές σε ηλικία 2 μηνών, αλλά αυτές οι επιδράσεις δεν παρατηρήθηκαν πλέον στους 12 μήνες [24],[25]. Τέλος, σε μια μελέτη των επιδράσεων της έκθεσης του εμβρύου σε κλοζαπίνη, ρισπεριδόνη, ολανζαπίνη ή κουετιαπίνη, η κλοζαπίνη συσχετίστηκε με καθυστερημένη ανάπτυξη στη βρεφική ηλικία (ηλικίας 2-6 μηνών) [24],[26].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

Γενικό Μέρος

1.1 Περιγεννητική Ψυχική Νόσος

Η περιγεννητική ψυχική νόσος είναι μια σημαντική περιπλοκή της κύησης και της περιόδου μετά τον τοκετό, τόσο γιατί περιλαμβάνει δυο διαφορετικές ιατρικές συνθήκες (κύηση και ψυχική νόσο) όσο γιατί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με τουλάχιστον δυο ασθενείς (τη μητέρα και το νεογνό).

Ήδη από τα αρχαία χρόνια η περιγεννητική ψυχική νόσος είχε αναγνωριστεί από την εποχή του Ιπποκράτη και σχολιάζεται ανά τους αιώνες. Ο Ιπποκράτης υποστήριζε πως η αιτία της γυναικείας «υστερίας» ήταν μία «περιπλανώμενη» μήτρα. Άλλωστε, ο κοινωνικός ρόλος της γυναίκας συνδεόταν άμεσα με την αναπαραγωγική της λειτουργία και την φροντίδα των παιδιών της. Τον 19ο αιώνα, το ιατρικό ενδιαφέρον για τις περιγεννητικές ψυχικές ασθένειες αυξήθηκε, μαζί με το γενικότερο ενδιαφέρον για τις σοβαρές ψυχικές διαταραχές. Ο Esquirol ήταν εκείνος που έκανε αναφορά των ψυχικών παθήσεων των εγκύων και λεχώνων στο εγχειρίδιό του για τις ψυχικές νόσους [27]. Ο Marcé, συνονόματος της μεγάλης διεθνούς κοινωνίας που είναι αφιερωμένη στη μελέτη της περιγεννητικής ψυχικής νόσου (The Marcé Society for Perinatal Mental Health) και μαθητής του Esquirol, δημοσίευσε μια σειρά μελετών με πληθυσμό γυναίκες που πάσχουν από διάφορες μορφές περιγεννητικής ψυχικής νόσου για πάνω από 150 χρόνια πριν. Κατά τη διάρκεια του 20ου αιώνα, οι κλινικές αναφορές και η έρευνα σχετικά με τον επιπολασμό, τους παράγοντες κινδύνου, τις συνέπειες για τη μητέρα, το έμβρυο και το βρέφος επεκτάθηκαν δραματικά [28]. Οι μελέτες για την περιγεννητική ψυχική υγεία έχουν επίσης επηρεαστεί από έννοιες που αναδύθηκαν τις τελευταίες δύο δεκαετίες και σχετίζονται με την κεντρική θέση του εμβρυϊκού περιβάλλοντος στη διαμόρφωση της υγείας σε όλη τη ζωή του ατόμου. Το

δυναμικό μείγμα βιολογικών, κοινωνικο-περιβαλλοντικών και ψυχολογικών παραγόντων επηρεάζει την έκφραση της νόσου και της υγείας σε όλη τη διάρκεια της ζωής [28],[29]. Ο εμβρυϊκός προγραμματισμός αναφέρεται στην ικανότητα του ενδομήτριου περιβάλλοντος να τροποποιεί την έκφραση των γονιδίων και να αλληλοεπιδρά με το γενετικό υπόστρωμα για τον προσδιορισμό της ευαισθησίας σε ασθένειες βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα. Τα υψηλά επίπεδα στρες και οι σχετικές ψυχικές ασθένειες επηρεάζουν τα αποτελέσματα της μητέρας και του εμβρύου, καθώς και τη μακροπρόθεσμη υγεία των απογόνων στην ενήλικη ζωή. Στο βαθμό που οι αρνητικές βιοψυχοκοινωνικές εκθέσεις μπορούν να μειωθούν, να εξαλειφθούν ή να αντικατασταθούν με θετικούς παράγοντες, τα αποτελέσματα της τεκνοποίησης και η επακόλουθη υγεία της μητέρας ενός απογόνου μπορούν να βελτιωθούν. Η εστίαση της παρέμβασης στην περιγεννητική περίοδο βασίζεται στο ενδιαφέρον των γυναικών να υιοθετήσουν θετικές συμπεριφορές υγείας για να επενδύσουν στην ευημερία των απογόνων τους, όπως το μειωμένο κάπνισμα και η χρήση αλκοόλ [28].

Ως περιγεννητική ψυχική διαταραχή ορίζεται η υποτροπή γνωστής ψυχικής διαταραχής της μητέρας ή το πρώτο επεισόδιο εμφάνισής της, όταν αυτό συμβαίνει κατά τη διάρκεια της κύησης. Χρονολογείται από τη στιγμή της σύλληψης έως ένα έτος μετά τον τοκετό. Το χρονικό πλαίσιο μετά τον τοκετό είναι συζητήσιμο, καθώς οι περισσότεροι ερευνητές χρησιμοποιούν μια περίοδο που κυμαίνεται από 4 εβδομάδες έως 3 μήνες μετά τον τοκετό, ενώ παράλληλα η σύγχρονη βιβλιογραφία θεωρεί πως οι καταθλιπτικές και αγχώδεις διαταραχές ενδέχεται να εμφανιστούν ακόμα και ένα έτος μετά τον τοκετό. Οι συνηθέστερες ψυχικές διαταραχές που συναντώνται σε αυτήν την περίοδο είναι: μείζων κατάθλιψη, διπολική διαταραχή, αγχώδεις διαταραχές και ψυχωτικές διαταραχές.

Αποτελέσματα μελετών συγκλίνουν στο συμπέρασμα ότι 10 – 20% των γυναικών συνιστούν πληθυσμό υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση ψυχικών διαταραχών, υποφέρουν ήδη από κάποια συμπτώματα ή τέλος, εμφανίζουν ευαλωτότητα που παραμένει σταθερή

μέχρι και 25 χρόνια μετά τον τοκετό [30]. Τέλος, οι γυναίκες που διανύουν την περιγεννητική περίοδο είναι πιθανό να εμφανίσουν διαταραχές από όλο το φάσμα των ψυχικών διαταραχών, με πιο συχνή την κατάθλιψη και τις αγχώδεις διαταραχές, που πλήττουν το 20% των γυναικών [28].

1.2 Τύποι Περιγεννητικών Διαταραχών

1.2.1 Περιγεννητική Κατάθλιψη

Η περιγεννητική κατάθλιψη αναφέρεται σε σοβαρά καταθλιπτικά επεισόδια κατά τη διάρκεια της κύησης ή/και εντός 12 μηνών μετά τον τοκετό και είναι μία από τις πιο συχνές αναπαραγωγικές επιπλοκές [31],[32]. Ο επιπολασμός της περιγεννητικής κατάθλιψης στις γυναίκες είναι περίπου 10-15% στις ανεπτυγμένες χώρες και υψηλότερος κίνδυνος στις λιγότερο ανεπτυγμένες χώρες [32]. Μια έρευνα έδειξε ότι σχεδόν το 1/5 των γυναικών βιώνουν κατάθλιψη κατά τη διάρκεια της κύησης [33]. Η περιγεννητική κατάθλιψη έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με χειρότερα αποτελέσματα κύησης και μακροχρόνιες συναισθηματικές, κοινωνικές και γνωστικές δυσκολίες στα παιδιά [34]. Επιπλέον, η περιγεννητική κατάθλιψη στις γυναίκες συσχετίζεται με υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα, γεγονός που επιβάλλει τεράστια επιβάρυνση στο πάσχον άτομο, στα μέλη της οικογένειας και στην κοινωνία.

Η επιλόχεια κατάθλιψη είναι μια ψυχολογική διαταραχή που μοιράζεται τα χαρακτηριστικά της με καταθλιπτικά επεισόδια που συμβαίνουν σε οποιοδήποτε άλλο στάδιο της ζωής. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, αναπτύσσεται στο 10-20% των μητέρων, φθάνοντας στο μέγιστο της βαρύτητας μεταξύ 2 και 6 μηνών μετά τον τοκετό [45]. Τα αρνητικά συναισθήματα συνήθως στρέφονται προς το νεογέννητο μωρό. Η χαμηλή διάθεση, το κλάμα, η κόπωση, η απώλεια ενδιαφέροντος και η χαμηλή αυτοεκτίμηση μπορεί να εμφανιστούν ήδη από το δεύτερο ή τρίτο τρίμηνο της κύησης, σηματοδοτώντας τον

κίνδυνο επιλόχειας κατάθλιψης. Οι αρνητικές συνέπειες της περιγεννητικής κατάθλιψης μπορεί να έχουν μακροπρόθεσμο αντίκτυπο στον δεσμό της μητέρας με το παιδί της και την οικογένειά της και μπορεί να επηρεάσουν τη διαμόρφωση του ρόλου της γυναίκας ως μητέρα [46],[47]. Ως εκ τούτου, η πρόληψη με στόχο τον εντοπισμό των γυναικών που διατρέχουν κίνδυνο κατάθλιψης και εκείνων που έχουν ήδη επηρεαστεί είναι εξαιρετικά σημαντική. Στην Πολωνία, αυτή η ανάγκη αντιμετωπίζεται με το Διάταγμα του Υπουργού Υγείας της 16ης Αυγούστου 2018, σχετικά με τα πρότυπα περιγεννητικής φροντίδας [48].

Παγκόσμια έρευνα δείχνει ότι οι πιο συνηθισμένοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν: κύηση υψηλού κινδύνου, πρόωρο τοκετό, νοσηλεία κατά την περιγεννητική περίοδο, υψηλό επίπεδο νευρωτισμού, ιστορικό κατάθλιψης και χαμηλό επίπεδο κοινωνικής υποστήριξης [49]. Συγκεκριμένα, παράγοντες που εμφανίζουν μεγάλη συσχέτιση με την εμφάνιση επιλόχειας κατάθλιψης είναι το προηγούμενο ψυχιατρικό ιστορικό κατάθλιψης, τα συμπτώματα κατάθλιψης ή και άγχους κατά την κύηση, ο νευρωτισμός, η χαμηλή αυτοεκτίμηση, η επιλόχεια δυσφορία, τα στρεσογόνα γεγονότα ζωής, τα προβλήματα στη σχέση με τον σύζυγο και η απουσία κοινωνικής υποστήριξης. Αντιθέτως οι παράγοντες με μικρότερη συσχέτιση είναι η κοινωνικοοικονομική κατάσταση, η απουσία συντρόφου, η ανεπιθύμητη κύηση, οι μαιευτικοί παράγοντες και η δύσκολη ιδιοσυγκρασία του βρέφους [28].

Σύμφωνα με τον Antenatal and Postnatal Mental Health, The NICE Guideline on Clinical Management and Service Guidance, οι παράγοντες εμφάνισης επιλόχειας κατάθλιψης είναι οι εξής (NICE 2007):

- Καταθλιπτική διάθεση κατά την κύηση
- Κατάθλιψη κατά την κύηση
- Προγεννητικό άγχος

- Κοινωνική υποστήριξη
- Πρόσφατα γεγονότα ζωής
- Ατομικό ιστορικό κατάθλιψης
- Ατομικό ψυχιατρικό ιστορικό
- Μειωμένη αυτοεκτίμηση
- Άγχος για τη φροντίδα του βρέφους
- Σχέση με τον σύζυγο
- Νευρωτισμός
- Επιπλοκές κατά τον τοκετό
- Διαφωνίες στη συζυγική σχέση
- Μαιευτικοί παράγοντες
- Κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες
- Οικογενειακό ιστορικό κατάθλιψης

Όσο αναφορά τις ορμονικές διακυμάνσεις, οι γυναίκες που αναπτύσσουν μείζον κατάθλιψη μετά τον τοκετό είναι διακριτά πιο ευαίσθητες στα αποτελέσματα των αποσταθεροποιητών διάθεσης της στέρησης που προκαλούνται από τις αναπαραγωγικές ορμόνες κατά την γέννηση. Κατά τη διάρκεια της κύησης, ο εγκέφαλος εκτίθεται σε 100πλάσια αύξηση των επιπέδων οιστραδιόλης, τα οποία μειώνονται απότομα τις πρώτες μέρες μετά τον τοκετό. Οι νευροβιολογικές επιδράσεις αυτής της μαζικής απόσυρσης στεροειδών προδιαθέτουν στην ανάπτυξη επιλόχειας κατάθλιψης. Παράδειγμα αποτελεί μια μελέτη, όπου οι ερευνητές προσομοίωσαν την απόσυρση των ορμονών κατά τη γέννηση προκαλώντας μια υπογοναδική κατάσταση σε γυναίκες με λευπρολίδη, προσθέτοντας πίσω υπερφυσιολογικές δόσεις οιστραδιόλης και προγεστερόνης για 8 εβδομάδες και στη συνέχεια απέσυραν και τα δύο στεροειδή υπό διπλά τυφλές συνθήκες. Πέντε από τις οκτώ γυναίκες με ιστορικό επιλόχειας κατάθλιψης, σε σύγκριση με 0 από τις 8 γυναίκες χωρίς

ιστορικό κατάθλιψης, εμφάνισαν συμπτώματα διάθεσης. Τα συμπτώματα κορυφώθηκαν στη φάση απόσυρσης [78]. Από την άλλη, έχει αποδειχθεί μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των αλλαγών στα επίπεδα της οιστραδιόλης και της δραστηριότητας του ενζύμου μονοαμινοξειδάσης στον εγκέφαλο. Αυτή η σχέση αξιολογήθηκε σε γυναίκες μετά τον τοκετό [79]. Αναλυτικότερα η μονοαμινοξειδάση Α προάγει την ενζυμική αποικοδόμηση νευροδιαβιβαστών όπως η σεροτονίνη, η ντοπαμίνη και η νορεπινεφρίνη, οι οποίοι σχετίζονται με την λειτουργία της διάθεσης. Τα επίπεδα της μονοαμινοξειδάσης Α ήταν 43% μεγαλύτερα 4 με 6 ημέρες μετά τη γέννηση, με αποτέλεσμα οι νευροδιαβιβαστές να μειώνονται γρηγορότερα. Αυτό το χρονικό πλαίσιο αλληλεπικαλύπτεται με τη θλίψη μητρότητας και την πρόωμη επιλόχεια κατάθλιψη. Γενετικές μελέτες έχουν επίσης επισημάνει συγκεκριμένους κληρονομικούς παράγοντες στην επιλόχεια κατάθλιψη [80]. Δεδομένα σε όλο το γονιδίωμα υποδηλώνουν ότι οι γενετικές παραλλαγές σε συγκεκριμένα χρωμοσώματα μπορεί να αυξήσουν την ευαισθησία στα συμπτώματα της διάθεσης μετά τον τοκετό. Έχουν διεξαχθεί μελέτες συσχέτισης ορισμένων υποψήφιων γονιδίων σε γυναίκες με επιλόχεια ψύχωση και διπολική διαταραχή, με έμφαση στη γονιδιακή έκφραση που επηρεάζεται από στεροειδείς ορμόνες [81].

Επιλόχεια Κατάθλιψη

Το DSM-5 ορίζει την επιλόχεια κατάθλιψη σαν ένα καταθλιπτικό επεισόδιο μέτριας έως σοβαρής μορφής που αρχίζει τέσσερις εβδομάδες μετά τον τοκετό. Εναλλακτικά, η Διεθνής ταξινόμηση νοσημάτων και προβλημάτων υγείας (WHO, 2009) την ορίζει ως μια μέτριας μορφής ψυχική και συμπεριφορική διαταραχή που ξεκινά έξι εβδομάδες μετά τον τοκετό.

Διαγνωστικά Κριτήρια Μείζονος Καταθλιπτικού Επεισοδίου

Σύμφωνα με το DSM-V, τα κριτήρια για το μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο, ανεξάρτητα με τον χρονικό προσδιοριστή έναρξης αυτού, είναι τα εξής:

- Τουλάχιστον ένα από τα επόμενα πρέπει να είναι παρόν για τουλάχιστον 2 εβδομάδες:
 1. Καταθλιπτική διάθεση,
 2. Ανηδονία (απώλεια της ευχαρίστησης ή του ενδιαφέροντος)
- Τουλάχιστον πέντε ή περισσότερα από τα παρακάτω έχουν υπάρξει κατά τη διάρκεια της ίδιας περιόδου δύο εβδομάδων:
 1. Καταθλιπτική διάθεση κατά το μεγαλύτερο μέρος της ημέρας, σχεδόν κάθε μέρα,
 2. Έντονη ελάττωση του ενδιαφέροντος ή της ευχαρίστησης σε όλες ή σχεδόν σε όλες τις δραστηριότητες κατά το μεγαλύτερο μέρος της ημέρας,
 3. Αλλαγές στην όρεξη (με σημαντική πρόσληψη ή απώλεια βάρους),
 4. Διαταραχές στον ύπνο, με αϋπνία ή υπερυπνία σχεδόν κάθε μέρα,
 5. Κόπωση ή απώλεια ενέργειας σχεδόν κάθε μέρα,
 6. Αισθήματα αναξιότητας ή υπερβολικής ή απρόσφορης ενοχής σχεδόν κάθε μέρα,
 7. Υποτροπιάζουσες σκέψεις θανάτου, αυτοκτονικός ιδεασμός, απόπειρα αυτοκτονίας ή ένα συγκεκριμένο σχέδιο αυτοκτονίας.

Τα συμπτώματα προκαλούν κλινικά σημαντική υποκειμενική δυσφορία ή έκπτωση στον κοινωνικό, επαγγελματικό ή άλλους τομείς της λειτουργικότητας.

Οι συνοδές κλινικές εκδηλώσεις της επιλόχειας κατάθλιψης περιλαμβάνουν εναλλαγές στη διάθεση, υπερβολική ανησυχία για το βρέφος και την πρόκληση βλάβης σε αυτό ή σε άλλους, υπερβολικό κλάμα, αίσθημα αμφιβολίας, ενοχών και αβοηθησίας, αδυναμία συγκέντρωσης και μνήμης, συνεχόμενες σκέψεις θανάτου που μπορεί να περιλαμβάνουν και αυτοκτονικό ιδεασμό [35]. Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε με σκοπό την διερεύνηση των διαστάσεων της επιλόχειας κατάθλιψης παρατηρήθηκαν διαταραχές ύπνου και σίτισης, άγχος, ανασφάλεια, συναισθηματική αστάθεια, ενοχή, ντροπή,

διανοητική σύγχυση, αίσθηση απώλειας εαυτού και ενεργό αυτοκτονικό ιδεασμό [38]. Επιπλέον, αρκετές γυναίκες που νοσούν από επιλόχεια κατάθλιψη αναφέρουν ιδεοληψίες, με τη μορφή επίμονων και επαναλαμβανόμενων σκέψεων, παρορμήσεων ή εικόνων, οι οποίες βιώνονται ως ακατάλληλες και παρεμβατικές, ενώ ταυτόχρονα προκαλούν μεγάλο άγχος και δυσφορία. Προσοχή χρειάζεται η διαφορική διάγνωση αυτών των ιδεών, που δεν περιέχουν βρεφοκτόνο πρόθεση σε σχέση με παραληρηματικές ιδέες και ψευδαισθήσεις που μπορεί να οδηγήσουν ψυχωτικές μητέρες σε βρεφοκτονία.

Οι εκτιμήσεις επιπολασμού για τις περιγεννητικές καταθλιπτικές διαταραχές ποικίλλουν σημαντικά ανάλογα με την περίοδο κατά την οποία προσδιορίζονται [28]. Για παράδειγμα, η πιο πρόσφατη ποσοτική ανασκόπηση του επιπολασμού της περιγεννητικής κατάθλιψης διαπίστωσε ότι κατά τους πρώτους 3 μήνες μετά τον τοκετό ήταν 19,2%, αλλά ο επιπολασμός της μείζονος κατάθλιψης ήταν 7,2% [36]. Ο επιπολασμός της κατάθλιψης κατά τη διάρκεια της κύησης υπολογίστηκε σε 18,4% και 12,7% της μείζονα κατάθλιψης [28]. Την ίδια περίπου εποχή, διεξήχθη Μετά-ανάλυση με βάση 21 μελέτες και 19.284 συμμετέχοντες όπου ανέφεραν ποσοστά επιπολασμού 7,4% κατά το πρώτο τρίμηνο, 12,8% κατά το δεύτερο τρίμηνο και 12,0% κατά το τρίτο τρίμηνο [37].

Κατάθλιψη κατά την διάρκεια της κύησης

Σύμφωνα με την βιβλιογραφία, φαίνεται ότι τα ποσοστά των γυναικών που εμφανίζουν καταθλιπτική συμπτωματολογία κατά τη διάρκεια της κύησης κυμαίνονται από 8% έως και 51%, ενώ τα ποσοστά των γυναικών που εκδηλώνουν μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο κυμαίνονται από 10% - 17% [39]. Πιο συγκεκριμένα, υπολογίστηκε ποσοστό 3.8% στο τέλος του πρώτου τριμήνου, 4.9% στο τέλος του δεύτερου τριμήνου, και ένα ποσοστό 3.1% στο τέλος του τρίτου τριμήνου. Επιπλέον, μεγαλύτερος αριθμός γυναικών εμφανίζουν κατάθλιψη στον δεύτερο μήνα και δωδέκατο μήνα μετά τον τοκετό, με 5,7% και 5,6%

αντίστοιχα [40]. Σύμφωνα με μελέτη τα συμπτώματα της κατάθλιψης εντοπίζονται στο 18,4% των εγκύων, αλλά τα κριτήρια για μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο πληρούνται για το 12,7% [41].

Σύμφωνα με το DSM-5, ένα ποσοστό 3 με 6% των εγκύων υπάρχει πιθανότητα να εμφανίσουν μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο κατά την κύηση ή εβδομάδες/μήνες μετά τον τοκετό. Επίσης, ένα ποσοστό 50% των επεισοδίων περιγεννητικής κατάθλιψης αρχίζουν στην πραγματικότητα πριν τον τοκετό. Σε άλλη έρευνα το ποσοστό της ήπιας προγεννητικής κατάθλιψης υπολογίζεται σε 18,4% και της μείζονος σε 12,7% [40]. Τέλος, σύμφωνα με μια μελέτη Μετά-ανάλυσης φαίνεται ότι 7,4% των εγκύων πάσχουν από κατάθλιψη στο πρώτο τρίμηνο της κύησης, όσο περίπου είναι και το ποσοστό της κατάθλιψης στον γενικό πληθυσμό των γυναικών, 12,8% στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης και 12% στο τρίτο τρίμηνο. Μάλιστα, οι γυναίκες χαμηλότερου κοινωνικοοικονομικού επιπέδου εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά κατάθλιψης σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό των εγκύων γυναικών [39].

1.2.2 Επιλόχειες Αγχώδεις Διαταραχές

Ένα ευρύ φάσμα αγχωδών διαταραχών επικρατεί στην περιγεννητική περίοδο και περιλαμβάνει γενικευμένη διαταραχή άγχους, ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, πανικό, κοινωνικές αγχώδεις διαταραχές και ειδικές φοβίες. Σε πολλές περιπτώσεις, η παρουσία συμπτωμάτων δεν ανέρχεται στο επίπεδο μιας διάγνωσης αγχώδους διαταραχής. Ωστόσο, προκαλούν τουλάχιστον ήπια έως μέτρια επίπεδα αγωνίας [28]. Μερικοί συγγραφείς ισχυρίζονται ότι μετά τον τοκετό οι γυναίκες αντιμετωπίζουν μετατραυματική διαταραχή στρες σε υψηλό ποσοστό. Παρόλα αυτά, άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι την μεγαλύτερη επίπτωση εμφανίζουν η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή και η γενικευμένη αγχώδης διαταραχή στις γυναίκες μετά τον τοκετό, αν συγκριθούν με τον γενικό πληθυσμό. Ανάμεσα στις ειδικές φοβίες, η τοκοφοβία (νοσηρός φόβος του τοκετού) συγκεντρώνει την

μεγαλύτερη προσοχή στην κλινική πρακτική, λόγω της υψηλής περιγεννητικής συννόησης με τις αγχώδεις και συναισθηματικές διαταραχές και της συχνής προτίμησης για γέννηση με καισαρική τομή.

Η κλινική εικόνα των αγχωδών διαταραχών σε γυναίκες που διανύουν την περιγεννητική περίοδο, είναι η ίδια με αυτή του γενικού πληθυσμού. Η διαφορά έγκειται στο γεγονός ότι οι ανησυχίες εστιάζονται στην κύηση ή στην υγεία του κυήματος και αργότερα του βρέφους. Παραδείγματος χάρη, οι γυναίκες μπορεί να ανησυχούν μήπως κάνουν κακό στο κύημα με τον τρόπο ζωής τους, μήπως αποβάλλουν, μήπως δεν είναι καλές μητέρες, μήπως το παιδί αρρωστήσει ή σταματήσει να αναπνέει, κλπ.. Συχνά επίσης παρατηρούνται σκέψεις ή εικόνες που αφορούν την πρόκληση βλάβης στο παιδί ή παρατηρείται μεγάλο άγχος μόλυνσης από κάποια ασθένεια, με συνοδές καταναγκαστικές συμπεριφορές.

Μια μελέτη, η οποία πραγματοποιήθηκε στην Αγγλία, ανέφερε ότι το 10,5% των εγκύων γυναικών πληρούσαν τα κριτήρια DSM-5 για τη γενικευμένη αγχώδη διαταραχή, σε αντίθεση με μια αμερικανική μελέτη, η οποία ανέφερε ότι μόνο το 1,9% των εγκύων γυναικών πληρούσε τα ίδια κριτήρια [42]. Τους πρώτους 6 μήνες μετά τον τοκετό, τα ποσοστά της γενικευμένης αγχώδης διαταραχής, με βάση αρκετές μελέτες, κυμαίνονται από 6,1% έως 7,7%. Τα ποσοστά ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής κατά τη διάρκεια της κύησης κυμαίνονται από 1,2% έως 5,2%, και το ποσοστό ήταν περίπου 4% στους 6 μήνες μετά τον τοκετό. Με τη διαταραχή πανικού, τα ποσοστά κυμαίνονταν από 1,4% έως 9,1% κατά τη διάρκεια της κύησης και 0,5% έως 2,9% μεταξύ 6 και 10 εβδομάδων μετά τον τοκετό. Τέλος, τα ποσοστά για την κοινωνική αγχώδη διαταραχή στην κύηση κυμαίνονται από 2% έως 6,4%, και στην πρώιμη περίοδο μετά τον τοκετό τα ποσοστά επικράτησης κυμαίνονται από 0,2% έως 6,5% [43]. Πάνω από 20% των εγκύων αναφέρουν φόβο, και ένα ποσοστό 6% περιγράφουν επίπεδα φόβου που πλήττουν τη λειτουργικότητά τους. Ένα ποσοστό 13% των

γυναικών αποφεύγουν να μείνουν έγκυες, εξαιτίας της τοκοφοβίας [50]. Αυτό που υποδηλώνουν αυτά τα ποσοστά επικράτησης είναι ότι το άγχος που κυμαίνεται από την υπερβολική ανησυχία έως τις κρίσεις πανικού είναι διαδεδομένο κατά τη διάρκεια της κύησης και της περιόδου μετά τον τοκετό. Δεδομένων των βλαβερών επιπτώσεων του μητρικού άγχους στο αναπτυσσόμενο έμβryo και του τρόπου με τον οποίο περιπλέκει την πρόωμη ανατροφή των παιδιών, ο μαιευτήρας θα πρέπει να είναι σε εγρήγορση τόσο για συμπτώματα άγχους όσο και για συμπτώματα κατάθλιψης στην περιγεννητική περίοδο.

Οι αγχώδεις διαταραχές έχουν συχνά μια χρόνια πορεία και πολλές γυναίκες θα εισέλθουν στην περίοδο της κύησης με μια αγχώδη διαταραχή. Όπως και με την περιγεννητική κατάθλιψη, ο κύριος παράγοντας κινδύνου είναι το ιστορικό αγχωδών διαταραχών. Πέρα από ένα προηγούμενο ιστορικό αγχώδους διαταραχής ή κατάθλιψης, η έρευνα σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου για περιγεννητικές αγχώδεις διαταραχές είναι μικτή και ασαφής [28]. Σε μια μεγάλης κλίμακας μελέτη επιλόχειου προσυμπτωματικού ελέγχου με διαγνωστικές αξιολογήσεις παρακολούθησης, το 66% των γυναικών με μείζονα κατάθλιψη στην επιλόχεια περίοδο είχαν συνυπάρχουσες αγχώδεις διαταραχές [44].

Σε αρκετές περιπτώσεις, οι αγχώδεις διαταραχές και η κατάθλιψη συνυπάρχουν σε ποσοστό 30 με 40% και υποστηρίζεται ότι το συνεχόμενο άγχος μπορεί να επιφέρει καταθλιπτικό συναίσθημα. Επίσης, οι αγχώδεις διαταραχές συχνά συνοδεύονται από συναισθήματα ανεπάρκειας που καταλήγουν σε καταθλιπτική συμπτωματολογία. Τα συμπτώματα στα οποία παρουσιάζεται συχνότερα επικάλυψη μεταξύ των δύο ψυχιατρικών διαταραχών, είναι οι διαταραχές ύπνου και συγκέντρωσης, η ένταση, η υπερβολική ανησυχία, ο φόβος και οι κρίσεις πανικού. Τα ευρήματα ερευνών αναφέρουν συννοσηρότητα αγχωδών και καταθλιπτικών διαταραχών σε υψηλότερο ποσοστό κατά την περιγεννητική περίοδο, σε σύγκριση με άλλες περιόδους [44].

1.2.3 Θλίψη Μητρότητας ή Λοχειακή Δυσφορία

Η Θλίψη της Μητρότητας αποτελεί παροδική, αυτοπεριοριζόμενη συναισθηματική διαταραχή που εκδηλώνεται σε 50 με 70% των λεχεωνίδων. Εμφανίζεται την πρώτη εβδομάδα μετά τον τοκετό, κορυφώνεται την 4^η με 5^η ημέρα και υποχωρεί συνήθως μετά την 10^η ημέρα. Η επιμονή των συμπτωμάτων για περισσότερο από 2 εβδομάδες χρειάζεται περαιτέρω προσοχή για την πιθανότητα μετάπτωσης των συμπτωμάτων σε κατάθλιψη. Την πρώτη εβδομάδα περίπου μετά τον τοκετό, είναι σύνηθες οι γυναίκες να βιώνουν μια ποικιλία σωματικών ενοχλήσεων και συμπτωμάτων που έχουν χαρακτηριστεί ως «μπλουζ μετά τον τοκετό» ή «μπλουζ μωρού».

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της περιλαμβάνουν αστάθεια στο συναίσθημα, κλάμα, ευσυγκινησία, ευερεθιστότητα, άγχος, υποχονδριακά ενοχλήματα, καταθλιπτική διάθεση, αυπνία και δυσανάλογο φόβο για την ικανότητα ενασχόλησης με το νεογέννητο βρέφος. Η αιτιολογία της παραμένει ασαφής, αν και οι γυναίκες με προεμμηνορρυσιακό σύνδρομο εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο. Ως πιθανοί αιτιολογικοί παράγοντες θεωρούνται οι απότομες μεταβολές στα επίπεδα της προγεστερόνης, των οιστρογόνων και του νατρίου μετά τον τοκετό. Κάποια δεδομένα δείχνουν συσχέτιση της εμφάνισης της λοχειακής δυσφορίας με τον βαθμό μείωσης του επιπέδου της προγεστερόνης μετά τον τοκετό, δηλαδή όσο υψηλότερη είναι η τιμή της προ τοκετού και όσο μεγαλύτερη η μείωσή της μετά, τόσο βαρύτερο αναμένεται να είναι το σύνδρομο.

Τα ποσοστά επικράτησης ποικίλλουν σημαντικά μεταξύ των μελετών, κυμαινόμενα από 10 έως 80% [51]. Μια πρόσφατη Μετά-ανάλυση 26 εργασιών σε σύνολο 5.667 συμμετεχόντων ανέφερε ότι το συγκεντρωτικό ποσοστό επικράτησης της λοχειακής δυσφορίας είναι 39%, με υψηλότερα ποσοστά επικράτησης σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος [52],[53]. Η μη διαγνωσμένη λοχειακή δυσφορία μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη επιλόχειας κατάθλιψης που επηρεάζει αρνητικά την μητρική νοσηρότητα και

θνησιμότητα λόγω της παρουσίας ενεργού αυτοκτονικού ιδεασμού [54],[55]. Με άλλα λόγια, η λοχειακή δυσφορία θα πρέπει να εκλαμβάνεται ως ένα τελικό στάδιο πιθανής εμφάνισης επιλόχειας κατάθλιψης [54]. Σύμφωνα με ένα αυξανόμενο σύνολο αποδεικτικών στοιχείων, η θλίψη μητρότητας έχουν αρνητικό αντίκτυπο στην πρόιμη σχέση μητέρας-παιδιού και αργότερα στην κοινωνική και γνωστική ανάπτυξη του παιδιού [56],[57].

1.2.4 Επιλόχειος Ψύχωση

Οι επιλόχειες ψυχώσεις είναι σπάνιες, καθώς εμφανίζονται σε επιπολασμό 0,089 έως 2,6 ανά 1000 γεννήσεις και ταξινομείται ως ασθένεια με χαμηλό ποσοστό επίπτωσης. Ωστόσο είναι εξαιρετικά θορυβώδεις από πλευράς συμπτωμάτων και απαιτούν επείγουσα αντιμετώπιση [58]. Η έναρξη είναι αιφνιδιαστική, συνήθως 3 έως 14 ημέρες μετά τον τοκετό. Στα κλινικά χαρακτηριστικά της διαταραχής περιλαμβάνονται :

- Ψευδαισθήσεις (απτικές, οσφρητικές ή οπτικές) και παραλήρημα, συνήθως διωκτικό,
- Ιδέες μεγαλείου που προβάλλονται στο παιδί,
- Αυπνία
- Σύγχυση και αποδιοργανωμένη, ανήσυχη ή κατατονική συμπεριφορά,
- Ευμετάβλητη συμπεριφορά με εναλλαγές ευφορίας, κλάματος, στενοχώριας και θυμού,
- Κίνδυνος αυτοκτονίας και βρεφοκτονίας.

Ο Brockington περιέγραψε την κλινική εικόνα της επιλόχειας ψύχωσης, τονίζοντας συμπτώματα όπως απόσυρση, παραδοξότητα στο συναίσθημα, ακουστικές ψευδαισθήσεις, σύγχυση, κατατονία ή υπερδιέγερση, ευμεταβλητότητα, λογόρροια και ευερεθιστότητα. Οι θεματικές των παραληρηματικών ιδεών μπορεί να εντοπίζονται στην ταυτότητα του παιδιού ή σε μια αίσθηση ότι το παιδί γίνεται διωκτικό [59].

Ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου αφορά γυναίκες με ιστορικό διαταραχών συναισθηματικής διάθεσης, και συγκεκριμένα διπολική διαταραχή, παρόλα αυτά σχεδόν το πενήντα τοις εκατό των περιπτώσεων αναφέρθηκαν σε μητέρες χωρίς προηγούμενο ιστορικό ψυχιατρικής νοσηλείας. Επιπλέον, η παρατήρηση δείχνει ότι η τελευταία ομάδα ασθενών είχε σχεδόν δέκα φορές υψηλότερο ποσοστό επίπτωσης κατά τους πρώτους δύο μήνες μετά τον τοκετό [60]. Άλλοι παράγοντες όπως η προχωρημένη ηλικία της μητέρας και το χαμηλό βάρος γέννησης του μωρού (λιγότερο από εκατό πενήντα γραμμάρια) θεωρούνται επίσης πιθανοί παράγοντες που συμβάλλουν, ενώ ο μητρικός διαβήτης και το υψηλό βάρος γέννησης του μωρού (πάνω από τέσσερις χιλιάδες πεντακόσια γραμμάρια) φαίνεται να είναι προστατευτικοί κατά της επιλόχειας ψύχωσης σε πρωτότοκες μητέρες κατά τις πρώτες ενενήντα ημέρες. Τα αρνητικά αποτελέσματα κύησης και τοκετού, όπως συγγενείς δυσπλασίες, πρόωρος τοκετός (λιγότερο από τριάντα δύο εβδομάδες) και εμβρυϊκός/βρεφικός θάνατος αυξάνουν επίσης τον κίνδυνο ψυχώσεων και μείζονος καταθλιπτικών διαταραχών όχι μόνο σε πρωτότοκες μητέρες αλλά σε όλες τις μητέρες [58].

1.2.5 Διπολική Διαταραχή

Η Διπολική Διαταραχή ονομάζεται διαταραχή συναισθήματος, η οποία χαρακτηρίζεται από ένα ευρύ φάσμα δια βίου αλλαγών της διάθεσης που ποικίλλουν μεταξύ καταθλιπτικών, υπομανιακών, μανιακών ή μικτών επεισοδίων [61],[62]. Ο επιπολασμός για τις πιο κοινές παραλλαγές εντός του φάσματος : Διπολική Διαταραχή, Διπολική Διαταραχή τύπου I και τύπου II, αναφέρεται σε 1–2,4 % [63]. Σύμφωνα με την Αμερικάνικη Ψυχιατρική Εταιρεία, χαρακτηρίζεται από μεταπτώσεις στην διάθεση, στις οποίες οι ασθενείς βιώνουν εναλλαγές από επεισόδια μανίας ή υπομανίας, σε επεισόδια κατάθλιψης. Κατά την διάρκεια των επεισοδίων αυτών, η ασθενής παρουσιάζει αυξημένη αυτοεκτίμηση, μειωμένη ανάγκη για ύπνο, λογόρροια ή πίεση λόγου, διάσπαση προσοχής, αυξημένη κινητικότητα και

συναισθηματική αστάθεια. Επίσης, είναι πιθανό να συνυπάρχουν παραληρητικές ιδέες και ψευδαισθήσεις [61].

Σύμφωνα με το DSM-5, η Διπολική διαταραχή διακρίνεται σε I και II, όπου σε κάθε τύπο θα πρέπει να πληρούνται διαφορετικά διαγνωστικά κριτήρια. Πιο συγκεκριμένα, όσο αναφορά την διάγνωση της Διπολικής διαταραχής τύπου I, είναι απαραίτητο να πληρούνται κριτήρια για μανιακό επεισόδιο. Το μανιακό επεισόδιο μπορεί να έχει προηγηθεί και να ακολουθείται από υπομανιακά ή μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια. Για τη διάγνωση της Διπολικής διαταραχής τύπου II, είναι αναγκαίο να πληρούνται κριτήρια για ένα τρέχον ή παρελθόν επεισόδιο υπομανίας και κριτήρια για ένα τρέχον ή παρελθόν μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο. **Τύποι διπολικής διαταραχής :**

<u>1.Διπολική Διαταραχή I :</u>	Εναλλαγές επεισοδίων μανίας, μείζονος κατάθλιψης και νορμοθυμίας
<u>2.Διπολική Διαταραχή II :</u>	Μείζονα καταθλιπτικά και υπομανιακά επεισόδια, χωρίς ποτέ να υπάρξει πλήρως ανεπτυγμένη εικόνα μανίας στο ιστορικό του ασθενούς
<u>3.Κυκλοθυμία :</u>	Ηπιότερη μορφή Διπολικής Διαταραχής II, με επεισόδια υπομανίας εναλλασσόμενα με επεισόδια μείζονος κατάθλιψης
<u>4.Διπολική Διαταραχή III :</u>	Μείζονα καταθλιπτικά και υπομανιακά επεισόδια, τα οποία πυροδοτούνται μόνο από την θεραπευτική αγωγή με αντικαταθλιπτικά φάρμακα

Οι γυναίκες με διπολική διαταραχή διατρέχουν υψηλό κίνδυνο υποτροπής κατά τη διάρκεια και μετά την κύηση [64]. Η ταχεία έναρξη των συμπτωμάτων είναι συχνή (ειδικά στην περίοδο μετά τον τοκετό) και η ασθένεια μπορεί να συνοδεύεται από ψυχωτικά χαρακτηριστικά [65]. Η επιλόχεια ψύχωση μπορεί να είναι η πρώτη εκδήλωση διπολικής διαταραχής [64]. Η περιγεννητική διπολική διαταραχή υποδιαγιγνώσκεται, ειδικά όταν η ασθενής παρουσιάζει κατάθλιψη [66]. Τα περιγεννητικά επεισόδια μπορεί να περιπλέκονται από κακή προγεννητική φροντίδα, αϋπνία, κατάχρηση ουσιών, κακή σχέση με το μωρό κατά τη διάρκεια και μετά την κύηση, αδυναμία φροντίδας του βρέφους, εμμονές σχετικά με το μωρό, παραισθήσεις, αυτοκτονία και βρεφοκτονία [67]. Αν και το ποσοστό αυτοκτονιών στην κύηση είναι χαμηλότερο από ό,τι στις μη έγκυες γυναίκες, η αυτοκτονία είναι η κύρια αιτία μητρικού θανάτου κατά την διάρκεια της κύησης και το πρώτο έτος μετά τον τοκετό [68].

Η διπολική διαταραχή είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για επιλόχεια ψύχωση. Επιπλέον στους παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνεται το οικογενειακό ιστορικό επιλόχειας ψύχωσης και η στέρηση ύπνου [67]. Η εκτιμώμενη επίπτωση της επιλόχειας ψύχωσης είναι 1 έως 2/1000 γεννήσεις [64]. Η αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα εντοπίστηκε πρόσφατα σε μια μικρή ομάδα γυναικών με επιλόχεια ψύχωση. Αν και σπάνιο, μπορεί να θεωρηθεί μέρος της διαφορικής διάγνωσης σε ασθενή χωρίς προηγούμενο ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών ή παραγόντων κινδύνου για ψύχωση [69].

1.2.6 Σχιζοφρένεια

Η σχιζοφρένεια είναι μια ψυχωτική ψυχική νόσος αγνώστου αιτιολογίας, που χαρακτηρίζεται από διαταραχές της σκέψης, της διάθεσης και της συμπεριφοράς. Αποτελεί εγκεφαλική διαταραχή, με ανατομικές και λειτουργικές βλάβες, οι οποίες είναι ορατές στις νευροαπεικονιστικές μελέτες. Ο επιπολασμός της σχιζοφρένειας είναι περίπου 1% [70] και

εμφανίζεται με την ίδια συχνότητα σε άνδρες και γυναίκες. Η έναρξη κορυφώνεται στις ηλικίες μεταξύ 15 και 35 με το 50% των περιπτώσεων να εκδηλώνεται πριν την ηλικία των 25 ετών. Πιο συγκεκριμένα, οι γυναίκες τείνουν να διαγνωστούν αργότερα στη ζωή τους, με πρώτη κορύφωση μεταξύ της ηλικίας 25 και 35 ετών, και με μια δεύτερη αιχμή στην εμμηνόπαυση [71].

Σύμφωνα με έρευνα της Φιλανδίας, βρέθηκε ότι ο μέσος αριθμός των γεννήσεων ήταν χαμηλότερος στις γυναίκες με διάγνωση Σχιζοφρένειας ή Σχιζοσυναισθηματικής διαταραχής σε σχέση με τις γυναίκες της ομάδας ελέγχου [72],[73]. Επιπλέον, γυναίκες έγκυες με Σχιζοφρένεια είναι λιγότερο πιθανό να επισκεφθούν προγεννητικές κλινικές ακόμη και σε σύγκριση με γυναίκες έγκυες με διάγνωση Σχιζοσυναισθηματικής διαταραχής [72]. Σε αυτό το φινλανδικό δείγμα, οι γυναίκες με Σχιζοφρένεια είχαν περισσότερα σωματικά προβλήματα, όπως υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος πριν από την κύηση, μια παθολογική τιμή γλυκόζης και θεραπεία με ινσουλίνη που ξεκίνησε στην κύηση [73]. Στις περιγεννητικές επιπλοκές κατά την περίοδο αυτή περιλαμβάνονται οι εξής : αιμορραγία, προεκλαμψία, σακχαρώδης διαβήτης και ασυμβατότητα Rhesus και κατά τον τοκετό: εμβρυική ασφυξία από περίσφιξη ομφάλιου λώρου ή επείγουσα καισαρική τομή. Σχετικά με τη γονιμότητα βρέθηκε ότι το ποσοστό κύησης ήταν διπλάσιο σε γυναίκες, οι οποίες δεν εκτέθηκαν ή διέκοψαν την αντιψυχωτική αγωγή [74]. Τέλος, μία πληθυσμιακή μελέτη κοόρτης που πραγματοποιήθηκε στον Καναδά αναφέρει ότι οι γυναίκες που πάσχουν από Σχιζοφρένεια έχουν υψηλότερο ποσοστό επαναλαμβανόμενης κύησης εντός 12 μηνών από προηγούμενη κύηση, σε σύγκριση με γυναίκες χωρίς διάγνωση (6,3% έναντι 3,9%) [75].

Σύμφωνα με το DSM-5 τα διαγνωστικά κριτήρια για την σχιζοφρένεια είναι τα εξής :

A. Χαρακτηριστικά συμπτώματα, τουλάχιστον δύο ή περισσότερα, για μεγαλύτερο διάστημα ενός μηνός (ή λιγότερο αν αντιμετωπισθεί επιτυχώς). Τουλάχιστον ένα από αυτά θα πρέπει να είναι το (1), (2) και (3) :

- 1) Παραληρητικές ιδέες,
- 2) Ψευδαισθήσεις,
- 3) Αποδιοργανωμένος λόγος (π.χ. συχνός εκτροχιασμός),
- 4) Έντονα αποδιοργανωμένη ή κατατονική συμπεριφορά,
- 5) Αρνητικά συμπτώματα (δηλαδή μειωμένη συναισθηματική έκφραση)

B. Από την έναρξη της διαταραχής και για μεγάλο χρονικό διάστημα, το επίπεδο λειτουργικότητας σε έναν ή περισσότερους κύριους τομείς της ζωής, όπως η εργασία, οι διαπροσωπικές σχέσεις ή η αυτοφροντίδα, είναι σημαντικά χαμηλότερο από το επίπεδο που είχε επιτευχθεί πριν από την έναρξη της διαταραχής. Όταν η έναρξη είναι στην παιδική ηλικία ή την εφηβεία, υπάρχει αποτυχία να επιτευχθεί το αναμενόμενο επίπεδο διαπροσωπικών σχέσεων, ακαδημαϊκών δεξιοτήτων ή επαγγελματική λειτουργία.

Γ. Διάρκεια 6 συνεχιζόμενοι μήνες με 1 μήνα τουλάχιστον παρουσίας ενεργούς συμπτωματολογίας (κριτήριο A). Υπάρχει πιθανότητα να περιλαμβάνονται περίοδοι με πρόδρομα ή υπολειπόμενα συμπτώματα, όπου εκδηλώνονται μόνο με αρνητικά συμπτώματα ή με 2 ή περισσότερα συμπτώματα από το Κριτήριο A.

Δ. Αποκλεισμός Σχιζοσυναισθηματικής Διαταραχής και Καταθλιπτικής ή Διπολικής διαταραχής με ψυχωτικά στοιχεία

E. Αποκλεισμός Διαταραχών από τη χρήση ουσιών ή άλλη ιατρική κατάσταση

Z. Εάν υπάρχει ιστορικό Διαταραχής αυτιστικού φάσματος ή Διαταραχής επικοινωνίας στην παιδική ηλικία, η πρόσθετη διάγνωση της Σχιζοφρένειας τίθεται μόνο εάν υπάρχουν εμφανείς παραληρητικές ιδέες ή παραισθήσεις, επιπλέον των άλλων απαιτούμενων συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας, είναι επίσης παρόντες για τουλάχιστον 1 μήνα.

Τα συμπτώματα της σχιζοφρένειας επηρεάζουν αρνητικά την σκέψη, το συναίσθημα και τη συμπεριφορά. Πιο συγκεκριμένα :

➤ **Θετικά Συμπτώματα**

Σκέψη :

Παραληρητικές ιδέες με περιεχόμενο διωκτικό, ζηλοτυπικό, μεγαλείου, θρησκευτικό κλπ.

Παρεμβολή, εκπομπή και απόσυρση σκέψεων, ιδέες παθητικότητας ή επίδρασης φωνής, γραφής και πράξεων

Αντίληψη :

Ακουστικές, οπτικές, απτικές, γευστικές κλπ. ψευδαισθήσεις

➤ **Αρνητικά Συμπτώματα**

Συναισθηματική έκπτωση, επιπέδωση, απάθεια

Σκέψη :

Φτωχή ποσότητα προφορικού λόγου, περιεχομένου ομιλίας (αλογία), καθυστέρηση απάντησης

Συμπεριφορά :

Ανέκφραστο προσωπείο, μειωμένη βλεμματική επαφή, αβουλία, ανηδονία, μείωση ενδιαφερόντων και κοινωνικής συνδιαλλαγής, μείωση δραστηριοτήτων, παραμέληση της εμφάνισης

➤ **Αποδιοργανωτικά Συμπτώματα**

Απρόσφορο συναίσθημα

Σκέψη :

Εννοιολογική αοριστία και ασάφεια, εκτροχιασμός της σκέψης, άσκοπος πλατειασμός, χαλάρωση συνειρμών, νεολογισμοί

Συμπεριφορά :

Αποδιοργανωμένη, αναίτια και μη στοχοκατευθυνόμενη παραδοξότητα, έλλειψη κοινωνικών αναστολών, μωρολογία

➤ **Γνωσιακά Ελλείμματα**

Αδυναμία προσοχής και συγκέντρωσης

Αδυναμία μνημονικής συγκράτησης πληροφορίας προς μετέπειτα χρήση (ενεργός μνήμη)

Εκτελεστική λειτουργία και οργάνωση στοχοκατευθυνόμενης συμπεριφοράς

1.2.7 Αυτοκτονικότητα

Η περιγεννητική περίοδος μπορεί να αποτελέσει μεγάλη πρόκληση για την κλινική διαχείριση και θεραπεία ψυχιατρικών διαταραχών στις γυναίκες. Στην πραγματικότητα, πολλές ψυχικές ασθένειες μπορεί να προκύψουν κατά τη διάρκεια της κύησης ή/και μετά τον τοκετό. Η αυτοκτονία έχει θεωρηθεί σχετικά σπάνιο γεγονός κατά την περιγεννητική περίοδο, καθώς η περίοδος της κύησης αποτελεί προστατευτικό παράγοντα εκδήλωσης αυτοκαταστροφικής συμπεριφοράς. Ωστόσο, σε ορισμένες ψυχικές διαταραχές (όπως επιλόχεια κατάθλιψη, διπολική διαταραχή, επιλόχεια ψύχωση, σχιζοφρένεια κ.λπ.) έχει αναφερθεί υψηλότερος κίνδυνος αυτοκτονικού ιδεασμού, απόπειρας αυτοκτονίας ή αυτοκτονίας. Η αναγνώριση του αυτοκτονικού ιδεασμού και της συμπεριφοράς, καθώς και των ατόμων υψηλού κινδύνου, απαιτεί επαρκή αξιολόγηση αυτοκτονίας προσυμπτωματικού ελέγχου [83], ιδιαίτερα κατά την περιγεννητική περίοδο. Γενικά, ο περί τον τοκετό (συμπεριλαμβανομένης της σύλληψης, της κύησης και του τοκετού) μπορεί να είναι μια περίοδος σημαντικής ευπάθειας σε μείζων καταθλιπτική διαταραχή και συναισθηματικές διαταραχές, καθώς συχνά σχετίζεται με την εμφάνιση ή/και την επανεμφάνιση μιας ψυχιατρικής ασθένειας [67],[100]. Συνολικά, περίπου το 10 με 15% των νεογέννητων γυναικών βιώνουν ένα μείζων καταθλιπτικό επεισόδιο, ενώ περίπου το 50% των γυναικών με προηγούμενη διαταραχή της διάθεσης και το 70% με οικογενειακό ιστορικό επιλόχειας ψύχωσης θα αναπτύξουν υποτροπή ή/και επανεμφάνιση μετά από έναν επόμενο τοκετό [99].

Η αυτοκτονία έχει οριστεί ως μία πράξη με θανατηφόρο έκβαση και εκούσια πρωτοβουλία την οποία ο ασθενής στοχεύει σκοπίμως έχοντας επίγνωση ή/και την προσδοκία της θανατηφόρου έκβασης [84]. Ως αυτοκαταστροφική συμπεριφορά λογίζεται η οποιαδήποτε εκ προθέσεως πράξη του ατόμου, με σκοπό την πρόκληση σωματικής βλάβης ή/και θάνατο [85]. Επίσης, οι ορισμοί που προτείνονται από το Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA) είναι οι εξής :

Αυτοκτονικότητα ονομάζεται η «φασματική διάσταση» που περιλαμβάνει όλες τις ιδέες και τις πράξεις της αυτοκαταστροφικότητας. Πιο συγκεκριμένα, η αυτοκτονικότητα χαρακτηρίζεται από ένα φάσμα το οποίο ξεκινάει με τον αυτοκτονικό ιδεασμό, συνεχίζει στην απόπειρα αυτοκτονίας και καταλήγει στην αυτοκτονία. Η «φασματική» αυτή διάσταση δεν είναι αναγκαίο να λειτουργεί ως «συνεχές» [85].

Αυτοκτονία ορίζεται ως ο αυτοπροκαλούμενος θάνατος εκ προθέσεως.

Απόπειρα αυτοκτονίας ονομάζεται η αυτοπροκαλούμενη σωματική βλάβη χωρίς θανατηφόρο έκβαση, συνοδευμένη από ενδείξεις αυτοκτονικής πρόθεσης.

Αυτοπροκαλούμενη βλάβη είναι η προμελετημένη, αυτοπροκαλούμενη, επώδυνη αυτοκαταστροφική ή τραυματική ενέργεια, χωρίς πρόθεση για θανατηφόρο έκβαση.

Εκτρωτική απόπειρα αυτοκτονίας ορίζεται ως η δυνητικά αυτοκαταστροφική συμπεριφορά με ενδείξεις αυτοκτονικής πρόθεσης που όμως σταμάτησε πριν την πρόκληση βλάβης.

Αυτοκτονικές προπαρασκευαστικές ενέργειες ονομάζονται οι ενέργειες προετοιμασίας για αυτοκαταστροφική πράξη.

Αυτοκτονικός ιδεασμός αφορά σκέψεις σχετικές με αυτοκτονία και ποικίλλουν όσον αναφορά στον σχεδιασμό της αυτοκαταστροφικής πράξης ή/και τον βαθμό της αυτοκτονικής πρόθεσης.

Αυτοκτονική πρόθεση είναι η υποκειμενική προσδοκία και επιθυμία για μία αυτοκαταστροφική πράξη με σκοπό να καταλήξει σε θάνατο.

Θνησιμότητα της αυτοκαταστροφικής συμπεριφοράς αφορά τον αντικειμενικό κίνδυνο για την ζωή του ανθρώπου που σχετίζεται με την αυτοκαταστροφική πράξη ή μέθοδο. Δεν συμπίπτει απαραίτητα με την προσδοκία του για την επικινδυνότητα της πράξης.

Η αυτοκτονία κατατάχθηκε παγκοσμίως ως η 14η κύρια αιτία θνησιμότητας και νοσηρότητας και αναμένεται να αυξηθεί κατά 50%, καθιστώντας τη 12η κύρια αιτία θνησιμότητας μέχρι το έτος 2030 [82]. Η αυτοκτονία αντιπροσωπεύει ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας, με περισσότερες από 1.000.000 αυτοκτονίες παγκοσμίως [83]. Ο κίνδυνος αυτοκτονίας κατά την περιγεννητική περίοδο εκτιμάται ότι είναι 1,6 έως 4,5 ανά 100.000 ζώντων νεογνών στις Ηνωμένες Πολιτείες [86]. Επιπλέον, τα παγκόσμια ποσοστά περιγεννητικής αυτοκτονίας κυμαίνονται ομοίως μεταξύ 1,27 και 3,7 σε χώρες όπως το Ηνωμένο Βασίλειο, ο Καναδάς και η Σουηδία [87],[88],[89]. Οι μελέτες συχνά δεν αναφέρουν αυτοκτονίες πέραν των πρώτων 6 μηνών μετά τον τοκετό και η αυτοκτονία αναφέρεται ελάχιστα στα πιστοποιητικά θανάτου, παρόλο που ο κίνδυνος είναι υψηλός κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά τον τοκετό [90]. Αν και οι αυτοκτονίες και οι απόπειρες αυτοκτονίας συμβαίνουν σε χαμηλότερο ποσοστό κατά τη διάρκεια της κύησης και της περιόδου μετά τον τοκετό από ό,τι στον γενικό πληθυσμό [99], ο επιπολασμός του αυτοκτονικού ιδεασμού ή των σκέψεων κυμαίνεται από 5 έως 14% [98],[100],[101] και, μερικές φορές, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα απόπειρες αυτοκτονίας και ολοκληρώσεις [98]. Στην πραγματικότητα, η περιγεννητική αυτοκτονία, η οποία περιλαμβάνει ολοκληρωμένες αυτοκτονίες, απόπειρες αυτοκτονίας, αυτοκτονικό ιδεασμό και σκέψεις αυτοτραυματισμού, θεωρείται σήμερα μία από τις κύριες αιτίες μητρικής θνησιμότητας κατά τους πρώτους 12 μήνες μετά τον τοκετό [94],[98],[102],[103]. Επιπλέον, έχει τεκμηριωθεί ότι οι γυναίκες που ανέφεραν αυτοκτονικό ιδεασμό και σκέψεις κατά τη

διάρκεια της κύησης ή κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά τον τοκετό είχαν υψηλότερες πιθανότητες να αναπτύξουν επιλόχεια κατάθλιψη [104].

Μια προϋπάρχουσα ευπάθεια, όπως οικογενειακό ιστορικό αυτοκτονίας, παρορμητικότητα και προηγούμενες ή/και τρέχουσες ψυχιατρικές διαγνώσεις, μπορεί να είναι παράγοντες κινδύνου για αυτοκτονικό ιδεασμό και συμπεριφορά [91],[92], παραδείγματος χάριν η μείζονα καταθλιπτική διαταραχή και άλλες συναισθηματικές διαταραχές [82]. Επιπλέον, ο ενεργός αυτοκτονικός ιδεασμός και η αυτοκτονική συμπεριφορά της μητέρας αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους βραχυπρόθεσμους και μακροπρόθεσμους παράγοντες κινδύνου για αυτοκτονικότητα [83]. Οι γυναίκες με διάγνωση διπολικής διαταραχής έχουν υψηλότερο κίνδυνο αυτοκτονίας και είναι πιθανό να αυτοκτονήσουν κατά τη διάρκεια της κύησης σε σύγκριση με γυναίκες με μονοπολική κατάθλιψη [93]. Ο κίνδυνος αυτοκτονίας είναι επίσης υψηλότερος σε γυναίκες με ιστορικό απόπειρας αυτοκτονίας, απότομη διακοπή των ψυχοτρόπων φαρμάκων κατά τη διάρκεια της κύησης, διαταραχές ύπνου κατά την περίοδο μετά τον τοκετό, βία από στενό σύντροφο και θνησιγένεια [85],[94],[95]. Παράδειγμα αποτελεί μελέτη στην οποία γυναίκες με χαμηλό εισόδημα, που βίωσαν βία από στενό σύντροφο είχαν αυξημένο κίνδυνο προγεννητικού αυτοκτονικού ιδεασμού με Odds Ratio 9,37 [96]. Γνωρίζοντας με βάση την βιβλιογραφία ότι ο αυτοκτονικός ιδεασμός είναι ένας προγνωστικός παράγοντας της αυτοκτονίας και της επιλόχειας κατάθλιψης, έρευνα ανέδειξε ότι το 2,7% των γυναικών που αναζητούν μαιευτική περίθαλψη, αναφέρει σκέψεις να τερματίσει τη ζωή του [97]. Οι εκτιμήσεις αυτοκτονικού ιδεασμού είναι υψηλότερες και κυμαίνονται από 5 έως 14% στις περιγεννητικές γυναίκες που αναζητούν φροντίδα ψυχικής υγείας [98].

Παρακάτω παρατίθενται γενικά οι παράγοντες κινδύνου αυτοκτονίας, οι οποίοι διαχωρίζονται σε πέντε υποκατηγορίες : κοινωνικο-δημογραφικούς, ψυχοπαθολογικούς, ψυχολογικούς, βιολογικούς και την ύπαρξη προηγούμενης απόπειρας

αυτοκτονίας· ιδιαίτερα αν χαρακτηρίζεται ως σοβαρή, βίαιη και επαναλαμβανόμενη [85].

Αναλυτικότερα:

<p>Κοινωνικο-δημογραφικοί</p> <ul style="list-style-type: none">• Χήρα, διαζευγμένη, άγαμη, άνεργη• Ζει μόνη• Βιώνει απώλεια, πένθος• Διακοπή δεσμού, έλλειψη κοινωνικών υποστηρικτικών συστημάτων• Πρόωμη γονεϊκή στέρηση <p>Ψυχοπαθολογικοί</p> <ul style="list-style-type: none">• Μείζων συναισθηματική διαταραχή (καταθλιπτικού τύπου)• Δυσθυμία• Σχιζοφρένεια• Διαταραχή προσωπικότητας• Κατάχρηση ουσιών ή αλκοόλ• Αγχώδης διαταραχή• Παρορμητικότητα• Συννόσηση με σωματικά νοσήματα	<p>Ψυχολογικοί</p> <ul style="list-style-type: none">• Αίσθημα απελπισίας και αβοηθητότητας• Μειωμένη αυτοεκτίμηση• Ανημπορία• Μοναξιά• Εγκατάλειψη• Απώλεια «αντικειμένου» αγάπης <p>Βιολογικοί</p> <ul style="list-style-type: none">• Μειωμένη σεροτονινεργικοί δραστηριότητα• Οικογενειακό ιστορικό αυτοκτονίας (Γενετική προδιάθεση)
---	---

Τέλος, ο κύριος σκοπός της αντιμετώπισης της αυτοκτονικότητας είναι η πρόληψη της επανάληψης μιας απόπειρας αυτοκαταστροφής. Οι παράμετροι, οι οποίοι αξιολογούνται με κλίμακες όπως η κλίμακα Beck ή Pierce, είναι ο βαθμός του αυτοκτονικού ιδεασμού, της αυτοκτονικής πρόθεσης και του κινδύνου προσεχούς απόπειρας. Σημαντική συνιστώσα στην πρόληψη είναι η εκτίμηση της μητέρας σε σχέση με την παρουσία καταθλιπτικής

συμπτωματολογίας και η σύνδεσή της με την αυτοκτονικότητα. Η άμεση ψυχιατρική νοσηλεία συνίσταται σε περιπτώσεις όπου υπάρχει σοβαρή ψυχική διαταραχή, υψηλός βαθμός αυτοκτονικής πρόθεσης, έντονο στρες, ιστορικό άλλων παρορμητικών συμπεριφορών ή αποπειρών αυτοκτονίας και απουσία κοινωνικού υποστηρικτικού πλαισίου.

1.3 Αιτιολογικοί παράγοντες Περιγεννητικής Ψυχικής Νόσου

Η πρόληψη των περιγεννητικών ψυχικών διαταραχών στηρίζεται στην ανίχνευση παραγόντων που ασκούν καθοριστική επίδραση στην εκδήλωση τους. Πιο συγκεκριμένα, βασίζεται στην εύρεση των παραγόντων εκείνων που ασκούν καθοριστική επίδραση στην αιτιογένεση και εμφάνιση των διαταραχών. Οι παράγοντες κινδύνου αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες, εφόσον σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης της διαταραχής. Τόσο οι επιδημιολογικές όσο και οι έρευνες Μετά-ανάλυσης, υπογραμμίζουν την σύνθετη αλληλεπίδραση περιβαλλοντικών, βιωματικών, κοινωνικών και υποκειμενικών παραγόντων [77]. Στρεσογόνοι παράγοντες όπως οι ορμονικές διακυμάνσεις, η στέρηση ύπνου και η φροντίδα του νεογνού μπορεί να φανερώσουν μια λανθάνουσα ψυχική ευαλωτότητα και να πυροδοτήσουν την εμφάνιση κάποιας περιγεννητικής ψυχικής διαταραχής [76].

1.4 Αντιψυχωτική Θεραπεία

1.4.1 Κατηγορίες Αντιψυχωτικών Φαρμάκων

Όλα τα αντιψυχωτικά φάρμακα διακρίνονται σε δυο κατηγορίες των τυπικών/συμβατικών/κλασικών ή πρώτης γενιάς και των άτυπων/νεότερων ή δεύτερης γενιάς φαρμάκων. Τα τυπικά αντιψυχωτικά φάρμακα είναι : αλοπεριδόλη, αμισουλπρίδη, δροπεριδόλη, ζουκλοπενθιζόλη, θειοθιξίνη, θειοριδαζίνη, κυαμεμαζίνη, λοξαπίνη, μεσοριδαζίνη, μολινδόνη, περφαιναζίνη, πιμοζίδη, προμαζίνη, προχλωροπεραζίνη,

σουλπιρίδη, τριφλουπεραζίνη, τριφλουπρομαζίνη, φλουπενθιζόλη, φλουφαιναζίνη, χλωροπροθιξένη, χλωροπρομαζίνη. Τα άτυπα αντιψυχωτικά είναι : αριπιπραζόλη, ασεναπίνη, ζιπρασιδόνη, ζοτεπίνη, ιλοπεριδόνη, κλοζαπίνη, κουετιαπίνη, ολανζαπίνη, παλιπεριδόνη, περοσπιρόνη, ρισπεριδόνη. Θα μπορούσε να προστεθεί και μια τρίτη κατηγορία αντιψυχωτικών παραγόντων στην οποία ταξινομούνται η βουταπεραζίνη και το λίθιο.

Άλλος ένας διαχωρισμός που είναι δυνατόν να γίνει είναι αυτός ανάλογα με την χημική δομή των παραπάνω ουσιών. Έτσι, αν αρχίσουμε από τα τυπικά αντιψυχωτικά, διακρίνονται σε:

- ❖ Φαινυλβουτυλπιπεραδίνες,
- ❖ Φαινοθειαζίνες (χλωροπρομαζίνη, φλουφαιναζίνη, μεσοριδαζίνη, περφαιναζίνη, προχλωροπεραζίνη, προμαζίνη, θειοριδαζίνη, τριφλουπεραζίνη, τριφλουπρομαζίνη),
- ❖ Διυδροϊνδολόνες (μολινδόνη),
- ❖ Θειοξανθένες (χλωροπροθιξένη, φλουπενθιζόλη, θειοθιξένη, ζουκλοπενθιζόλη).

Οι Φαινυλβουτυλπιπεραδίνες με την σειρά τους ταξινομούνται σε : Βουτυροφαινόνες (δροπεριδόλη, αλοπεριδόλη) και διφαινυλβουτυλπιπεραδίνες (πιμοζίδη).

Τα άτυπα αντιψυχωτικά χωρίζονται σε:

- ❖ Βενζισοξαζόλες (ιλοπεριδόνη, παλιπεριδόνη, ρισπεριδόνη, ζιπρασιδόνη),
- ❖ Διβενζαπίνες (ασεναπίνη, κλοζαπίνη, λοξαπίνη, ολανζαπίνη, κουετιαπίνη),
- ❖ Κινολινόνες (αριπιπραζόλη).

1.4.2 Γενικές Αρχές Ψυχοφαρμακολογίας Κατά Την Κύηση

Γενικές αρχές για την θεραπεία της ψυχικής νόσου κατά την διάρκεια της κύησης θεωρούνται οι ακόλουθες [85]:

1. Προγραμματισμός της κύησης, επειδή επιτρέπει την αποφυγή χορήγησης φαρμάκων που αντενδείκνυται,
2. Προσπάθεια επιλογής μη φαρμακευτικών θεραπειών,
3. Αποφυγή, εάν είναι δυνατόν, η χορήγηση φαρμάκων στο πρώτο τρίμηνο της κύησης (στάδιο οργανογένεσης),
4. Προτίμηση μονοθεραπείας,
5. Συχνή παρακολούθηση για χορήγηση της ελάχιστης επαρκούς δόσης και χορήγηση μικρών διαιρεμένων δόσεων, για να αποφεύγονται οι υψηλές συγκεντρώσεις φαρμάκων στο πλάσμα,
6. Αποφυγή τερατογόνων,
7. Προτίμηση φαρμάκων με ασφαλέστερα δεδομένα,
8. Αποφυγή σκευασμάτων χωρίς δεδομένα,
9. Συνεχής ενημέρωση,
10. Μείωση, αν είναι δυνατόν, της δόσης των βενζοδιαζεπινών και των αντικαταθλιπτικών προ της πιθανολογούμενης ημερομηνίας τοκετού, για αποφυγή επεισοδίων Νεογνικής τοξικότητας ή Συνδρόμου απόσυρσης μετά τον τοκετό και Συνδρόμου επίμονης πνευμονικής υπέρτασης νεογνών που εκτέθηκαν σε Εκλεκτικούς Αναστολείς Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης (SSRIs), κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης.
11. Στάθμιση της δόσης του λιθίου κατά την διάρκεια της κύησης, και ειδικά μετά τον τοκετό, λόγω μεγάλων αλλαγών στο ισοζύγιο υγρών και ηλεκτρολυτών της μητέρας,

12. Προτιμότερη και ασφαλέστερη η εφαρμογή ηλεκτροσπασμοθεραπείας σε περιπτώσεις βαριάς κατάθλιψης και μανίας,
13. Εξασφάλιση καλύτερης φροντίδας για τα εκτεθειμένα νεογνά ενδομητρίως σε ψυχοτρόπες ουσίες.

1.4.3 Γενικές Αρχές Συνταγογράφησης Κατά Την Κύηση

Ο προγραμματισμός της θεραπευτικής προσέγγισης για τις γυναίκες που επηρεάζονται από μια ψυχοπαθολογική κατάσταση θα πρέπει να γίνεται πριν το άτομο μείνει έγκυος. Σε μια ιδανική περίπτωση, θα ήταν επιθυμητό όλες οι γυναίκες που πάσχουν από ψυχιατρικές διαταραχές να είναι σε καλή κατάσταση ψυχικής υγείας για τουλάχιστον 6 μήνες πριν την προσπάθεια τεκνοποίησης. Επομένως, η προτεραιότητα της θεραπείας θα πρέπει να είναι η διατήρηση της μητέρας σε καλή ψυχολογική κατάσταση κατά τη διάρκεια της κύησης καθώς και μετά τον τοκετό [105]. Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Maudsley (2012), οι γυναίκες με δυνατότητα κύησης θα πρέπει να είναι πλήρως ενημερωμένες για τις τερατογόνες ιδιότητες των φαρμάκων, για παράδειγμα βαλπροϊκό οξύ και καρβαμαζεπίνη, ακόμη και αν δεν την προγραμματίζουν άμεσα.

Κατά γενικό κανόνα, η ψυχοφαρμακολογική θεραπεία κατά την περιγεννητική περίοδο θα πρέπει να προορίζεται για γυναίκες που έχουν επηρεαστεί από «σοβαρή και επίμονη ψυχική νόσο» [105] και η χρήση αυτής θα πρέπει να επηρεάζεται από το στάδιο της κύησης στο οποίο συνταγογραφείται. Για παράδειγμα ορισμένα φάρμακα αντενδείκνυται μόνο κατά το πρώιμο στάδιο, ενώ άλλα μπορεί να είναι επιβλαβή αργότερα ή κατά τη διάρκεια του θηλασμού [106]. Επιπλέον, η διαχείριση των περιγεννητικών ψυχικών διαταραχών απαιτεί πάντα επαρκή κλινική παρακολούθηση της εμβρυϊκής ανάπτυξης και της ψυχικής κατάστασης της μητέρας. Συνιστάται, λοιπόν, οι γυναίκες που λαμβάνουν

αντιψυχωτική θεραπεία να γεννούν σε Γενικό Νοσοκομείο στο οποίο υπάρχει μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών με σκοπό την παροχή έγκαιρης και αποτελεσματικής διαχείρισης πιθανών νεογνικών επιπλοκών, όπως το «σύνδρομο κακής νεογνικής προσαρμογής· μια ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε σε νεογνά που εκτέθηκαν σε SSRI αργά στην κύηση. Από την άλλη, δεν συνιστάται η απότομη διακοπή των φαρμάκων, καθώς αυτό δεν αποτρέπει απαραίτητα τον κίνδυνο συγγενών δυσπλασιών και, επίσης, μπορεί να προκαλέσει την υποτροπή της νόσου της μητέρας. Επιπροσθέτως, θα ήταν προτιμότερο οι κλινικοί Ιατροί να ενημερώνουν αναλυτικά τους γονείς για όλες τις διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τους κινδύνους και τα οφέλη της φαρμακευτικής αγωγής και της μη θεραπείας κατά την περιγεννητική περίοδο [105],[106] και θα πρέπει να υπάρχει γραπτή συγκατάθεση που ελήφθη για να επιβεβαιώνει την τελική απόφαση, ακόμη και αν η προτεινόμενη φαρμακευτική θεραπεία έχει απορριφθεί. Όλες οι αλλαγές μεταξύ ψυχοτρόπων παραγόντων (ακόμα και αν ανήκουν στην ίδια κατηγορία) θα πρέπει να πραγματοποιούνται πριν από την κύηση, επειδή η τροποποίηση της φαρμακευτικής αγωγής αυξάνει τον αριθμό της εμβρυϊκής έκθεσης. Είναι προτιμότερο μόνο στην περίπτωση όπου τα οφέλη αυτής της αλλαγής αντισταθμίζουν τον κίνδυνο [105]. Παρακάτω παρατίθενται αναλυτικά οι Κατευθυντήριες Οδηγίες MAUDSLEY [110]:

ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Σε όλες τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας :

- Να συζητάτε πάντα την πιθανότητα κύησης,
- Να αποφύγετε τη χρήση φαρμάκων που αντενδείκνυνται κατά τη διάρκεια της κύησης σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (ιδιαίτερα το βαλπροϊκό οξύ και την καρβαμαζεπίνη).
Εάν συνταγογραφούνται, θα πρέπει οι γυναίκες να έχουν πλήρη ενημέρωση των τερατογόνων ιδιοτήτων τους, ακόμη και αν δεν προγραμματίζουν κύηση,

- Σκεφτείτε να συνταγογραφήσετε φυλλικό οξύ,
- Το βαλπροϊκό οξύ θα πρέπει να προορίζεται αποκλειστικά για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η χρήση του σε νεότερες γυναίκες θα πρέπει να αντιμετωπίζεται ως λύση έσχατης ανάγκης.

Εάν διαγνωστεί πρόσφατα ψυχική ασθένεια :

- Προσπαθήστε να αποφύγετε όλα τα φάρμακα κατά το πρώτο τρίμηνο (στάδιο οργανογένεσης), εκτός εάν τα οφέλη υπερβαίνουν τους κινδύνους,
- Εάν οι θεραπείες χωρίς φάρμακα δεν είναι αποτελεσματικές/κατάλληλες, χρησιμοποιήστε ένα «καθιερωμένο φάρμακο» στην ελάχιστη αποτελεσματική δόση.

Στην περίπτωση προγραμματισμού της κύησης :

- Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η διακοπή της θεραπείας εάν η γυναίκα διατρέχει χαμηλό κίνδυνο υποτροπής,
- Διακοπή της θεραπείας για γυναίκες με σοβαρή ψυχική ασθένεια και με υψηλό κίνδυνο υποτροπής δεν είναι συνετό. Ωστόσο, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η μετάβαση σε ένα φάρμακο χαμηλού κινδύνου, λαμβάνοντας υπόψη την αύξηση του κινδύνου υποτροπής.

Στην περίπτωση που η γυναίκα ανακαλύψει τυχαία την κύηση :

- Η απότομη διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής μετά τη σύλληψη για γυναίκες με σοβαρή ψυχική ασθένεια και με υψηλό κίνδυνο υποτροπής δεν είναι συνετό. Η υποτροπή μπορεί τελικά να αποβεί πιο επιβλαβής για τη μητέρα και το παιδί σε σύγκριση με την συνέχιση της θεραπείας,
- Εξετάστε το ενδεχόμενο να παραμείνετε με την τρέχουσα (αποτελεσματική) φαρμακευτική αγωγή αντί να την αλλάξετε, για να ελαχιστοποιήσετε τον κίνδυνο υποτροπής και συνεπώς τον αριθμό των φαρμάκων στα οποία εκτίθεται το έμβryo.

Στην περίπτωση όπου η γυναίκα καπνίζει :

- Να ενθαρρύνετε πάντα τη μετάβαση σε θεραπεία υποκατάστασης νικοτίνης. Η παραπομπή σε υπηρεσίες διακοπής του καπνίσματος είναι με εντολή του Εθνικού Ινστιτούτου Αριστείας Υγείας και Φροντίδας (NICE) και θα πρέπει, επομένως, να ενθαρρύνονται και να υποστηρίζονται όπου είναι δυνατόν.

Σε όλες τις εγκύους :

- Βεβαιωθείτε ότι οι γονείς συμμετέχουν όσο το δυνατόν περισσότερο σε όλες τις αποφάσεις,
- Χρησιμοποιήστε τη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση,
- Χρησιμοποιήστε το φάρμακο με τον χαμηλότερο γνωστό κίνδυνο για τη μητέρα και το έμβρυο,
- Συνταγογραφήστε όσο το δυνατόν λιγότερα φάρμακα, τόσο ταυτόχρονα όσο και διαδοχικά,
- Να είστε έτοιμοι να προσαρμόσετε τις δόσεις καθώς ο χρόνος κυλά και ο χειρισμός του φαρμάκου αλλάζει. Η δόση απαιτεί συχνά αυξήσεις στο τρίτο τρίμηνο της κύησης, όταν ο όγκος του αίματος αυξάνεται κατά περίπου 30%,
- Η παρακολούθηση του επιπέδου πλάσματος μπορεί να είναι χρήσιμη, όπου είναι διαθέσιμη,
- Εξετάστε το ενδεχόμενο παραπομπής σε εξειδικευμένες περιγεννητικές υπηρεσίες,
- Εξασφαλίστε επαρκή εμβρυϊκό έλεγχο,
- Να γνωρίζετε πιθανά προβλήματα με μεμονωμένα φάρμακα κατά τη στιγμή της παράδοσης,
- Ενημερώστε τη μαιευτική ομάδα για ψυχοτρόπα χρήση και πιθανές επιπλοκές,
- Παρακολουθήστε το νεογνό για επιπτώσεις στέρησης μετά τη γέννηση,
- Τεκμηριώστε όλες τις αποφάσεις.

1.4.4 Αντιψυχωτική Θεραπεία Στην Κύηση

Η θεραπευτική προσέγγιση για τις ψυχιατρικές διαταραχές κατά την διάρκεια της κύησης είναι δύσκολη, καθώς η έκθεση του εμβρύου σε ψυχοτρόπες ουσίες ενέχει κινδύνους εξαιτίας της εμβρυοπλακουντιακής κυκλοφορίας. **Οι πιθανοί κίνδυνοι της θεραπείας είναι οι εξής :**

A)Τερατογένεση : Αφορά τις ανωμαλίες περί την διάπλαση, τις μεταβολικές ή φυσιολογικές δυσλειτουργίες και τις αλλαγές στην ψυχολογία και στη συμπεριφορά του νεογνού από την γέννηση έως την εφηβεία,

B)Περιγεννητική τοξικότητα : Σχετίζεται με την έκθεση του νεογνού σε ψυχοτρόπες ουσίες ή με την απότομη διακοπή τους,

Γ)Συμπεριφορική τερατογένεση : Κίνδυνος μακροπρόθεσμων νευροαναπτυξιακών και συμπεριφορικών συμπτωμάτων, που σχετίζεται με ενδομήτρια έκθεση του εμβρύου σε αντιψυχωτική θεραπεία.

Κατανοούμε, λοιπόν, πως σε κάθε γυναίκα αναπαραγωγικής ηλικίας με ιστορικό ψυχικής νόσου θα πρέπει να συζητείται η πιθανότητα μιας κύησης. Επιπλέον, η απόφαση για προγραμματισμό κύησης ή η μη διακοπή αυτής εξαιτίας της λήψης αντιψυχωτικής αγωγής πρέπει να λαμβάνεται από την ίδια και την οικογένειά της, μετά από κατάλληλη, ενδελεχής και ειλικρινή ενημέρωση για τους πιθανούς κινδύνους.

1.5 Κίνδυνος Τερατογένεσης και Στάδια κύησης [107],[108],[109]

Ο όρος «Εμβρυοτοξικότητα» αναφέρεται στην ιδιότητα παραγόντων που επηρεάζουν αρνητικά το έμβρυο κατά την διάρκεια της κύησης, επίδραση η οποία εκδηλώνεται ως αποτέλεσμα της τοξικής δράσης μιας χημικής ουσίας. Η τοξικότητα της ουσίας μπορεί να εμφανιστεί με επιβράδυνση στην ανάπτυξη, θάνατο, μειωμένη λειτουργικότητα και συγγενείς διαμαρτίες περί την διάπλαση. Ο όρος «Τερατογένεση» περικλείει κάθε

παρέκκλιση από το κανονικό και αφορά τόσο ανωμαλίες περί τη διάπλαση, όσο και μεταβολικές ή φυσιολογικές δυσλειτουργίες ή αλλαγές στην ψυχολογία και τη συμπεριφορά του νεογνού από την γέννηση μέχρι και την εφηβεία. Σήμερα, αρκετοί ερευνητές έχουν υπογραμμίσει τη σημαντικότητα και άλλων παραμέτρων στην ανάπτυξη του νεογνού, για παράδειγμα κινητικότητα, κοινωνικότητα, συναισθηματικές εκδηλώσεις και ικανότητα μάθησης. Ο όρος «Συγγενείς ανωμαλίες ή διαμαρτίες» αναφέρεται στις μορφολογικές, βιοχημικές και λειτουργικές διαταραχές που εκδηλώνονται πριν ή μετά την γέννηση. Ο όρος «Συγγενείς διαμαρτίες περί την διάπλαση» αφορά την παρέκκλιση της ανατομικής ακεραιότητας και συνοχής.

Αναλυτικότερα, οι τερατογόνοι παράγοντες μπορεί να προκαλέσουν ανωμαλίες με τους εξής τρόπους :

- Διαμαρτίες σχηματισμού ενός οργάνου ή μέρους του οργάνου ή μέρους του σώματος εξαρχής λόγω μη φυσιολογικού αυξητικού δυναμικού,
- Εκτροπή του αρχικά φυσιολογικού αυξητικού δυναμικού λόγω διακοπής της φυσιολογικής ανάπτυξης,
- Παραμορφώσεις,
- Δυσπλασίες, όταν απουσιάζει η φυσιολογική οργάνωση των κυττάρων σε ιστούς.

Είναι γνωστό πως οι μηχανισμοί τερατογένεσης είναι περίπλοκοι, όμως ο εκτεταμένος κυτταρικός θάνατος αποτελεί κοινό χαρακτηριστικό πολλών, κάτι το οποίο ο οργανισμός δεν έχει την ικανότητα να το αντισταθμίσει. Σε σύγκριση με τα γενετικά σφάλματα, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες προκαλούν βαρύτερες ανωμαλίες, δρώντας κυρίως κατά τα μεταγενέστερα αναπτυξιακά στάδια. Το στάδιο ανάπτυξης της περιοχής συμβάλλει σημαντικά στον καθορισμό της ευαισθησίας και κατ'επέκταση της ανωμαλίας.

Κατά τις πρώτες τρεις εμβρυϊκές εβδομάδες (**προ-εμβρυονική περίοδος**), η ανάπτυξη αφορά στους εξωεμβρυϊκούς σχηματισμούς και ο πλακούντας, ο οποίος δεν έχει

διαπλαστεί εντελώς, δεν προστατεύει ικανοποιητικά το έμβρυο. Αίτια που επιδρούν κατά το διάστημα αυτό, επιφέρουν τον θάνατο του εμβρύου ή αντισταθμίζονται από τους πολυδύναμους ρυθμιστικούς μηχανισμούς του **(Εικόνα 1)**. Σοβαρές αναπτυξιακές ανωμαλίες που λαμβάνουν χώρα κατά την περίοδο αυτή, δεν παρατηρούνται συχνά στα νεογέννητα. Εξάιρεση αποτελεί η κυκλωπεία - κηβοκεφαλία, η οποία προκύπτει από διαταραχή του προχορδιαίου μεσοδέρματος και συνήθως εμφανίζεται πριν από την 23η ημέρα.

Η κρισιμότερη περίοδος για το έμβρυο είναι το διάστημα μεταξύ 3ης και 8ης εβδομάδας **(εμβρυονική περίοδος)**, κατά την οποία λαμβάνει χώρα η οργανογένεση, όπου τα κύτταρα πολλαπλασιάζονται με ταχύ ρυθμό και βρίσκονται στο στάδιο μετανάστευσης-διαφοροποίησης, με αποτέλεσμα να είναι πιο ευπαθή στην βλαπτική δράση των τερατογόνων. Όπως καταδεικνύεται και από την **Εικόνα 1**, τα σημεία στα οποία μια χημική ουσία μπορεί να δράσει, κατά το διάστημα της εμβρυονικής περιόδου, είναι αρκετά περισσότερα σε σχέση με τις άλλες περιόδους. Από την 9η εβδομάδα έως και την γέννηση **(εμβρυική περίοδος)** συνεχίζεται η διαφοροποίηση των συστημάτων (ανάπτυξη χαρακτηριστικών και καθορισμός του βιολογικού του φύλου) και αυξάνεται το μήκος/βάρος του. Σε αυτό το στάδιο της κύησης, αν και ο κίνδυνος τερατογένεσης είναι σαφώς μικρότερος σε σχέση με το στάδιο οργανογένεσης, το νεογνό συνεχίζει να απειλείται κυρίως από καθυστερήσεις στην ανάπτυξη και χρόνια προβλήματα. Παρακάτω παρατίθεται πίνακας με τα σημαντικότερα γεγονότα της κύησης σύμφωνα με το στάδιο **(Πίνακας 1)**.

Ωστόσο προτιμάται η ευπάθεια σε επιβλαβείς επιδράσεις να εξετάζεται σε κάθε όργανο ξεχωριστά, καθώς εξαρτάται από τους διαφορετικούς ρυθμούς ανάπτυξης των ιστών ή των συστημάτων του ανθρώπινου σώματος, με χαρακτηριστικό παράδειγμα την υπερώα. Αναλυτικότερα, η ευαισθησία του κάθε συστήματος ή οργάνου είναι μέγιστη, όταν γίνεται η οργάνωση των κυττάρων σε ιστούς και σταδιακά μειώνεται όσο προχωρά η ωρίμανση.

Συνεπώς, οι κρίσιμες περιόδους των οργάνων απαντώνται συνήθως κατά το πρώτο εμβρυϊκό στάδιο (πριν την 8^η εβδομάδα κύησης), όπου μπορεί να προκύψουν οι βασικότερες μορφολογικές ανωμαλίες έναντι της όψιμης εμβρυϊκής περιόδου (μετά την 8^η εβδομάδα κύησης), χωρίς αυτό να αποτελεί τον γενικό κανόνα. Τα διάφορα όργανα άλλωστε δεν τελειοποιούνται από μορφολογικής πλευράς, στο ίδιο χρονικό διάστημα και σε ορισμένες περιπτώσεις ολοκληρώνονται μόνο μετά την γέννηση. Επίσης, όσον αφορά τη σχέση της δόσης με την εμφάνιση τερατογένεσης είναι παραδεκτό ότι επικρατεί μια αναλογική σχέση. Συγκεκριμένα, ο βαθμός και η έκταση της εμφάνισης τερατογένεσης, όσο και η θνησιμότητα αυξάνονται ανάλογα με την χορηγούμενη δόση. Αξίζει να σημειωθεί πως η επίδραση μιας χημικής ουσίας εξαρτάται από την διέλευσή της μέσω του πλακούντα, ο οποίος δεν προστατεύει παρά εκλεκτικά το έμβρυο από τοξικές ουσίες. Συγκεκριμένα, ουσίες με μεγάλο μοριακό βάρος και με ισχυρό ηλεκτροαρνητικό ή ηλεκτροθετικό φορτίο εμποδίζονται, ενώ ουσίες με μοριακό βάρος < 600 διέρχονται του φραγμού. Μάλιστα η δίοδος αυτή εξαρτάται άμεσα από το στάδιο της κύησης. Τέλος, υποστηρίζεται ότι το έμβρυο έχει σε κάθε χημική ουσία ένα «όριο ανοχής», υπέρβαση του οποίου έχει ως συνέπεια την εμφάνιση ανωμαλιών ή/και θανάτου.

1.6 Φαρμακοκινητική – Ο ρόλος του πλακούντα [105],[111],[112],[113]

Η περιγεννητική περίοδος μιας γυναίκας αναγνωρίζεται πλέον ως μια κατάσταση κινδύνου για την ανάπτυξη ή έξαρση ψυχιατρικών νοσημάτων, αυξάνοντας, έτσι, την πιθανότητα χορήγησης φαρμακευτικών σκευασμάτων. Τις τελευταίες δεκαετίες έχει παρατηρηθεί ότι η χορήγηση ψυχοτρόπων φαρμάκων αυξάνεται με γοργούς ρυθμούς, παρόλο που υπάρχει περιορισμένος αριθμός στοιχείων για την ασφαλή χορήγηση τους κατά την διάρκεια της κύησης. Οι αλλαγές που επέρχονται στην φυσιολογία της γυναίκας, κατά την περιγεννητική περίοδο, επηρεάζουν σημαντικά τις παραμέτρους της φαρμακοκινητικής

(απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμός και αποβολή των προϊόντων). Τόσο περίπλοκες αλλαγές συχνά οδηγούν σε αντικρουόμενα αποτελέσματα, γεγονός που δυσχεραίνει την αξιολόγηση της επίδρασης του προϊόντος στο κύημα.

Το «δίκτυο υποστήριξης» του εμβρύου απαρτίζεται από την μήτρα και τον πλακούντα. Μετά την γονιμοποίηση του ωαρίου, περίπου κατά την 2^η εβδομάδα κύησης, ο πλακούντας σχηματίζεται από την τροφοβλάστη. Μετά την σύλληψη, 11-15 μέρες, η τροφοβλάστη κατευθύνεται προς το ενδομήτριο, εισχωρώντας στα λεπτά τοιχωματικά μητρικά αγγεία. Το μητρικό αίμα διέρχεται από τον ενδιάμεσο χώρο και καταλήγει στα σπειροειδή αρτηριόλια, δημιουργώντας, με αυτόν τον τρόπο, μια λίμνη μητρικού αίματος. Εκεί επιπλέουν οι λάχνες του πλακούντα. Μόνο μια λεπτή μεμβράνη, **«πλακούντειος φραγμός»**, διαχωρίζει το μητρικό αίμα στον μεσολάχινο χώρο από το αίμα του εμβρύου στις λάχνες. Τα εμβρυϊκά τριχοειδή σχηματίζουν δύο ομφαλικές αρτηρίες που φέρουν το μη οξυγονωμένο αίμα, ενώ το οξυγονωμένο φέρεται στο έμβρυο με μία ομφαλική φλέβα.

Η πλακουντιακή μεταφορά ουσιών, από και προς το έμβρυο, ξεκινά περίπου την 5^η εβδομάδα της κύησης. Η μεταφορά των προϊόντων πραγματοποιείται από το αίμα των μητρικών αρτηριών, στην φλέβα του ομφαλίου λώρου, δια μέσου των μεσολαχνίων διαστημάτων και των τριχοειδών των λαχνών. Αντιστρόφως, ουσίες από το αίμα του εμβρύου μεταφέρονται στον πλακούντα μέσω των ομφαλικών αρτηριών. Η αντίληψη ότι ο πλακούντας αποτελεί φραγμό για την μεταφορά φαρμάκων, θεωρείται πλέον εσφαλμένη. «Όλα τα φάρμακα διέρχονται τον πλακούντα», αλλά η αναλογία και η ποσότητα καθορίζεται από τους εξής παράγοντες:

1. Λιποδιαλυτότητα
2. Διαπερατότητα του πλακούντα
3. Συγκέντρωση των μη δεσμευμένων φαρμάκων (τιμή pH πλακούντα, ροή αίματος πλακούντα και δέσμευση πρωτεϊνών πλάσματος).

Η πλειονότητα των φαρμάκων περνούν τον πλακούντα με παθητική διάχυση. Η ποσότητα της ουσίας κάθε στιγμή, εξαρτάται από την συγκέντρωση (που υποδεικνύεται από την έμβρυο/μητρική αναλογία ή αλλιώς F/M) του φαρμάκου στο πλάσμα, τις ιδιότητες της πλακουντιακής μεμβράνης (εμβαδόν επιφάνειας και πάχος) και το στάδιο της κύησης. Επηρεάζοντας, με αυτόν τον τρόπο, πόσο γρήγορα θα διέλθει το φάρμακο. Όσο πιο ευδιάλυτο είναι ένα φάρμακο στα λίπη, τόσο ευκολότερα μπορεί να διαπεράσει την λιπιδική μεμβράνη. Στον ανθρώπινο πλακούντα, γρήγορα διέρχονται φάρμακα με χαμηλό μοριακό βάρος (M.B). Συγκεκριμένα, προϊόντα με $M.B < 500 \text{ g/mol}$ διαπερνούν άμεσα την μεμβράνη σε σύγκριση με ουσίες που έχουν $M.B > 1000 \text{ g/mol}$. Φαρμακευτικές ουσίες με $500 < M.B < 1000 \text{ g/mol}$ διέρχονται τον πλακούντα με δυσκολία. Επιπλέον, τα χαρακτηριστικά (λιπόφιλος ή υδρόφιλος) και η πολικότητα μιας φαρμακευτικής ουσίας καθορίζουν την διέλευσή της. Λιπόφιλες ενώσεις, όπως η χλωροπρομαζίνη, διαβαίνουν ταχύτερα, με ίδιες ή/και υψηλότερες συγκεντρώσεις στο έμβρυο έναντι της μητέρας. Αντίθετα, πολικές ενώσεις περνούν τον πλακούντα δυσκολότερα με χαμηλές συγκεντρώσεις. Τέλος, με την πρόοδο της κύησης, το φράγμα του πλακούντα γίνεται πιο λεπτό και η διαπλακουντιακή μεταφορά διευκολύνεται, κυρίως λόγω της εξαφάνισης των περισσότερων κυτταροτροφοβλαστικών κυττάρων, της μειωμένης ποσότητας του υποτροφοβλαστικού ιστού και τον πολλαπλασιασμό των εμβρυϊκών τριχοειδών αγγείων. Ένας άλλος παράγοντας, ο οποίος καθορίζει την διέλευση των ουσιών, είναι ο ιονισμός, ο βαθμός του οποίου σχετίζεται με το pKa (αρνητικός λογάριθμος της σταθεράς ιονισμού K_a οξέος). Είναι γνωστό πως το pH του μητρικού αίματος είναι 7,4 και συνήθως διαφέρει κατά 0,1 με το pH του εμβρύου. Ιονισμένες ενώσεις θεωρούνται εκείνες που έχουν pKa διάφορο του 7,4, είναι ισχυρά φορτισμένες και λιγότερο λιπόφιλες. Επομένως, αδυνατούν να διαπεράσουν την μεμβράνη. Η μη ιονισμένη μορφή ενός φαρμάκου διαπερνά ταχέως τον πλακούντα και τείνει να βρίσκεται σε κατάσταση ισορροπίας εκατέρωθεν του. Στην περίπτωση που το pKa

ισούται με το pH διαλύματος, τότε το 50% του φαρμάκου είναι ιονισμένο και το άλλο 50% μη ιονισμένο.

Η πλακουντιακή αιματική ροή έχει καταλυτικό ρόλο στην διέλευση των ουσιών περίπου από την αρχή του 2^{ου} μήνα κύησης, όπως και η δέσμευση της φαρμακευτικής ουσίας από πρωτεΐνες. Όσο αφορά την αιματική ροή του πλακούντα, φάρμακα με χαμηλό M.B, ευδιάλυτα και με γοργό ρυθμό μεταφοράς είναι πιθανό να επηρεαστούν από αλλαγές στην ροή. Για παράδειγμα, κατά τον τοκετό, η μείωση της ροής αίματος του πλακούντα οδηγεί σε επιβράδυνση τόσο της μεταφοράς του φαρμάκου όσο και της κάθαρσης του ήδη ευρισκόμενου φαρμάκου στο κύημα. Ο μεταβολισμός των φαρμάκων στο έμβρυο πραγματοποιείται στον πλακούντα, στο ήπαρ ή σε άλλα όργανα που είναι ακόμη υπό διερεύνηση και στο αμνιακό υγρό. Φάρμακα που μεταβολίζονται στον πλακούντα, έχει αποδειχθεί ότι μειώνονται τα επίπεδα τους στο έμβρυο. Αντιθέτως, φαρμακευτικές ουσίες, οι οποίες δεν μεταβολίζονται, αρχικά, από τον πλακούντα, εισχωρούν στην ομφαλική φλέβα και έπειτα στο εμβρυϊκό ήπαρ. Σε φυσιολογικές συνθήκες, το αίμα που διέρχεται από την ομφαλική φλέβα, παρακάμπτει το ήπαρ, μέσω του φλεβώδους πόρου και εισέρχεται στην καρδιά του εμβρύου. Για την απομάκρυνση του φαρμάκου δια μέσου του αμνιακού υγρού, γνωρίζουμε ότι γίνεται κυρίως με την εμβρυϊκή κατάποση εξαιτίας της επαναρρόφησής του από το μηκόνιο. Έτσι, το φαρμακευτικό σκεύασμα που εκκρίνεται στα εμβρυϊκά ούρα δεν είναι «πραγματική» απώλεια για το έμβρυο. Η ελάχιστη δυνατή απομάκρυνση προς την μητρική κυκλοφορία συντελείται με παθητική διάχυση, με την βοήθεια των αμνιακών υμένων και της επιφάνειας του τοιχώματος της μήτρας και αφορά κυρίως, υδρόφιλες ενώσεις.

Τέλος, όσο αναφορά την δέσμευση του φαρμάκου με πρωτεΐνες, την στιγμή που πραγματοποιείται η σύνδεση πρωτεΐνης-φαρμάκου, δημιουργείται ένα σύμπλοκο που αδυνατεί να διαπεράσει την μεμβράνη. Μόνο όταν αποδεσμευτεί, μπορεί να διαπεράσει τον

πλακούντα. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, το ελεύθερο φάρμακο είναι σε ισορροπία εκατέρωθεν του πλακούντα. Μία σημαντική πρωτεΐνη είναι η λευκωματίνη, η συγκέντρωση της οποίας αυξάνεται στο έμβρυο παρά στη μητέρα. Θεωρητικά, σε συνθήκες ισορροπίας, τα φάρμακα δεσμεύονται με την πρωτεΐνη, η συγκέντρωσή τους μεγαθύνεται στο έμβρυο, με αποτέλεσμα η αναλογία έμβρυο/μητέρα να αυξάνεται. Ωστόσο, πρακτικά ο δεσμός αυτός είναι συχνά ασθενής, το φάρμακο αποδεσμεύεται και διαπερνά την λιπιδική μεμβράνη ελεύθερα. Μία ακόμη πρωτεΐνη, η α1-οξύ γλυκοπρωτεΐνη, δεσμεύει φάρμακα που είναι βάσεις. Η συγκέντρωσή της, αντίθετα με την λευκωματίνη είναι μεγαλύτερη στη μητέρα έναντι στο έμβρυο. Οι ουσίες που δεσμεύονται σε μεγάλη έκταση μαζί της, διαθέτουν μικρότερη αναλογία έμβρυο/μητέρα από τη μονάδα ($F/M < 1$), όπως η ροπιβακαΐνη και η φεντανύλη. Αξίζει να σημειωθεί πως τα επίπεδα της α1-οξύ γλυκοπρωτεΐνης διαφέρουν κατά τη διάρκεια της κύησης και αυξάνονται μετά από stress.

Φαρμακοκινητική των Αντιψυχωτικών φαρμάκων κατά την κύηση [105]

Σύμφωνα με μία μελέτη του Babu N. et al., η ολανζαπίνη και η αλοπεριδόλη έχουν την υψηλότερη αναλογία διέλευσης από τον πλακούντα (μέση τιμή από 72,1% και 65,5%, αντίστοιχα). Ακολουθεί η ρισπεριδόνη με μέσο όρο 49,2% και η κουετιαπίνη (μέσος όρος: 23,8%), η οποία έχει την μικρότερη αναλογία σε σχέση με τα υπόλοιπα αντιψυχωτικά φάρμακα. Η κουετιαπίνη και η ρισπεριδόνη, με βάση την έρευνα, εντοπίστηκε ότι έχει μια καλή συγγένεια με την Ρ-γλυκοπρωτεΐνη (Pgp), έχοντας ως αποτέλεσμα η Pgp του πλακούντα να έχει την ικανότητα να μειώσει την πλακουντιακή διέλευση. Στην αντίπερα όχθη βρίσκεται η ολανζαπίνη και ακόλουθα η κλοζαπίνη, οι οποίες κατέχουν χαμηλή συγγένεια με την πρωτεΐνη Pgp. Έτσι, τα άτυπα αυτά αντιψυχωτικά διαπερνούν με ευκολία τον πλακούντα εξαιτίας της λιποδιαλυτότητάς τους. Επιπλέον, να σημειωθεί ότι η κουετιαπίνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4, το οποίο επάγεται στην κύηση. Άρα,

ανευρίσκεται σε χαμηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα της μητέρας λόγω της ταχείας αποβολής του.

1.7 Κατηγοριοποίηση φαρμάκων για χρήση στην κύηση κατά FDA [5],[109],[115]

Το 1979, ο FDA καθιέρωσε πέντε κατηγορίες κινδύνου (A, B, C, D ή X) ανάλογα με τον βαθμό επικινδυνότητας του φαρμάκου κατά τις περιόδους πριν την σύλληψη, κατά την κύηση και τη γαλουχία, με σκοπό να υπογραμμίσει τη δυνατότητα ενός φαρμάκου να προκαλέσει γενετικές ανωμαλίες εάν χρησιμοποιηθεί τις παραπάνω περιόδους. Οι κατηγορίες καθορίστηκαν αξιολογώντας την αξιοπιστία της τεκμηρίωσης και την αναλογία κινδύνου προς όφελος.

Κατηγορία A : περιλαμβάνει φάρμακα που έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως σε γυναίκες κατά την περιγεννητική περίοδο χωρίς την εμφάνιση αρνητικών επιδράσεων στο κύημα ή στο νεογνό.

Κατηγορία B : περιλαμβάνει φάρμακα που έχουν μελετηθεί μόνο σε ζώα, ενώ στον άνθρωπο τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι ανεπαρκή. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η κλοζαπίνη.

Η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει τρεις υποκατηγορίες B1, B2 και B3.

Κατηγορία C : περιλαμβάνει φάρμακα που έχουν κάποια επίπτωση κατά την κύηση ή στο νεογνό, η οποία τις περισσότερες φορές είναι αναστρέψιμη. Συγκεκριμένα, μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα έχουν δείξει δυσμενή επίδραση στο έμβρυο και δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες σε ανθρώπους. Ωστόσο, τα πιθανά οφέλη μπορεί να δικαιολογούν τη χρήση του φαρμάκου σε έγκυες παρά τους πιθανούς κινδύνους. Παραδείγματα αποτελούν η ρισπεριδόνη, η αλοπεριδόλη, η αριπιπραζόλη, η ολανζαπίνη, η χλωροπρομαζίνη κ.ά.

Κατηγορία X : περιλαμβάνει φάρμακα που προκαλούν γενετικές ανωμαλίες ή επηρεάζουν δυσμενώς την κύηση, με αποτέλεσμα να αντενδείκνυται κατά την περίοδο αυτή.

1.8 Στάδια – ορόσημα της Νευροανάπτυξης

Ο όρος «ανάπτυξη» αναφέρεται «σε μία προοδευτική σειρά αλλαγών που παρατηρούνται σε ένα παιδί από τη γέννησή του έως την εφηβεία». Είναι γνωστό ότι δεν αναφερόμαστε αποκλειστικά στις σωματικές αλλαγές που συντελούνται στο παιδί, αλλά στις αλλαγές σε όλους τους τομείς της ανάπτυξης (τον κινητικό, νοητικό, γλωσσικό, ψυχοσυναισθηματικό και κοινωνικό τομέα). Καθώς το σώμα του παιδιού αναπτύσσεται, ταυτόχρονα εξελίσσεται η διαφοροποίηση των λοιπών ψυχοκινητικών του δομών και λειτουργιών όπως είναι ο λόγος, η ομιλία, η κίνηση, η κοινωνικότητα, η νόηση και το συναίσθημα.

Η διαδικασία της ανάπτυξης είναι συνεχής για όλη την ζωή του, ωστόσο είναι ταχύτερη κατά τα πρώτα χρόνια ζωής. Αρχίζει με την απόλυτη εξάρτηση και ολοκληρώνεται με την απόκτηση της πλήρους αυτονομίας. Ο τρόπος με τον οποίο προοδεύει, είναι κοινός για όλα τα παιδιά και ακολουθεί μια σειρά από συγκεκριμένα στάδια με γνωρίσματα, ικανότητες και επιτεύγματα αντιπροσωπευτικά για το καθένα, που ονομάζονται αναπτυξιακά στάδια ή ορόσημα (αναφέρονται συνοπτικά ανάλογα με την ηλικία του παιδιού στον **Πίνακα 3**).

Η ανάπτυξη έπεται «από την αλληλεπίδραση της ωρίμανσης του κεντρικού νευρικού συστήματος, της νευρομυϊκής συσκευής, του ενδοκρινολογικού συστήματος και διάφορων επιρροών από το περιβάλλον».

Ορόσημα της Φυσιολογικής Ανάπτυξης της Συμπεριφοράς

- *Χαμόγελο* χαρακτηρίζεται ως αυθόρμητο ή σχεδόν αντανάκλαστικό στα νεογνά (0 με 10 εβδομάδων) και κοινωνικό σαν απάντηση σε κοινωνικό ερέθισμα (1 με 6 μηνών)

- *Γέλιο* εμφανίζεται στις 6 έως 12 εβδομάδες
- *Γύρισμα* σε πρηνή – ύπτια θέση (πρώτα από μπροστά προς τα πίσω, μετά από πίσω προς τα μπροστά). Αποτελεί ένα από τα πρώτα ορόσημα της αδρής κινητικότητας (2 έως 6 μηνών)
- *Κάθισμα* (5 έως 7,5 μηνών)
- *Στήριξη* στο βάρος του με υποστήριξη στους 8 έως 10 μηνών
- *Βάδιση* στους 11 έως 15 μηνών
- *Επικοινωνία* από 7 έως 14 μηνών χαιρετάει, κάνει χειρονομίες, δείχνει και προσπαθεί να πιάσει πράγματα. Πριν μιλήσει, μπορεί να λέει απλές συλλαβές ή να μπαμπαλίζει. Στους 6 έως 9 μήνες μπορεί να πει λέξεις, αλλά με νόημα και σωστά στους 7 έως 13 μήνες. Στους 12 μήνες εάν δεν κάνει χειρονομίες ή δεν μπαμπαλίζει, αποτελεί πρώιμο δείγμα Αυτισμού
- *Λεπτή κινητικότητα* αρχικά πιάνουν αντικείμενα με έναν πιο ανώριμο τρόπο στους 7 έως 11 μήνες (Pincer grasp), αντί με τον αντίχειρα και τον δείκτη. Τρώει με κουτάλι στους 13 με 21 μήνες
- *Παιχνίδι προσποίησης* αρχίζουν να μιμούνται τους γονείς τους σε ηλικία 18 μηνών και στην συνέχεια αναλαμβάνουν πιο πολύπλοκους ρόλους
- *Παράλληλο παιχνίδι* μετά την ηλικία των 3 χρονών
- *Αδρή κινητικότητα* ανέβασμα σκάλας στους 14 με 22 μήνες, τρίκυκλο ποδήλατο στα 3 χρόνια, δίκυκλο ποδήλατο με βοηθητικές ρόδες στα 4 χρόνια και χωρίς βοηθητικές ρόδες στα 5 με 6 χρόνια
- *Συντονισμός (οπτικοκινητικός συντονισμός/ικανότητα επίλυσης προβλημάτων):* 2 κύβοι στους 15 με 21 μήνες, 4 κύβοι στους 17 με 24 μήνες, 6 κύβοι στους 18 με 30 μήνες, 8 κύβοι στους 24 με 36 μήνες και 9 κύβους μετά τα 3 χρόνια

- *Γνωστικές λειτουργίες* μέτρημα έως το 10 στα 4 με 5,5 χρόνια και γραφή γραμμάτων στα 5 χρόνια

1.9 Νευροαναπτυξιακές Διαταραχές

Οι νευροαναπτυξιακές διαταραχές υποδηλώνουν «καθυστερήσεις ή αποκλίσεις στη συμπεριφορά και την ψυχολογική λειτουργία που οφείλονται σε καθυστερήσεις ή αποκλίσεις στην ανάπτυξη του εγκεφάλου». Οι αλλαγές αυτές επηρεάζονται από τον χρόνο κατά τον οποίο προκλήθηκε η βλάβη, η οποία μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια της κύησης, κατά την περιγεννητική περίοδο, τη βρεφική ή την παιδική ηλικία.

Οι διαταραχές εμφανίζονται νωρίς κατά την ανάπτυξη, συνήθως πριν από τη σχολική ηλικία και χαρακτηρίζονται από αναπτυξιακά ελλείμματα που επιδρούν αρνητικά στην προσωπική, κοινωνική και ακαδημαϊκή λειτουργία/απόδοση. Το εύρος των αναπτυξιακών ελλειμμάτων που προκαλούνται ποικίλλει, με αποτέλεσμα να περιλαμβάνεται ένα μεγάλο εύρος νευρολογικών και ψυχιατρικών διαταραχών, διαφορετικών ως προς την κλινική εικόνα και την αιτιολογία, παραδείγματος χάριν Αυτισμός, Εγκεφαλική Παράλυση και σύνδρομο Down.

Οι διαταραχές που περιλαμβάνονται στο ICD-11 είναι η Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος (ΔΑΦ), η Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής-Υπερκινητικότητας (ΔΕΠ-Υ), η Αναπτυξιακή διαταραχή της μάθησης, η Διαταραχή της νοητικής ανάπτυξης, οι Διαταραχές λόγου και ομιλίας, η Αναπτυξιακή διαταραχή του κινητικού συντονισμού και η Διαταραχή στερεοτυπικών κινήσεων.

1.9.1 Διαταραχή της Νοητικής ανάπτυξης

Η Διανοητική αναπηρία ή αλλιώς Νοητική καθυστέρηση ονομάζεται «η διαταραχή με έναρξη κατά τη διάρκεια της αναπτυξιακής περιόδου που προκαλείται από μια σειρά

περιβαλλοντικών/γενετικών παραγόντων και περιλαμβάνει τόσο διανοητικά όσο και προσαρμοστικά λειτουργικά ελλείμματα σε εννοιολογικούς, κοινωνικούς και πρακτικούς τομείς» [116]. Χαρακτηρίζεται από διαταραχή των γνωστικών, γλωσσικών, κινητικών και κοινωνικών δεξιοτήτων εξαιτίας της αργής ανάπτυξης της νόησης. Σύμφωνα με το DSM-5, θα πρέπει να πληρούνται τα ακόλουθα κριτήρια:

- Ελλείμματα σε διανοητικές λειτουργίες, όπως συλλογισμός, επίλυση προβλημάτων, σχεδιασμός, αφηρημένη σκέψη, ακαδημαϊκή μάθηση κ.ά., επιβεβαιωμένα από τόσο κλινική αξιολόγηση όσο και εξατομικευμένη, τυποποιημένη δοκιμή νοημοσύνης.
- Ελλείμματα στην προσαρμοστική λειτουργία που έχουν ως αποτέλεσμα την αποτυχία να τηρηθούν τα αναπτυξιακά και κοινωνικο-πολιτισμικά πρότυπα για προσωπική ανεξαρτησία και κοινωνική ευθύνη. Χωρίς συνεχή υποστήριξη, τα προσαρμοστικά ελλείμματα περιορίζουν τη λειτουργία σε μία ή περισσότερες δραστηριότητες της καθημερινής ζωής, όπως η επικοινωνία, η κοινωνική συμμετοχή και η ανεξάρτητη διαβίωση, σε πολλαπλά περιβάλλοντα, όπως το σπίτι, το σχολείο, η εργασία και η κοινότητα.
- Έναρξη πνευματικών και προσαρμοστικών ελλειμμάτων κατά την αναπτυξιακή περίοδο.

Η Νοητική αναπηρία συναντάται περίπου στο 2 με 3% του γενικού πληθυσμού [117] με το 75-90% των προσβεβλημένων ατόμων να έχουν ήπια νοητική αναπηρία. Ανάλογα με την βαρύτητά της ταξινομείται στις εξής κατηγορίες: Ήπια Νοητική Υστέρηση με Δείκτη Νοημοσύνης ή IQ 50-55 έως 70, Μέτρια Νοητική Υστέρηση με IQ 35-40 έως 50-55, Σοβαρή Νοητική Υστέρηση με IQ 20-25 έως 35-40, Βαριά Νοητική Υστέρηση με IQ < 20, Άλλη Νοητική υστέρηση και Νοητική υστέρηση μη καθοριζόμενη. Ένα επιπλέον κριτήριο ταξινόμησης της Διανοητικής αναπηρίας, σύμφωνα με τον Αμερικάνικο Σύνδεσμο, είναι η αλληλεπίδραση του ατόμου με το περιβάλλον και η ανάγκη του για παράλληλη στήριξη.

Πιο συγκεκριμένα, κατηγοριοποιείται στις εξής τέσσερις κατηγορίες: α) Άτομα με ανάγκη περιοδικής στήριξης, β) Άτομα με ανάγκη περιορισμένης στήριξης, γ) Άτομα με ανάγκη εκτεταμένης στήριξης και δ) Άτομα με ανάγκη συνεχούς στήριξης. Ωστόσο, το κριτήριο αυτό δεν είναι έγκυρο λόγω της έλλειψης αξιοπιστίας του ως προς τα κριτήρια αξιολόγησης και διάγνωσης [118].

Γίνεται ορατή στην παιδική ηλικία και συνήθως δεν συνοδεύεται από εξωτερικά σημάδια ήπιας μορφής αναπηρίας, αν και μπορεί να συνυπάρχουν φυσικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα όταν συνδέεται με κάποια γενετική διαταραχή, όπως σύνδρομο Down. Ο βαθμός της αναπηρίας κυμαίνεται ανάλογα με τη βαρύτητα, ωστόσο τα παιδιά με Νοητική υστέρηση χαρακτηρίζονται από κάποια κοινά πρώιμα σημάδια, τα οποία παρατίθενται παρακάτω [61]:

- Καθυστερήσεις ή αποτυχία στην επίτευξη ορόσημων που αφορούν την ανάπτυξη κινητικών δεξιοτήτων (κάθισμα, μπουσούλισμα, περπάτημα),
- Διαταραχές λόγου και ομιλίας μετά την έναρξη της ή μειωμένος ρυθμός εκμάθησης,
- Δυσκολία στην απόκτηση δεξιοτήτων αυτοεξυπηρέτησης (ντύσιμο, πλύσιμο και σίτιση),
- Μειωμένη ικανότητα σχεδιασμού ή επίλυσης προβλημάτων,
- Διαταραχή ανάπτυξης κοινωνικών δεξιοτήτων και συμπεριφοράς,
- Αδυναμία προσαρμογής στο σχολείο,
- Αδυναμία προσαρμογής σε νέες καταστάσεις, και
- Δυσκολία κατανόησης και τήρησης των κοινωνικών κανόνων

Πιο συγκεκριμένα, η Ήπια νοητική αναπηρία συνήθως διαγιγνώσκεται στην προσχολική ηλικία από ειδικούς. Τα παιδιά με Ελαφρά νοητική υστέρηση μπορούν να επιτύχουν πλήρη ανεξαρτησία, όσον αφορά την αυτό-εξυπηρέτηση, υγεία, ασφάλεια και διαβίωση στο σπίτι. Ωστόσο, τα παιδιά αυτά παρουσιάζουν δυσκολίες στην ανάγνωση, στην

γραφή και στην γλωσσική έκφραση, οι οποίες επιλύονται με ειδική εκπαίδευση. Η Μέτρια νοητική αναπηρία είναι εμφανής στα πρώτα χρόνια ζωής με την υστέρηση στην ομιλία να αποτελεί πρώιμο δείγμα διάγνωσης. Τα παιδιά υπολείπονται σε κινητικές δεξιότητες, στην κατανόηση/χρήση της γλώσσας και στην αυτοφροντίδα. Παρόλα αυτά είναι ικανά να εκπαιδευτούν σε δεξιότητες υγείας/ασφάλειας, να συμμετέχουν σε απλές δραστηριότητες και να μάθουν ανάγνωση και μαθηματικές πράξεις μέχρι το επίπεδο ηλικίας έξι έως εννέα ετών ενός «τυπικά αναπτυσσόμενου παιδιού». Η Σοβαρή νοητική αναπηρία απαντάται στο 3-4% των περιπτώσεων και η Βαριά νοητική αναπηρία στο 1-2% των περιπτώσεων [119]. Τα παιδιά με Σοβαρή νοητική υστέρηση εμφανίζουν παρόμοια κλινική εικόνα με της Μέτριας και πάσχουν από κινητικές διαταραχές. Αντιθέτως, τα παιδιά με Βαριά νοητική υστέρηση είναι ανίκανα να αυτοεξυπηρετηθούν, να συμμορφώνονται/κατανοούν αιτήματα και οδηγίες και παρουσιάζουν σοβαρά κινητικά ελλείμματα, με αποτέλεσμα να απαιτείται συνεχής υποστήριξη. Η κατηγορία Άλλη νοητική καθυστέρηση αφορά παιδιά που η διάγνωση τους, βάση σταθμισμένων δοκιμασιών τεστ νοημοσύνης, είναι δύσκολη λόγω αισθητηριακών και σωματικών διαταραχών, ενώ τέλος, η Νοητική καθυστέρηση, μη καθοριζόμενη αφορά παιδιά που οι διαθέσιμες πληροφορίες είναι ελλιπείς.

1.9.2 Διαταραχές Λόγου και Ομιλίας

Οι διαταραχές επικοινωνίας σχετίζονται με ελλείμματα στην γλώσσα, την ομιλία και την επικοινωνία. Χαρακτηρίζονται από μειωμένη κατανόηση, έκφραση της γλώσσας και μειωμένη παραγωγή λόγου [116] και συνήθως συνυπάρχουν αναπτυξιακά με τις Διαταραχές Μάθησης. Στις διαταραχές επικοινωνίας, σύμφωνα με το DSM-5, περιλαμβάνεται η Γλωσσική διαταραχή, η Διαταραχή ήχου ομιλίας, η Διαταραχή ευχέρειας παιδικής ηλικίας (Τραύλισμα), η Διαταραχή κοινωνικής επικοινωνίας και την Διαταραχή επικοινωνίας μη προσδιοριζόμενη αλλιώς. Ωστόσο, πριν αναλύσουμε κάθε μείζων διαταραχή ξεχωριστά,

καλό θα ήταν να αναφέρουμε αναλυτικά τα στάδια της ομαλής ανάπτυξης του λόγου και της γλώσσας (Πίνακας 4).

A) Γλωσσική Διαταραχή

Η Διαταραχή της γλωσσικής έκφρασης συναντάται στο 3 με 5% των παιδιών που πηγαίνουν σχολείο, με αυξημένη συχνότητα στα αγόρια. Τα βασικά χαρακτηριστικά της διαταραχής είναι οι δυσκολίες στην απόκτηση και χρήση της γλώσσας λόγω κενών στην παραγωγή λεξιλογίου, πρότασης και λόγου, επηρεάζοντας συνήθως το λεξιλόγιο και την γραμματική. Τα γλωσσικά ελλείμματα είναι εμφανή στην προφορική και γραπτή επικοινωνία ή στην νοηματική γλώσσα. Οι πρώτες λέξεις και φράσεις του παιδιού είναι πιθανό να καθυστερήσουν. Μετά την καθυστερημένη έναρξη, το μέγεθος του λεξιλογίου είναι μικρότερο με λιγότερη ποικιλία από το αναμενόμενο και οι προτάσεις είναι σύντομες και λιγότερο σύνθετες με αρκετά γραμματικά λάθη. Παράλληλα υπάρχει πιθανότητα να εμφανίζονται προβλήματα εύρεσης λέξεων, φτωχοί λεκτικοί ορισμοί ή κακή κατανόηση συνωνύμων. Δυσκολίες με την αποστήθιση νέων λέξεων και προτάσεων, δυσκολίες στην επανάληψη σειράς λεκτικών πληροφοριών, παραδείγματος χάριν να θυμούνται έναν αριθμό τηλεφώνου και δυσκολίες στην ανάμνηση καινούριων «ηχητικών σεκάνς», παρατηρούνται σε παιδιά με Γλωσσική διαταραχή. Επίσης, αξίζει να σημειωθεί ότι στα παιδιά αυτά παρατηρείται μειωμένη ικανότητα παροχής επαρκών πληροφοριών για βασικά γεγονότα και αφήγησης μιας συνεκτικής ιστορίας. Το παιδί με Διαταραχή της γλωσσικής έκφρασης συνήθως δείχνει με το δάχτυλο ή με χειρονομίες για να επικοινωνήσει τις επιθυμίες του, διατηρώντας την βλεμματική επαφή. Σε σοβαρές περιπτώσεις, η διαταραχή παρουσιάζεται στους 18 μήνες. Τέλος, η διάγνωση της Γλωσσικής διαταραχής τίθεται έπειτα από την διενέργεια σταθμισμένων δοκιμασιών της έκφρασης και της εξωλεκτικής νοημοσύνης. Στην

κλίμακα νοημοσύνης του Wechsler, το επίπεδο της λεκτικής νοημοσύνης υπάρχει περίπτωση να είναι μικρότερο σε σχέση με το γενικό νοητικό πηλίκιο.

Σύμφωνα με το DSM-5, τα διαγνωστικά κριτήρια της διαταραχής είναι τα ακόλουθα:

A. Επίμονες δυσκολίες στην απόκτηση και χρήση της γλώσσας (προφορική, γραπτή, νοηματική ή άλλη) λόγω ελλειμμάτων στην κατανόηση ή στην παραγωγή που περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

- Μειωμένο λεξιλόγιο (γνώση και χρήση λέξεων)
- Περιορισμένη δομή προτάσεων
- Βλάβες στον λόγο

B. Οι γλωσσικές ικανότητες είναι σημαντικά χαμηλότερες από τις αναμενόμενες για την ηλικία, με αποτέλεσμα περιορισμούς στην αποτελεσματική επικοινωνία, την κοινωνική συμμετοχή, τα ακαδημαϊκά επιτεύγματα ή τις επαγγελματικές επιδόσεις.

Γ. Η έναρξη των συμπτωμάτων είναι στην πρώιμη αναπτυξιακή περίοδο.

Δ. Οι δυσκολίες της διαταραχής δεν αποδίδονται σε ακοή ή άλλη αισθητηριακή βλάβη, κινητική δυσλειτουργία ή άλλη ιατρική/νευρολογική πάθηση και δεν εξηγούνται καλύτερα από Νοητική αναπτυξιακή διαταραχή.

B) Διαταραχή ήχου ομιλίας

Η παραγωγή ήχου ομιλίας περιγράφει τη σαφή άρθρωση των φωνημάτων που σε συνδυασμό αποτελούν προφορικές λέξεις και απαιτεί φωνολογική γνώση των ήχων του λόγου και ικανότητα συντονισμού των κινήσεων (σαγόνη, γλώσσα και χείλη) με την αναπνοή και την φωνή. Τα παιδιά με δυσκολίες στην παραγωγή ομιλίας μπορεί να αντιμετωπίσουν δυσκολία στην φωνολογική γνώση των ήχων ομιλίας ή στην ικανότητα συντονισμού κινήσεων σε διάφορους βαθμούς. Επομένως, η διαταραχή είναι ετερογενής ως προς τους υποκείμενους μηχανισμούς της και περιλαμβάνει τη Φωνολογική διαταραχή και

την Διαταραχή άρθρωσης. Συναντάται στο 3% των παιδιών προσχολικής ηλικίας, στο 2% των παιδιών ηλικίας περίπου 7 ετών και στο 0,5% των εφήβων ηλικίας 17 χρονών, με συχνότερη εμφάνιση στα αγόρια.

Η διάγνωση της διαταραχής τίθεται όταν το παιδί με φυσιολογική γλωσσική ανάπτυξη καθυστερεί ή αποτυγχάνει να παράγει τους αναμενόμενους λεκτικούς ήχους για την ηλικία του και όταν τα ελλείμματα δεν είναι αποτέλεσμα σωματικής, δομικής, νευρολογικής πάθησης ή προβλήματα ακοής. Το παιδί αδυνατεί να αρθρώσει σωστά τους συγκεκριμένους ήχους και υπάρχει πιθανότητα να παραλείπει, να υποκαθιστά ή να αλλοιώνει ολόκληρα φωνήματα. Σε σοβαρές περιπτώσεις η διαταραχή διαγιγνώσκεται σε ηλικία 3 ετών.

Σύμφωνα με το DSM-5, τα διαγνωστικά κριτήρια της διαταραχής είναι τα εξής:

- A. Επίμονη δυσκολία στην παραγωγή ήχου ομιλίας που παρεμποδίζει την καταληπτότητα της ομιλίας ή εμποδίζει τη λεκτική επικοινωνία των μηνυμάτων.
- B. Η διαταραχή προκαλεί περιορισμούς στην αποτελεσματική επικοινωνία και παρεμποδίζουν την κοινωνική συμμετοχή, ακαδημαϊκά επιτεύγματα ή επαγγελματικές επιδόσεις.
- Γ. Η έναρξη των συμπτωμάτων είναι στην πρώιμη αναπτυξιακή περίοδο.
- Δ. Οι δυσκολίες δεν οφείλονται σε συγγενείς ή επίκτητες παθήσεις, όπως εγκεφαλική παράλυση, κώφωση ή απώλεια ακοής, τραυματική εγκεφαλική βλάβη ή άλλες ιατρικές/νευρολογικές καταστάσεις.

Γ) Τραυλισμός

Τραυλισμός ή Βατταρισμός ή Διαταραχή ευχέρειας παιδικής ηλικίας είναι μία Διαταραχή Επικοινωνίας η οποία εκδηλώνεται με μη ηθελημένες διακοπές της ροής της ομιλίας και συναντάται σε ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: επαναλήψεις ήχων,

επιμηκύνσεις, επιφωνήματα, παύσεις εντός των λέξεων, αντικαταστάσεις λέξεων, ηχηρές ή σιωπηλές παύσεις, παραγωγή λέξεων με υπέρμετρη φυσική ένταση και επαναλήψεις μονοσύλλαβων λέξεων. Ο επιπολασμός της διαταραχής ανέρχεται στο 1% με συχνότερη εμφάνιση σε παιδιά μικρής ηλικίας και στα αγόρια. Η τυπική ηλικία έναρξης του Τραυλισμού παρατηρείται στα 2 με 7 χρόνια, με κορύφωση στα 5.

Όσο αφορά τα κλινικά χαρακτηριστικά, η έναρξη του Βατταρισμού δεν είναι απότομη, αλλά αναπτύσσεται τυπικά εντός εβδομάδων ή μηνών, με επανάληψη των αρχικών συμφώνων και καθώς εξελίσσεται, οι επαναλήψεις γίνονται συχνότερες.

Σύμφωνα με το DSM-5, τα διαγνωστικά κριτήρια είναι τα εξής:

A. Διαταραχές στην φυσιολογική ευχέρεια και τον χρόνο της ομιλίας που είναι ακατάλληλες για την ηλικία και τις γλωσσικές δεξιότητες του ατόμου. Επιπλέον, επιμένουν με την πάροδο του χρόνου και χαρακτηρίζονται από συχνές εμφανίσεις ενός (ή περισσότερων) από τα ακόλουθα:

- 1) Ηχητικές και συλλαβικές επαναλήψεις
- 2) Ηχητικές προεκτάσεις συμφώνων και φωνηέντων
- 3) «Σπασμένες λέξεις» (παύσεις μέσα σε μία λέξη)
- 4) Ηχητικό ή αθόρυβο μπλοκάρισμα (γεμισμένες ή μη παύσεις στην ομιλία)
- 5) Περιφράσεις (αντικαταστάσεις λέξεων για την αποφυγή προβληματικών λέξεων)
- 6) Λέξεις παραγόμενες με περίσσεια σωματική ένταση
- 7) Μονοσύλλαβες ολόκληρες επαναλήψεις λέξεων

B. Η διαταραχή προκαλεί άγχος σχετικά με την ομιλία ή περιορισμούς στην αποτελεσματική επικοινωνία, την κοινωνική συμμετοχή ή την ακαδημαϊκή ή επαγγελματική επίδοση.

Γ. Η έναρξη των συμπτωμάτων είναι στην πρώιμη αναπτυξιακή περίοδο.

Δ. Η διαταραχή δεν αποδίδεται σε έλλειμμα ομιλίας-κινητικής ή αισθητηριακής ανεπάρκειας, δυσλειτουργία που σχετίζεται με νευρολογική προσβολή ή άλλη ιατρική κατάσταση και δεν εξηγείται καλύτερα από άλλη ψυχική διαταραχή.

Δ) Διαταραχή κοινωνικής επικοινωνίας

Η διαταραχή κοινωνικής επικοινωνίας χαρακτηρίζεται από επίμονες δυσκολίες στη χρήση λεκτικής και μη λεκτικής γλώσσας για κοινωνικούς σκοπούς (οπτική επαφή, εκφράσεις προσώπου, γλώσσα σώματος). Οι πρωταρχικές δυσκολίες μπορεί να είναι στην κοινωνική αλληλεπίδραση, την κοινωνική κατανόηση, την πραγματιστική, τη γλωσσική επεξεργασία ή οποιονδήποτε συνδυασμό των παραπάνω.

Ο επιπολασμός της διαταραχής ανέρχεται σε 7 έως 11% σε παιδιά δημοτικού με κύριο παράγοντα κινδύνου την Αναπτυξιακή γλωσσική διαταραχή. Παιδιά με ιστορικό Αναπτυξιακής γλωσσικής διαταραχής και Διαταραχής κοινωνικής επικοινωνίας έχουν 3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης της διαταραχής. Επιπλέον, αξίζει να αναφερθεί πως μελέτες αναφέρουν αποτελέσματα με βάση το φύλο του παιδιού. Ωστόσο, δεν υπάρχουν ενδείξεις εάν τα δεδομένα που συλλέχθηκαν βασίστηκαν στο φύλο που αποδόθηκε κατά τη γέννηση, στην ταυτότητα φύλου ή και στα δύο. Σύμφωνα με τους Ellis Weismer, Rubenstein, et al., η αναπτυξιακή αναπηρία με πιθανή Διαταραχή κοινωνικής επικοινωνίας βρέθηκε να έχει αναλογία ανδρών προς γυναίκες 2,5:1. Τέλος, τα προβλήματα κοινωνικής επικοινωνίας μπορούν να συσχετιστούν με πολλές άλλες διαταραχές και πληθυσμούς. Για παράδειγμα, τα βρέφη που γεννήθηκαν αργά ή μετρίως πρόωρα (δηλαδή κύηση 32-36 εβδομάδων) έχουν 1,3 φορές περισσότερες πιθανότητες να εντοπιστούν με καθυστερημένη κοινωνική ικανότητα σε σύγκριση με συνομηλίκους που γεννήθηκαν στη λήξη.

Τα διαγνωστικά κριτήρια, σύμφωνα με το DSM-5, είναι τα εξής:

A. Επίμονες δυσκολίες στην κοινωνική χρήση της λεκτικής και μη λεκτικής επικοινωνίας όπως εκδηλώνονται από τα ακόλουθα:

- Ελλείμματα στη χρήση της επικοινωνίας για κοινωνικούς σκοπούς, όπως χαιρετισμός, με τρόπο που είναι κατάλληλος για το κοινωνικό πλαίσιο.
- Βλάβη της ικανότητας αλλαγής της επικοινωνίας ώστε να ταιριάζει με το πλαίσιο ή τις ανάγκες του ακροατή, όπως να μιλάει διαφορετικά στην τάξη από ότι στην παιδική χαρά.
- Δυσκολίες στην τήρηση κανόνων συνομιλίας και αφήγησης, όπως αναδιατύπωση όταν παρεξηγείται κάποιος.
- Δυσκολίες στην κατανόηση και σε μη κυριολεκτικές/διφορούμενες έννοιες της γλώσσας.

B. Τα ελλείμματα οδηγούν σε λειτουργικούς περιορισμούς στην αποτελεσματική επικοινωνία, την κοινωνική συμμετοχή, τις κοινωνικές σχέσεις, τα ακαδημαϊκά επιτεύγματα ή τις επαγγελματικές επιδόσεις, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό.

Γ. Η έναρξη των συμπτωμάτων είναι στην πρώιμη αναπτυξιακή περίοδο, αλλά τα ελλείμματα μπορεί να εκδηλωθούν πλήρως όταν οι απαιτήσεις κοινωνικής επικοινωνίας υπερβούν τις περιορισμένες δυνατότητες του ατόμου.

Δ. Τα συμπτώματα δεν αποδίδονται σε άλλη ιατρική/νευρολογική πάθηση ή σε ελλείμματα στους τομείς της δομής των λέξεων και της γραμματικής, και δεν εξηγούνται καλύτερα από την Διαταραχή του φάσματος του αυτισμού, την Διανοητική αναπηρία ή άλλη ψυχική διαταραχή.

E) Διαταραχή της επικοινωνίας μη προσδιοριζόμενη αλλιώς

Αφορά διαταραχές, οι οποίες δεν πληρούν συγκεκριμένα κριτήρια κάποιας Διαταραχής επικοινωνίας.

1.9.3 Αναπτυξιακή διαταραχή της Μάθησης

Η Ειδική Μαθησιακή δυσκολία είναι μια Νευροαναπτυξιακή διαταραχή που προκαλείται λόγω της αλληλεπίδρασης κληρονομικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, επηρεάζοντας, έτσι, την ικανότητα του εγκεφάλου να αντιλαμβάνεται ή να επεξεργάζεται αποτελεσματικά λεκτικές και μη λεκτικές πληροφορίες. Χαρακτηριστικά των Μαθησιακών δυσκολιών αποτελούν η δυσκολία εκμάθησης ακαδημαϊκών δεξιοτήτων στην ανάγνωση, την γραπτή έκφραση ή τα μαθηματικά, ξεκινώντας από την πρώιμη παιδική ηλικία. Ο επιπολασμός της διαταραχής στους τομείς της ανάγνωσης, της γραφής και των μαθηματικών είναι 5%-15% μεταξύ των παιδιών σχολικής ηλικίας.

Για να τεθεί η διάγνωση «Ειδικές Μαθησιακές Δυσκολίες», θα πρέπει η απόδοση του παιδιού στο σχολείο να είναι σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με την αναμενόμενη για την ηλικία του σε ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: αναγνωστικές δεξιότητες, κατανόηση, ορθογραφία, γραπτή έκφραση, υπολογισμός, μαθηματικά ή δραστηριότητες της καθημερινής ζωής. Είναι κοινό για συγκεκριμένη Μαθησιακή διαταραχή να περιλαμβάνει περισσότερους από έναν τομείς ελλειμμάτων.

Σύμφωνα με το DSM-5, στις Μαθησιακές δυσκολίες ανήκουν τρεις υποκατηγορίες: Διαταραχή της ανάγνωσης, Διαταραχή των αριθμητικών ικανοτήτων και Διαταραχή της γραπτής έκφρασης. Τα διαγνωστικά κριτήρια για της Μαθησιακές Δυσκολίες είναι τα ακόλουθα:

A. Δυσκολίες μάθησης και χρήσης ακαδημαϊκών δεξιοτήτων, όπως παρουσιάζονται με τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα συμπτώματα και έχουν επιμείνει για τουλάχιστον 6 μήνες:

- (1) Ανακριβής ή αργή ανάγνωση λέξεων, παραδείγματος χάριν διαβάξει μεμονωμένες λέξεις δυνατά, εσφαλμένα ή αργά/διστακτικά.

- (2) Δυσκολία στην κατανόηση του νοήματος του κειμένου που διαβάζει, για παράδειγμα μπορεί να διαβάσει το κείμενο με ακρίβεια αλλά δεν μπορεί να κατανοήσει την σειρά, τις σχέσεις, τα συμπεράσματα ή τις βαθύτερες έννοιες.
- (3) Δυσκολίες στην ορθογραφία, για παράδειγμα μπορεί να προσθέσει ή να παραλείψει φωνήεντα ή σύμφωνα.
- (4) Δυσκολίες στην γραπτή έκφραση, για παράδειγμα κάνει πολλαπλά γραμματικά ή στίξης λάθη μέσα στις προτάσεις ή χρησιμοποιεί κακή οργάνωση παραγράφων.
- (5) Δυσκολίες στα μαθηματικά (υπολογισμός), για παράδειγμα μετράει στα δάχτυλα για να προσθέσει μονοψήφιους αριθμούς ή χάνεται εν μέσω αριθμητικών υπολογισμών.
- (6) Δυσκολίες με τη μαθηματική συλλογιστική, για παράδειγμα έχει σοβαρή δυσκολία στην εφαρμογή μαθηματικών εννοιών, γεγονότων ή διαδικασιών για την επίλυση ποσοτικών προβλημάτων.

Β. Η επίδοση (μετρούμενη με εξατομικευμένα τυποποιημένα μέτρα επίτευξης και με κλινική εκτίμηση) είναι σημαντικά χαμηλότερη, βάσει της ηλικίας του παιδιού, επηρεάζοντας αρνητικά την ακαδημαϊκή, επαγγελματική απόδοση και τις καθημερινές δραστηριότητες.

Γ. Οι μαθησιακές δυσκολίες ξεκινούν κατά την σχολική περίοδο, αλλά μπορεί να μην εκδηλωθούν πλήρως έως ότου οι ακαδημαϊκές απαιτήσεις ξεπεράσουν τις περιορισμένες ικανότητες του ατόμου.

Δ. Οι μαθησιακές δυσκολίες δεν εξηγούνται καλύτερα από τις Διανοητικές αναπηρίες, τη μη διορθωμένη οπτική ή ακουστική οξύτητα, άλλες Ψυχικές ή Νευρολογικές διαταραχές, ψυχοκοινωνικές αντιξοότητες, έλλειψη επάρκειας στη γλώσσα της ακαδημαϊκής διδασκαλίας ή ανεπαρκής εκπαιδευτική οδηγία.

A) Διαταραχή της ανάγνωσης

Η Διαταραχή της ανάγνωσης ή αλλιώς δυσλεξία σχετίζεται με την μειωμένη ικανότητα αναγνώρισης λέξεων, με την κακή κατανόηση και την αργή ή λανθασμένη ανάγνωση. Ο επιπολασμός της στα παιδιά σχολικής ηλικίας κυμαίνεται στο 4%, ενώ γενικά από 2 έως 8% και αναγνωρίζεται μέχρι τα 7 έτη. Όμως, σε μερικές περιπτώσεις, η διαταραχή δεν είναι ορατή έως την ηλικία των 9 χρόνων.

Συγκεκριμένα, σύμφωνα με το DSM-5, η δυσλεξία είναι ένας εναλλακτικός όρος, που αναφέρεται σε ένα πρότυπο μαθησιακών δυσκολιών και χαρακτηρίζεται από δυσκολίες αναγνώρισης λέξεων, κακή αποκωδικοποίηση και κακές ορθογραφικές ικανότητες. Εάν η δυσλεξία χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό αυτού του συγκεκριμένου μοτίβου δυσκολιών, είναι σημαντικό επίσης να προσδιορίζονται τυχόν πρόσθετες δυσκολίες που υπάρχουν, όπως δυσκολίες με την αναγνωστική κατανόηση ή τη μαθηματική λογική.

B) Διαταραχή των αριθμητικών ικανοτήτων

Η Διαταραχή των αριθμητικών ικανοτήτων συναντάται στο 1% των παιδιών της σχολικής ηλικίας, με συχνότερη εμφάνιση στα κορίτσια και αφορά προβλήματα της μάθησης-ανάμνησης αριθμών και της ανάμνησης-εφαρμογής βασικών μαθηματικών θεωρημάτων. Το παιδί δυσκολεύεται στους υπολογισμούς, παραδείγματος χάριν πρόσθεση, αφαίρεση ή πολλαπλασιασμός.

Σύμφωνα με το DSM-5, η δυσαριθμησία είναι ένας εναλλακτικός όρος, που αναφέρεται σε ένα πρότυπο δυσκολιών και χαρακτηρίζεται από προβλήματα επεξεργασίας αριθμητικών πληροφοριών, εκμάθησης αριθμητικών γεγονότων και την εκτέλεση υπολογισμών. Εάν ο όρος αυτός χρησιμοποιείται για να προσδιοριστεί το συγκεκριμένο μοτίβο μαθηματικών δυσκολιών, είναι σημαντικό να ορίσετε τυχόν πρόσθετες δυσκολίες, όπως δυσκολίες με τη μαθηματική συλλογιστική ή την ακρίβεια συλλογισμού λέξεων.

Γ) Διαταραχή της γραπτής έκφρασης

Η Διαταραχή της γραπτής έκφρασης σχετίζεται με γραμματικά λάθη και λάθη στίξης, ελλείμματα στην ορθογραφία και στις δεξιότητες όσο αναφορά τον γραφικό χαρακτήρα. Απαντάται στο 4% των παιδιών σχολικής ηλικίας, με συχνότερη εμφάνιση στα αγόρια. Η κλινική εικόνα της διαταραχής περιλαμβάνει, επίσης, την αδυναμία σύνθεσης και οργάνωσης γραπτού κειμένου. Σε σοβαρές περιπτώσεις, τα παιδιά εκδηλώνουν καταθλιπτική συμπτωματολογία.

1.9.4 Διαταραχή Αυτιστικού φάσματος

Η Διαταραχή στο φάσμα του Αυτισμού είναι μια δια βίου νευροαναπτυξιακή διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από μειωμένη λεκτική και μη λεκτική επικοινωνία/αλληλεπίδραση και σχετίζεται με στερεότυπες μορφές συμπεριφοράς, κινήσεων και ενδιαφερόντων. Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων και το επίπεδο της λειτουργικότητας ποικίλλουν, από αυτόνομα παιδιά που έχουν ανάγκη μερικής υποστήριξης, έως πλήρως εξαρτημένα παιδιά χωρίς λεκτική επικοινωνία, με περιορισμένη αυτονομία, νοητική υστέρηση και άλλες συννοσηρότητες. Ο επιπολασμός της κυμαίνεται από 0,8 έως 1,5%, με συνεχή άνοδο τα τελευταία χρόνια [120] και είναι συχνότερη τρεις με τέσσερις φορές στα αγόρια έναντι των κοριτσιών. Διαγιγνώσκεται συνήθως στην παιδική ηλικία, ωστόσο μπορεί να διαγνωστεί αξιόπιστα και πριν την ηλικία των δύο χρόνων [121].

Τα διαγνωστικά κριτήρια, σύμφωνα με το DSM-5, είναι τα ακόλουθα:

A. Επίμονα ελλείμματα στην επικοινωνία και την κοινωνική αλληλεπίδραση σε πολλαπλά πλαίσια, όπως εκδηλώνονται από τα ακόλουθα:

- (1) Ποιοτική έκπτωση στην κοινωνικο-συναισθηματική αμοιβαιότητα, που κυμαίνεται, για παράδειγμα, από μη φυσιολογική κοινωνική προσέγγιση έως αποτυχία

συνομιλίας και από μειωμένα ενδιαφέροντα, συναισθήματα ή επιρροές έως την αποτυχία έναρξης ή ανταπόκρισης σε κοινωνικές αλληλεπιδράσεις.

- (2) Ελλείμματα στις μη λεκτικές επικοινωνιακές συμπεριφορές που χρησιμοποιούνται με σκοπό την κοινωνική αλληλεπίδραση, όπου κυμαίνονται, για παράδειγμα, από φτωχή λεκτική και μη λεκτική επικοινωνία έως ανωμαλίες της οπτικής επαφής/γλώσσας σώματος. Επιπλέον, παρουσιάζονται ελλείμματα στην κατανόηση και τη χρήση χειρονομιών και χαρακτηρίζονται από πλήρη έλλειψη εκφράσεων του προσώπου και μη λεκτική επικοινωνία.
- (3) Ελλείμματα στην ανάπτυξη, διατήρηση και κατανόηση σχέσεων, που κυμαίνονται, για παράδειγμα, από δυσκολίες προσαρμογής της συμπεριφοράς σε διάφορα κοινωνικά πλαίσια, τις δυσκολίες στο να μοιράζεσαι ένα παιχνίδι ή να κάνεις φίλους έως την απουσία ενδιαφέροντος για τους συνομηλίκους.

B. Περιορισμένα, επαναλαμβανόμενα μοτίβα συμπεριφοράς, ενδιαφερόντων ή δραστηριοτήτων, όπως εκδηλώνονται (τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα) :

- Στερεότυπες ή επαναλαμβανόμενες κινήσεις, χρήση αντικειμένων ή ομιλία (π.χ. κινητικά στερεότυπα, ευθυγράμμιση παιχνιδιών ή ανατροπή αντικειμένων, ηχολαλία)
- Επιμονή στην ομοιότητα, άκαμπτη προσκόλληση στην ρουτίνα ή τελετουργικά πρότυπα λεκτικής ή μη λεκτικής συμπεριφοράς (π.χ. ακραία αγωνία σε μικρές αλλαγές, δυσκολίες με μεταβάσεις, άκαμπτα μοτίβα σκέψης, τελετουργίες χαιρετισμού, ανάγκη να ακολουθήσει την ίδια διαδρομή ή να σιτίζεται με το ίδιο φαγητό κάθε μέρα)
- Ιδιαίτερα περιορισμένα, σταθερά ενδιαφέροντα που είναι μη φυσιολογικά σε ένταση ή εστίαση (π.χ. έντονη προσκόλληση ή ενασχόληση με ασυνήθιστα αντικείμενα, υπερβολικά περιορισμένα ή επίμονα ενδιαφέροντα).

- Υπερ- ή υποαντιδραστικότητα σε αισθητηριακές εισροές ή ασυνήθιστο ενδιαφέρον για αισθητηριακές πτυχές του περιβάλλοντος (π.χ. οπτική γοητεία με φώτα ή κίνηση).

Γ. Τα συμπτώματα πρέπει να είναι παρόντα στην πρώιμη αναπτυξιακή περίοδο (αλλά μπορεί να μην έχουν εκδηλωθεί πλήρως έως ότου οι κοινωνικές απαιτήσεις υπερβούν τις περιορισμένες ικανότητες).

Δ. Τα συμπτώματα προκαλούν κλινικά σημαντική έκπτωση σε κοινωνικούς, επαγγελματικούς ή άλλους σημαντικούς τομείς της τρέχουσας λειτουργικότητας.

Ε. Η διαταραχή δεν εξηγείται καλύτερα από την διάγνωση της Νοητικής υστέρησης ή της Αναπτυξιακής καθυστέρησης.

Πέραν των παραπάνω διαγνωστικών κριτηρίων αξίζει να σημειωθεί ότι τα παιδιά με Διαταραχή του Αυτιστικού φάσματος συχνά εκδηλώνουν αγχώδη διαταραχή, διαταραχή ελλειμματικής προσοχής/υπερκινητικότητα ή καταθλιπτική συμπτωματολογία, με συχνότητα εμφάνισης έως 96% των περιπτώσεων [122], αυτοκαταστροφική (για παράδειγμα δάγκωμα καρπού) ή ετεροκαταστροφική συμπεριφορά, διατροφικές διαταραχές, διαταραχές ύπνου με το 50 έως 80% των παιδιών να υποφέρει από αυπνίες [122],[123], αισθητηριακές ή/και κινητικές δυσκολίες και νοητική υστέρηση. Αναλυτικότερα, το 32% των παιδιών με αυτισμό έχει Δείκτη νοημοσύνης κάτω από 70, ενώ το 44% άνω του μέσου όρου διανοητικής ικανότητας ($IQ > 85$) [124]. Τέλος, αρκετά είναι εκείνα τα οποία χαρακτηρίζονται από αδυναμία οργάνωσης του ελεύθερου τους χρόνου εξαιτίας της έλλειψης πρωτοβουλίας και δημιουργικότητας.

1.9.5 Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής-Υπερκινητικότητα

Με επικράτηση άνω του 5% [125], η Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής-Υπερκινητικότητας (ΔΕΠ-Υ) είναι μια νευροβιολογική-νευροαναπτυξιακή διαταραχή, που οφείλεται σε γονιδιακά ελλείμματα, μείωση των νευροδιαβιβαστών στις συνάψεις,

υπολειτουργία του πρόσθιου λοβού, ελλείμματα των εκτελεστικών λειτουργιών και χαρακτηρίζεται από ένα ακατάλληλο αναπτυξιακά μοτίβο απροσεξίας, παρορμητικότητας και υπερκινητικότητας. Σύμφωνα με μία πρόσφατη μετανάλυση, υπολογίζεται ότι ο επιπολασμός της παγκοσμίως ανέρχεται στο 7,2% [126] με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης στα αγόρια έναντι των κοριτσιών έως 9:1 [61].

Η διαταραχή είναι δύσκολο να διαγνωστεί πριν την ηλικία των 4 ή 5 χρόνων, καθώς η συμπεριφορά τους, σε αντίθεση με μεγαλύτερα ηλικιακά παιδιά, είναι ευμετάβλητη και μπορεί να περιλαμβάνει χαρακτηριστικά παρόμοια με της ΔΕΠ-Υ. Τα κυριότερα γνωρίσματα των παιδιών με ΔΕΠ-Υ είναι η ευαισθησία σε ερεθίσματα (όπως φως, θερμοκρασία και θόρυβος), η συναισθηματική αστάθεια και η αντιδραστική επιθετικότητα όταν συναντούν δυσκολίες, η αντιληπτική-κινητική στέρηση, η διαταραχή του μυϊκού συντονισμού, τα υστερήματα της μνήμης και σκέψης και τα παθολογικά σημεία στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα. Αναλυτικότερα, τα διαγνωστικά κριτήρια, σύμφωνα με το DSM-5, είναι:

A. Ένα επίμονο μοτίβο απροσεξίας και/ή υπερκινητικότητας-παρορμητικότητας που παρεμβαίνει στην λειτουργία ή ανάπτυξη, όπως χαρακτηρίζεται από (1) και/ή (2):

(1) Απροσεξία

Έξι (ή περισσότερα) από τα ακόλουθα συμπτώματα έχουν επιμείνει για τουλάχιστον 6 μήνες σε βαθμό που δεν συνάδει με το αναπτυξιακό στάδιο και επηρεάζει αρνητικά άμεσα τις κοινωνικές και ακαδημαϊκές/επαγγελματικές δραστηριότητες:

- Συχνά αποτυγχάνει να δώσει ιδιαίτερη προσοχή στις λεπτομέρειες ή κάνει απρόσεκτα λάθη στην σχολική εργασία, στην δουλειά ή κατά τη διάρκεια άλλων δραστηριοτήτων.

- Συχνά δυσκολεύεται να διατηρήσει την προσοχή σε εργασίες ή δραστηριότητες παιχνιδιού (π.χ. δυσκολεύεται να παραμείνει συγκεντρωμένος κατά τη διάρκεια διαλέξεων, συνομιλιών).
- Συχνά δεν φαίνεται να ακούει όταν του μιλάνε απευθείας.
- Συχνά δεν ακολουθεί τις οδηγίες και αποτυγχάνει να ολοκληρώσει τις σχολικές εργασίες, δουλειές ή καθήκοντα στο χώρο εργασίας.
- Συχνά δυσκολεύεται να οργανώσει εργασίες και δραστηριότητες.
- Συχνά αποφεύγει, αντιπαθεί ή διστάζει να εμπλακεί σε εργασίες που απαιτούν συνεχή νοητική προσπάθεια (π.χ. σχολικές εργασίες).
- Συχνά χάνει πράγματα απαραίτητα για εργασίες ή δραστηριότητες (π.χ. σχολικό υλικό, μολύβια).
- Συχνά αποσπάται εύκολα η προσοχή από ξένα ερεθίσματα.
- Είναι συχνά ξεχασιάρης στις καθημερινές δραστηριότητες.

(2) Υπερκινητικότητα, Παρορμητικότητα

Έξι (ή περισσότερα) από τα ακόλουθα συμπτώματα έχουν επιμείνει για τουλάχιστον 6 μήνες σε βαθμό που δεν συνάδει με το αναπτυξιακό επίπεδο και αυτό επηρεάζει αρνητικά άμεσα την κοινωνική και ακαδημαϊκή/επαγγελματική δραστηριότητα:

- Συχνά κινεί νευρικά τα χέρια ή τα πόδια ή στριφογυρίζει στην θέση.
- Συχνά αφήνει την θέση στην τάξη ή σε διαφορετικές καταστάσεις, στις οποίες αναμένεται να παραμένει καθιστός.
- Συχνά τρέχει ή σκαρφαλώνει υπερβολικά σε καταστάσεις που θεωρείται ακατάλληλο (σε εφήβους ή ενήλικες, ίσως περιορίζεται σε υποκειμενικά αισθήματα ανησυχίας).
- Συχνά δυσκολεύεται να παίζει ή να συμμετέχει ήσυχα σε δραστηριότητες.
- Συχνά είναι διαρκώς σε κίνηση ή ενεργεί σαν να «κινείται με μηχανή».

- Συχνά μιλά υπερβολικά.
- Συχνά απαντά επιπόλαια πριν ολοκληρωθούν οι ερωτήσεις.
- Συχνά δυσκολεύεται να περιμένει την σειρά του.
- Συχνά διακόπτει ή επεμβαίνει, παραδείγματος χάριν σε συζητήσεις ή παιχνίδια.

B. Αρκετά συμπτώματα υπερκινητικότητας-παρορμητικότητας και απροσεξίας εκδηλώνονται πριν την ηλικία των 12 χρόνων.

Γ. Κάποια βλάβη εξαιτίας των συμπτωμάτων παρουσιάζεται σε δύο ή περισσότερα πλαίσια (σχολείο, εργασία, σπίτι).

Δ. Θα πρέπει να υπάρχει ξεκάθαρα κλινικά σημαντική κοινωνική, ακαδημαϊκή ή επαγγελματική έκπτωση.

E. Τα συμπτώματα δεν συμβαίνουν αποκλειστικά κατά την διάρκεια της Διάχυτης αναπτυξιακής διαταραχής, Σχιζοφρένειας ή άλλης Ψυχωτικής διαταραχής και δεν εξηγείται καλύτερα από άλλη ψυχική νόσο.

Όσο αναφορά την συννοσηρότητα με άλλες νευροαναπτυξιακές και ψυχικές διαταραχές, τα παιδιά με ΔΕΠ-Υ συχνά παρουσιάζουν μαθησιακές δυσκολίες, συγκεκριμένα διαταραχές ανάγνωσης με ποσοστό 15-50% και μαθηματικών με 5-30%, διαταραχές ύπνου σε ποσοστό 25 έως 70% [125], κατάθλιψη και αγχώδεις διαταραχές [127]. Επιπλέον, τα παιδιά αυτά διαγιγνώσκονται με Διαταραχή του φάσματος του αυτισμού σε 70–85% , με Διαταραχή Tourette το 20% και με Διαταραχή αναπτυξιακού συντονισμού το 30–50%. Τέλος, οι πιο συχνές νευρολογικές συννοσηρότητες της ΔΕΠ-Υ περιλαμβάνουν ημικρανία (περίπου τρεις φορές συχνότερα) [125] και επιληψία (2,3 έως τρεις φορές συχνότερη) [128].

1.9.6 Αναπτυξιακή διαταραχή του Κινητικού συντονισμού

Η Διαταραχή Συντονισμού των Κινήσεων χαρακτηρίζεται από σημαντική έκπτωση στην ψυχοκινητική ανάπτυξη, στις αντιληπτικές και κινητικές ικανότητες ενός παιδιού με

φυσιολογικό δείκτη νοημοσύνης και απουσία σωματικών, νευρολογικών ή αισθητηριακών ανωμαλιών. Πιστεύεται ότι επηρεάζει περίπου το 5-10% των παιδιών σχολικής ηλικίας και θεωρείται η πιο συχνή διαταραχή [129].

Εμφανίζεται νωρίς στην παιδική ηλικία, πριν το παιδί πάει δημοτικό και η κλινική εικόνα του πάσχοντος παιδιού παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια. Αντιμετωπίζουν δυσκολίες τόσο σε αδρές κινήσεις, παραδείγματος χάριν κινητικά παιχνίδια, ποδήλατο, τρέξιμο, όσο και σε λεπτές κινήσεις, όπως γραφή, ζωγραφική, με αποτέλεσμα συχνά να αποκαλούνται «αδέξια παιδιά». Επομένως, παιδιά με Κινητική διαταραχή μπορεί να εκδηλώσουν ελλείμματα στον έλεγχο της στάσης του σώματος (υποτονία ή υπερτονία, ανώριμος περιφερικός έλεγχος κ.λπ.), αισθητικοκινητικός συντονισμός, και κινητική μάθηση (κινητικός προγραμματισμός, εκμάθηση νέων κινήσεων κ.λπ.)

Τα διαγνωστικά κριτήρια, σύμφωνα με το DSM-5, είναι τα εξής:

A. Η απόκτηση και η εκτέλεση συντονισμένων κινητικών δεξιοτήτων είναι σημαντικά χαμηλότερη από την αναμενόμενη, δεδομένης της χρονολογικής ηλικίας του ατόμου και των ευκαιριών για εκμάθηση δεξιοτήτων και χρήση. Οι δυσκολίες εκδηλώνονται ως αδεξιότητα (π.χ. πτώση ή πρόσκρουση σε αντικείμενα) και ως βραδύτητα και ανακρίβεια της απόδοσης των κινητικών δεξιοτήτων (π.χ. χρησιμοποιώντας ψαλίδι ή μαχαιροπίρουνα, γραφή, οδήγηση ποδηλάτου ή συμμετοχή σε αθλήματα).

B. Η διαταραχή στο παραπάνω κριτήριο παρεμβαίνει σημαντικά σε δραστηριότητες της καθημερινής ζωής κατάλληλες για τη χρονολογική ηλικία και εμποδίζει την σχολική, επαγγελματική επίδοση ή τις καθημερινές δραστηριότητες.

Γ. Η έναρξη των συμπτωμάτων είναι στην πρώιμη αναπτυξιακή περίοδο.

Δ. Η διαταραχή δεν οφείλεται σε γενική σωματική κατάσταση νευρολογική πάθηση ή οπτική αναπηρία) και δεν πληροί τα κριτήρια της Νοητικής αναπτυξιακής διαταραχής.

1.10 Ταξινόμηση των Νευροαναπτυξιακών Διαταραχών

Οι νευροαναπτυξιακές διαταραχές περιέχουν μια γκάμα νευρολογικών και ψυχιατρικών καταστάσεων, διαφορετικών ως προς την κλινική τους εικόνα και αιτιολογία, παραδείγματος χάριν αυτισμός, εγκεφαλική παράλυση, ΔΕΠ-Υ κ.λπ. Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με τους συγγραφείς, ο όρος «Νευροαναπτυξιακές διαταραχές» χρησιμοποιείται με δύο διαφορετικούς τρόπους. Ο πρώτος αφορά καταστάσεις που επηρεάζουν την νευρολογική ανάπτυξη του παιδιού λόγω γενετικών και επίκτητων παραγόντων, όπως το εμβρυϊκό αλκοολικό σύνδρομο. Αντίθετα, ο δεύτερος τρόπος σχετίζεται με καταστάσεις πολυπαραγοντικής αιτιολογίας, όπως είναι η δυσλεξία ή ο αυτισμός.

Το Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο Ψυχικών Διαταραχών, 5^η Έκδοση (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*), **DSM-5** (2013), χρησιμοποιεί ως εργαλείο τον δεύτερο τρόπο. Δηλαδή δεν περιέχει διαταραχές που έχουν γνωστή γενετική αιτιολογία και διαταραχές που είναι αποτέλεσμα περιβαλλοντικής αιτίας. Απεναντίας, στο κεφάλαιο των Νευροαναπτυξιακών διαταραχών, το Εγχειρίδιο περιλαμβάνει πολυπαραγοντικές διαταραχές, στις οποίες αλληλοεπιδρούν συνήθως γενετικοί, βιολογικοί, ψυχοκοινωνικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Οι Νευροαναπτυξιακές διαταραχές που περιλαμβάνονται στο DSM-5 είναι οι ακόλουθες:

- ❖ Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος (ΔΑΦ)
- ❖ Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής-Υπερκινητικότητας (ΔΕΠ-Υ)
- ❖ Ειδικές μαθησιακές διαταραχές
- ❖ Νοητική Υστέρηση
- ❖ Διαταραχές επικοινωνίας
- ❖ Κινητικές διαταραχές
- ❖ Διαταραχές τικ

Στην παρούσα μελέτη αναφέρθηκαν αναλυτικά κυρίως οι Διαταραχές, οι οποίες μελετήθηκαν σε σχέση με την επίδραση της αντιψυχωτικής αγωγής κατά την περιγεννητική περίοδο στην νευροανάπτυξη του παιδιού.

Σύμφωνα με την Διεθνή Ταξινόμηση των Νόσων και Συναφών Προβλημάτων Υγείας (International Classification of Diseases, **ICD-10**), 10^η αναθεώρηση, οι Νευροαναπτυξιακές διαταραχές διακρίνονται, αρχικά, σε δύο ξεχωριστές κατηγορίες, την Νοητική υστέρηση και τις Διαταραχές της ψυχολογικής ανάπτυξης, όπου περιλαμβάνονται οι Διαταραχές του Λόγου, οι Διαταραχές των Σχολικών δεξιοτήτων και η Διαταραχή του Κινητικού συντονισμού. Όπως περιγράφεται, σύμφωνα με το ICD-10, σε αυτή την κατηγορία περιλαμβάνονται οι Διαταραχές, οι οποίες διαφοροποιούνται από τις υπόλοιπες ψυχικές νόσους, καθώς έχουν τα εξής κοινά χαρακτηριστικά: η έναρξή τους εκδηλώνεται κυρίως κατά τη βρεφική ή παιδική ηλικία, εμφανίζεται καθυστέρηση στην ανάπτυξη λειτουργιών, σχετιζόμενες άμεσα με την βιολογική ωρίμανση του Κεντρικού Νευρικού συστήματος και παρουσιάζουν σταθερή πορεία. Επιπλέον, η βλάβη εκδηλώνεται συνήθως νωρίς κατά την παιδική ηλικία και τείνει να μειώνεται προοδευτικά καθώς το παιδί μεγαλώνει. Κατά την ενήλικη ζωή παρατηρούνται να εμμένουν ήπια υπολειμματικά ελλείμματα. Ο Αυτισμός και η Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας ανήκουν σε διαφορετικές ενότητες, τις Διάχυτες Αναπτυξιακές διαταραχές και τις Διαταραχές Συμπεριφοράς και Συναισθήματος αντίστοιχα, με έναρξη κατά την παιδική ηλικία.

Η ενδέκατη αναθεώρηση της Διεθνούς Ταξινόμησης Νοσημάτων (**ICD-11**) έρχεται να «διορθώσει» το ICD-10, το οποίο εγκρίθηκε επίσημα από όλα τα μέλη του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας κατά την 72η Παγκόσμια Συνέλευση Υγείας. Σύμφωνα, λοιπόν, με το ICD-11, ως Νευροαναπτυξιακές διαταραχές θεωρούνται «οι συμπεριφορικές και γνωστικές διαταραχές που εμφανίζονται κατά την αναπτυξιακή περίοδο (πριν την ηλικία των 18 χρόνων) και συνεπάγονται σημαντικές δυσκολίες στην απόκτηση και εκτέλεση

συγκεκριμένων πνευματικών, κινητικών, γλωσσικών ή κοινωνικών λειτουργιών.» Και σε αυτή την έκδοση, η αιτιολογία τους είναι πολύπλοκη και σε πολλές μεμονωμένες περιπτώσεις είναι άγνωστη, αλλά θεωρείται ότι οφείλονται κυρίως σε γενετικούς ή άλλους παράγοντες που υπάρχουν από τη γέννηση. Επιπλέον, ορισμένες μπορεί να προκύψουν από τραυματισμό, ασθένεια ή άλλη προσβολή του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος κατά τη διάρκεια της αναπτυξιακής περιόδου. Συγκεκριμένα, περιλαμβάνονται οι ακόλουθες:

- Διαταραχές Διανοητικής Ανάπτυξης
- Αναπτυξιακή Διαταραχή Ήχου Ομιλίας
- Αναπτυξιακές Διαταραχές Ομιλίας
- Αναπτυξιακή Γλωσσική Διαταραχή
- Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος
- Αναπτυξιακή Μαθησιακή Διαταραχή
- Αναπτυξιακή Διαταραχή Κινητικού Συντονισμού
- Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας
- Διαταραχή στερεότυπης κίνησης
- Άλλες μη καθορισμένες Νευροαναπτυξιακές διαταραχές

Συγκριτικά με την 10^η αναθεώρηση, αναδύουν διαφορές, αρχικά, σε σχέση με την ομαδοποίηση των διαταραχών, χρησιμοποιώντας ελαφρώς διαφορετική ορολογία. Κατά δεύτερον, η Υπερκινητική διαταραχή, στο ICD-10, ανήκει στην κατηγορία των Συμπεριφορικών και Συναισθηματικών διαταραχών με έναρξη κατά την παιδική και εφηβική ηλικία. Τρίτον, η Διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή αποκλείει την Υπερκινητική διαταραχή, μια συνθήκη η οποία δεν υπάρχει πλέον στο ICD-11. Τώρα, στην 11^η αναθεώρηση, τόσο η Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος (ΔΑΦ) όσο και η ΔΕΠ-Υ μπορεί να συνυπάρχουν με ηλικία έναρξης της ΔΑΦ κατά την πρώιμη αναπτυξιακή περίοδο έναντι της ηλικίας 3 ετών. Τέλος, αξίζει να αναφερθεί πως οι Διάχυτες αναπτυξιακές διαταραχές στο

ICD-10, συμπεριλαμβανομένου του Παιδικού Αυτισμού, του Άτυπου αυτισμού και του Συνδρόμου Asperger, ομαδοποιούνται πλέον σε μια κατηγορία, την ΔΑΦ.

Πίνακας 5: Ταξινόμηση Νευροαναπτυξιακών Διαταραχών κατά DSM-5 και ICD-10

DSM-5	ICD-10
<i>Διανοητική Αναπηρία (Ηπια, Μέτρια, Σοβαρή, Βαριά και μη Καθοριζόμενη)</i>	F70-F79 <i>Νοητική Καθυστέρηση (Ελαφριά, Μέτρια, Σοβαρή, Βαριά, Άλλη και μη Καθοριζόμενη)</i>
<i>Διαταραχές Επικοινωνίας</i>	F80 <i>Ειδικές αναπτυξιακές διαταραχές ομιλίας και γλώσσας (λόγου)</i>
<i>Διαταραχή Αυτιστικού φάσματος</i>	F84.0 <i>Αυτισμός της παιδικής ηλικίας</i>
<i>Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας</i>	F90 <i>Διαταραχές υπερκινητικού τύπου</i>
<i>Αναπτυξιακή διαταραχή της μάθησης</i>	F81 <i>Ειδικές αναπτυξιακές διαταραχές των σχολικών ικανοτήτων</i>
<i>Κινητικές διαταραχές</i>	F82 <i>Ειδικές αναπτυξιακές διαταραχές της κινητικής λειτουργικότητας</i>

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

Ειδικό Μέρος

2.1 Σκοπός

Η παρούσα Συστηματική ανασκόπηση και Μετα-ανάλυση, που θα λάβει χώρα, έχει ως σκοπό την καταγραφή και την παρουσίαση των αρνητικών συνεπειών της λήψης αντιψυχωτικής αγωγής κατά την διάρκεια της κύησης στο παιδί, την ανάδειξη της έλλειψης μεγάλων, καλά σχεδιασμένων προοπτικών, συγκριτικών μελετών και κατά συνέπεια, την αμφισβήτηση των παρεχόμενων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια αυτών των φαρμάκων, καθώς απαιτείται περαιτέρω έρευνα.

2.2 Μεθοδολογία

Η συγγραφή της συγκεκριμένης Συστηματικής ανασκόπησης και Μετα-ανάλυσης θα πραγματοποιηθεί στην ελληνική γλώσσα, με βάση τις συστάσεις του Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Επιπλέον, το πλαίσιο PICOS (Population, Intervention, Comparator and Outcome) αφορά γυναίκες στις οποίες κατά την διάρκεια της περιγεννητικής περιόδου έγινε έναρξη ή συνέχεια λήψης αντιψυχωτικής αγωγής. Τέλος, αφορά ομάδα γυναικών που είχαν διαγνωσθεί με ψυχική διαταραχή πριν την κύηση.

Η αναζήτηση μελετών θα πραγματοποιηθεί από έναν ερευνητή (Ανδριανοπούλου Ευαγγελία) στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων MEDLINE (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>, <https://clinicaltrials.gov/>), Embase, Cochrane και PsychInfo, που θα αφορά μελέτες που δημοσιεύθηκαν στην αγγλική και ελληνική γλώσσα, χωρίς χρονικό περιορισμό. Οι λέξεις-κλειδιά που θα χρησιμοποιηθούν στην αναζήτηση είναι: αντιψυχωτική αγωγή ή αντιψυχωτική θεραπεία (antipsychotic medication/therapy), κύηση

(pregnancy), περιγεννητική περίοδος (perinatal period), νευροανάπτυξη παιδιού (child neurodevelopment), ολανζαπίνη (olanzapine), τερατογένεση (teratogenesis), δεύτερης γενιάς αντιψυχωτικά (second-generation antipsychotics), νευροανάπτυξη εμβρύου (fetal neurodevelopment), νευροαναπτυξιακές διαταραχές (neurodevelopmental disorders). Επιπλέον, οι όροι μέσα σε κάθε κατηγορία θα συνδέονται με την λέξη “OR”, ενώ και οι τρεις κατηγορίες θα συνδέονται μεταξύ τους με την λέξη “AND”. Στην ανασκόπηση είναι πιθανό να συμπεριληφθούν μελέτες που θα ανακλύψουν ως αναφορές των μελετών από την προαναφερθείσα αναζήτηση. Ολοκληρώνοντας την αναζήτηση και αφαιρώντας τις διπλές αναφορές μελετών στην ίδια ή σε διαφορετικές βάσεις δεδομένων, θα γίνει τυφλή επιλογή των μελετών από δυο ανεξάρτητους ερευνητές. Αρχικά, η επιλογή των ερευνών θα βασιστεί στους τίτλους και στις περιλήψεις των μελετών, θα αποκλειστούν όσες μελέτες δεν είναι συναφείς με το υπό μελέτη ζήτημα, καθώς και αυτές που δεν πληρούν όλα τα κριτήρια εισαγωγής ή ισχύει κάποιο από τα κριτήρια αποκλεισμού. Σε δεύτερο χρόνο, για τις μελέτες που είναι συναφείς με το θέμα ή τα αρχικά κριτήρια δεν επαρκούν για να αποφασιστεί αν θα ενταχθούν ή θα αποκλειστούν, θα γίνει πλήρης ανάγνωση και μελέτη των άρθρων. Με την ολοκλήρωση της διαδικασίας, θα ακολουθήσει ανάγνωση των επιλεγμένων μελετών από δεύτερο ερευνητή. Σε περίπτωση διαφωνίας των δυο ερευνητών κατά την επιλογή, θα επέμβει τρίτος ανεξάρτητος ερευνητής με σκοπό την επίλυση του προβλήματος με την ένταξη ή μη της εκάστοτε μελέτης στην ανασκόπηση. Θα παρουσιαστεί και το διάγραμμα ροής.

Στην ανασκόπηση θα συμπεριληφθούν μελέτες, οι οποίες θα αφορούν γυναικείο πληθυσμό, ανεξάρτητα από την ηλικία και την εθνικότητα αυτού, μητέρες οι οποίες πάσχουν από ψυχική ασθένεια πριν την σύλληψη ή μητέρες που εμφανίζουν υποτροπή της διπολικής διαταραχής σε επιλόχεια ψύχωση κατά τη διάρκεια της κύησης και λαμβάνουν αντιψυχωτική αγωγή κατά την περιγεννητική περίοδο. Επίσης, οι μελέτες θα αφορούν

παιδιά, ανεξάρτητα την εθνικότητα αυτών, που θα διερευνώνται για τυχόν νευροαναπτυξιακές διαταραχές λόγω της έκθεσης σε αντιψυχωτική αγωγή στην περίοδο της κύησης, (Νευροαναπτυξιακές Διαταραχές : Νοητική αναπηρία, Διαταραχές επικοινωνίας, Διαταραχή στο φάσμα του αυτισμού, Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής - Υπερκινητικότητα, Μαθησιακές δυσκολίες και Κινητικές διαταραχές).

Στην ανασκόπηση θα αποκλειστούν μελέτες, οι οποίες θα αφορούν γυναικείο πληθυσμό που πρωτονόσησε ή διαγνώστηκε με ψυχική διαταραχή κατά τη διάρκεια της κύησης ή με το πέρας αυτής (επιλόχειο κατάθλιψη, επιλόχεια ψύχωση, λοχειακή δυσφορία, αγχώδεις διαταραχές και μείζων κατάθλιψη) και θα λαμβάνει αντικαταθλιπτική, αγχολυτική ή αντιεπιληπτική αγωγή πριν ή κατά τη διάρκεια της κύησης. Επίσης, θα αποκλειστούν έρευνες που θα σχετίζονται με ψυχικές διαταραχές κατά την μεταγεννητική περίοδο, μελέτες οι οποίες θα αφορούν την γαλουχία και την λήψη αντικαταθλιπτικής, αγχολυτικής και αντιεπιληπτικής αγωγής και μελέτες με δείγμα πληθυσμού μητέρες με χρήση ουσιών. Τέλος, όσον αναφορά την ανάπτυξη του παιδιού θα αποκλειστούν μελέτες που θα αφορούν συγγενείς δυσπλασίες, υπολειπόμενη ανάπτυξη, προωρότητα, νεογνικές επιπλοκές/εκβάσεις και μελέτες που διερευνούν την σχέση λήψης της αντιψυχωτικής αγωγής με περιγεννητικές επιπλοκές, παραδείγματος χάριν Σακχαρώδη Διαβήτη Κύησης.

Τα δεδομένα που θα ανασυρθούν, θα επιλεγούν από δύο ανεξάρτητους ερευνητές και οι τυχόν διαφωνίες θα επιλυθούν από τρίτο ερευνητή. Όλα τα δεδομένα θα παρουσιαστούν σε πίνακες. Τα δεδομένα που θα εξαχθούν από κάθε άρθρο είναι : ο κύριος συγγραφέας-το έτος δημοσίευσης, η χώρα διεξαγωγής της μελέτης, το είδος της μελέτης, ο χρόνος συλλογής δεδομένων, ο συνολικός αριθμός των παιδιών της μελέτης, ο πληθυσμός των παιδιών που εκτέθηκαν σε αντιψυχωτική αγωγή, το είδος της αγωγής (τυπικά ή/και άτυπα) και η έκβαση. Επιπλέον, θα καταγραφούν λεπτομέρειες του follow up κάθε μελέτης, εάν υπάρχουν. Τέλος, όσο αναφορά τις μελέτες, στις οποίες δεν έχουν δημοσιεύσει όλα τα δεδομένα, θα γίνει

προσπάθεια επικοινωνίας με τον υπεύθυνο ερευνητή για σχετική ενημέρωση και χρήση των δεδομένων αυτών, εφόσον μας επιτραπεί.

Μετά την οριστική επιλογή των μελετών και των δεδομένων που θα καταγραφούν, θα γίνει αξιολόγηση της ποιότητάς τους καθώς επηρεάζει με τη σειρά της την ποιότητα και τα αποτελέσματα της Συστηματικής ανασκόπησης και Μετα-ανάλυσης. Η διαδικασία αυτή θα γίνει από δύο ανεξάρτητους ερευνητές. Θα είναι τυφλή ως προς τους συγγραφείς, τον οργανισμό και τον φορέα χρηματοδότησης της κάθε δοκιμής. Θα υπολογιστεί και θα καταγραφεί ο βαθμός συμφωνίας τους, ενώ για την επίλυση διαφωνιών θα παρέμβει τρίτος ανεξάρτητος ερευνητής. Η αξιολόγηση θα γίνει με τη χρήση αξιόπιστου εργαλείου “Cochrane Risk of Bias Tools” με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες. Τα αποτελέσματα της αξιολόγησης της κάθε μελέτης στο τελικό συγκεντρωτικό αποτέλεσμα της Μετα-ανάλυσης θα παρουσιαστούν συνοπτικά στην ανασκόπηση.

Στατιστική Ανάλυση

Πραγματοποιήθηκε μετά-ανάλυση, στην περίπτωση που υπήρχαν δεδομένα για τουλάχιστον 3 μελέτες. Σε κάθε μελέτη καταχωρήθηκαν τα εξής δεδομένα:

- Αριθμός παιδιών που δεν εκτέθηκαν σε φάρμακο και δεν εμφάνισαν διαταραχή,
- Αριθμός παιδιών που δεν εκτέθηκαν σε φάρμακο και εμφάνισαν διαταραχή,
- Αριθμός παιδιών που εκτέθηκαν σε φάρμακο και δεν εμφάνισαν διαταραχή,
- Αριθμός παιδιών που εκτέθηκαν σε φάρμακο και εμφάνισαν διαταραχή,
- Συνολικός αριθμός παιδιών που δεν εκτέθηκε σε φάρμακο,
- Συνολικός αριθμός παιδιών που εκτέθηκε σε φάρμακο.

Στα μοντέλα μετά-ανάλυσης υπολογίστηκαν τα εξής:

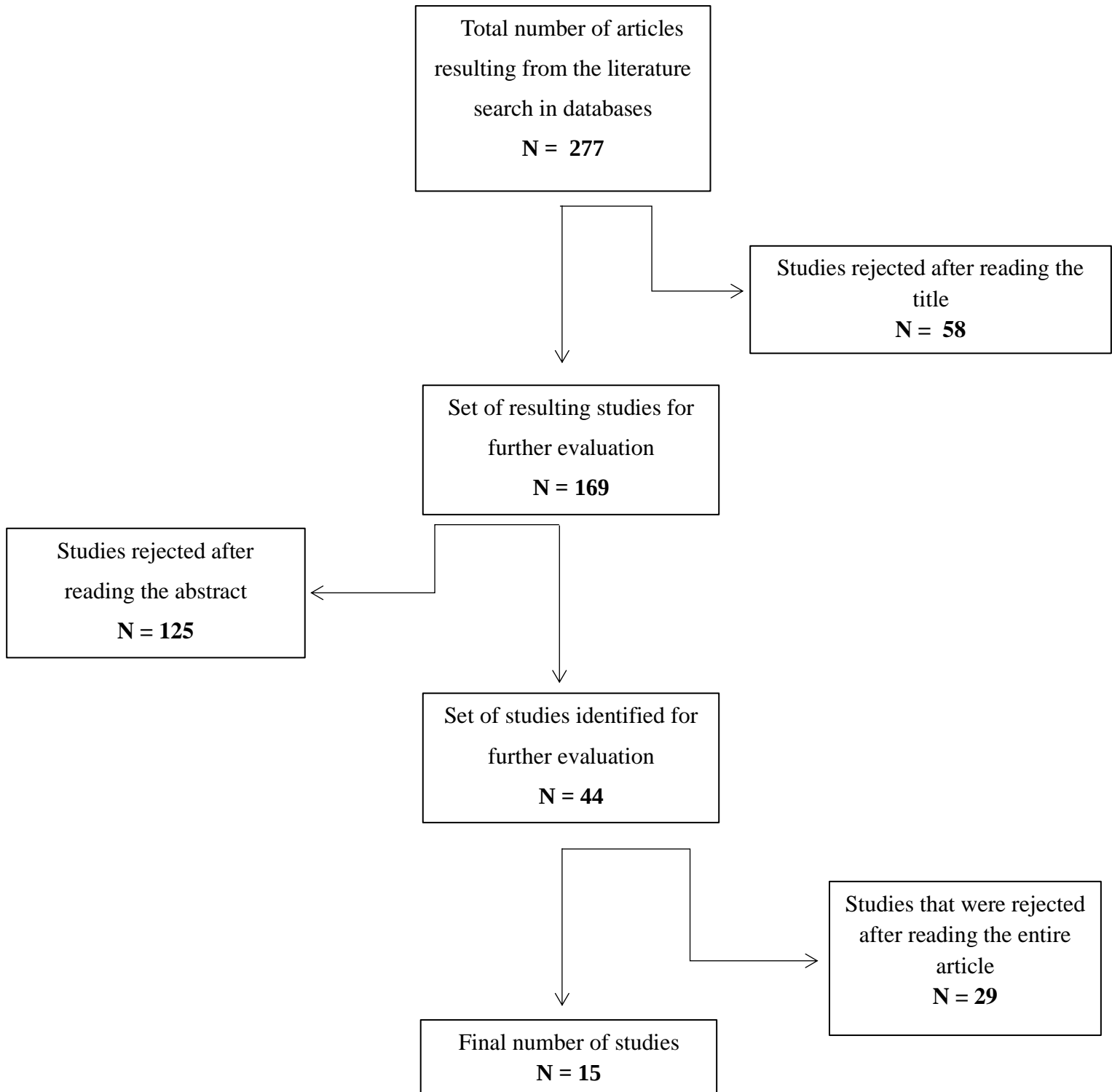
- Το συγκεντρωτικό odds ratio
- Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ) για το συγκεντρωτικό odds ratio

- Η τιμή p για το συγκεντρωτικό odds ratio
- Ο βαθμός ετερογένειας με τον υπολογισμό του δείκτη I^2 και της τιμής p για τον στατιστικό έλεγχο Hedges Q. Τιμές $I^2 > 75\%$ υποδηλώνουν μεγάλη ετερογένεια και $p < 0,1$ υποδηλώνει στατιστικά σημαντική ετερογένεια [130].

Στην περίπτωση που η ετερογένεια ήταν μεγάλη χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο των τυχαίων αποτελεσμάτων (random effects model), ενώ όταν ήταν μικρή χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο των σταθερών αποτελεσμάτων (fixed effects model) [130]. Επιπλέον, διερευνήθηκε και εάν υπάρχει σφάλμα δημοσίευσης. Στην περίπτωση αυτή, παρουσιάζεται το διάγραμμα «χωνί» και χρησιμοποιείται η μέθοδο trim and fill με την ύπαρξη μελετών που απουσιάζουν να δηλώνουν την ύπαρξη σφάλματος δημοσίευσης. Τέλος, υπολογίστηκε και η τιμή p του Egger's test με τιμές $< 0,05$ να δηλώνουν σφάλμα δημοσίευσης [131]. Η μετά-ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το λογισμικό OpenMeta[Analyst] [132].

2.3 Διάγραμμα Ροής

Το διάγραμμα ροής της συστηματικής ανασκόπησης παρουσιάζεται στο ακόλουθο σχήμα. Από την αρχική αναζήτηση της βιβλιογραφίας, προέκυψαν 277 άρθρα και εφαρμόζοντας τα κριτήρια, σύμφωνα με την μεθοδολογία, εντοπίσαμε 15 άρθρα.



2.4 Αποτελέσματα Συστηματικής Ανασκόπησης

Έπειτα από αναζήτηση της βιβλιογραφίας, εντοπίσαμε 15 μελέτες, στις οποίες συμμετείχαν πάνω από 50.000 έγκυες γυναίκες κατά την περιγεννητική περίοδο και παρακολούθησαν/εξετάστηκαν πάνω από 9.000.000 παιδιά συνολικά. Συγκεκριμένα τα παιδιά που εκτέθηκαν σε αντιψυχωτική αγωγή, κατά την διάρκεια της κύησης, ήταν 344 σε άτυπα αντιψυχωτικά και 32.012 παιδιά σε συνδυασμό τυπικών και άτυπων αντιψυχωτικών φαρμάκων. 7 μελέτες αφορούν την έκθεση σε τυπικά και άτυπα αντιψυχωτικά [133],[134],[136],[137],[139],[141],[142], 4 μελέτες σε άτυπα αντιψυχωτικά [25],[26],[135],[143], 3 σε ομάδα φαρμάκων [138],[140],[144] και 1 σε τυπικά αντιψυχωτικά [145]. Οι κυριότερες διαγνώσεις που αφορούσαν τις μητέρες, ήταν Σχιζοφρένεια, Διπολική διαταραχή, Κατάθλιψη, Αγχώδης διαταραχή, Σχιζοσυναισθηματική διαταραχή και Ιδεοψυχαναγκαστική. Επίσης, αξίζει να αναφερθεί πως οι μελέτες της τελευταίας εξαετίας εξετάζουν την πιθανότητα εμφάνισης Αυτισμού και ΔΕΠ-Υ ως απόρροια της λήψης αντιψυχωτικής αγωγής της μητέρας κατά την περιγεννητική περίοδο [133],[135],[136],[137],[138], ενώ αρκετές είναι εκείνες οι οποίες αξιολογούν την γνωστική, γλωσσική και ψυχοκινητική ανάπτυξη [25],[26],[139],[140],[144]. Τέλος, τα τελευταία χρόνια αυξάνεται το ενδιαφέρον για την αναζήτηση σχέσης μεταξύ της αντιψυχωτικής αγωγής της μητέρας και τον χαμηλό ή υψηλό Δείκτη νοημοσύνης του παιδιού [133],[134],[145].

Όσο αναφορά τα γενικά χαρακτηριστικά των μελετών, 4 μελέτες διεξήχθησαν στην Κίνα, 2 στις Σκανδιναβικές χώρες, 4 στις ΗΠΑ, 1 στο Ισραήλ, 1 στην Αγγλία, 1 στην Ολλανδία και 1 στην Γαλλία. Ο χρόνος συλλογής δεδομένων ποικίλλει. Στις πιο πρόσφατες μελέτες, ο χρόνος κυμαίνεται από το 1997 έως το 2016. Τέλος, η πλειονότητα των μελετών είναι Cohort και Case control studies, εκτός από 2 μελέτες (Πίνακας 6).

2.5 Συζήτηση Αποτελεσμάτων της Συστηματικής ανασκόπησης

Παρά τις διαφοροποιήσεις στην μεθοδολογία, οι κλινικές μελέτες, που συμπεριλήφθηκαν στην Συστηματική ανασκόπηση, αναφέρουν ανεπιθύμητες Νευροαναπτυξιακές και Συμπεριφορικές επιδράσεις εξαιτίας της έκθεσης του εμβρύου σε αντιψυχωτικά. Αρχικά, σύμφωνα με το άρθρο του Straub L. et al. [133], η συντριπτική πλειοψηφία των εκθέσεων σε άτυπα αντιψυχωτικά φάρμακα, ήταν περίπου το 90%, με την κουετιαπίνη και την αριπιπραζόλη να είναι οι πιο συχνά χορηγούμενες ουσίες (40% και 16%-23% αντίστοιχα). Οι ερευνητές της μελέτης παρατήρησαν πως η πλειονότητα του γυναικείου δείγματος αντιμετώπισε την διαταραχή με μονοθεραπεία και διέκρινε 2 ομάδες παιδιών, με βάση το είδος της ιατρικής ασφάλισης. Συγκεκριμένα, υπολογίστηκε πως το 37,3% των δημόσια ασφαλισμένων παιδιών, ηλικίας 8 ετών, που εκτέθηκαν κατά το 2^ο μισό της κύησης, διαγνώστηκε με κάποια Νευροαναπτυξιακή διαταραχή, έναντι του πληθυσμού ελέγχου (23,7%). Αναλυτικότερα, το 24,5% των εκτεθειμένων παιδιών διαγνώστηκε με ΔΕΠ-Υ, έναντι του 14,3% και το 3,5% των παιδιών που εκτέθηκαν, διαγνώστηκε με Αυτισμό σε σχέση με το 1,6% των μη εκτεθειμένων παιδιών.

Μεταξύ των ιδιωτικά ασφαλισμένων και εκτεθειμένων παιδιών σε αντιψυχωτικά, το 24,5% διαγνώστηκε με κάποια Διαταραχή στην νευροανάπτυξη, το 17,5% με ΔΕΠ-Υ και το 3,8% με Αυτισμό, έναντι του 11%, 5,8% και 1,3% αντίστοιχα. Για τα παιδιά των οποίων οι μητέρες λάμβαναν αριπιπραζόλη κατά το 2^ο μισό της κύησης, οι κίνδυνοι παρέμειναν αυξημένοι για οποιοδήποτε Διαταραχή, καθώς και για Αυτισμό, ΔΕΠ-Υ, Διαταραχή λόγου ή ομιλίας και Διαταραχές Συμπεριφοράς. Παρατηρήθηκαν, επίσης, αυξημένοι κίνδυνοι εξαιτίας της έκθεσης των παιδιών στην αριπιπραζόλη και κατά το 1^ο εξάμηνο της κύησης [133]. Τέλος, το 2017 δημοσιεύεται έρευνα, σύμφωνα με την οποία, τα παιδιά που εκτέθηκαν σε αντιψυχωτικά είχαν αυξημένη πιθανότητα να αποκτήσουν Μαθησιακές δυσκολίες (7,3%) έναντι της ομάδας ελέγχου (3,3%) και ΔΕΠ-Υ (0,7% έναντι 0,2%) [139].

Τελείως διαφορετικά δεδομένα έρχεται να μας γνωστοποιήσει μία Cross-sectional μελέτη, η οποία παρακολούθησε συνολικά 91 παιδιά, ηλικίας 6 έως 14 χρόνων, εκτεθειμένα ή μη, κατά την περιγεννητική περίοδο, σε αντιψυχωτική αγωγή. Σε αυτή την μελέτη, οι μητέρες κλήθηκαν να αντιμετωπίσουν τις ψυχικές διαταραχές με μονοθεραπεία είτε με τυπικά αντιψυχωτικά, με επικρατέστερη την αλοπεριδόλη, είτε με άτυπα, έχοντας ως επικρατέστερο αντιψυχωτικό την ολανζαπίνη. Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της έκθεσης σε αντιψυχωτικά, κατά τη διάρκεια της κύησης και του χαμηλού IQ, της καθυστέρησης στην Ψυχική ανάπτυξη ή στα Μαθησιακά προβλήματα. Οι αναλύσεις ήταν μάλλον περιορισμένες σε δύναμη, εξαιτίας του μικρού μεγέθους και της ετερογένειας του δείγματος [134].

Ακολουθούν 3 μελέτες, οι οποίες προσπάθησαν να διερευνήσουν την σχέση του Αυτισμού και της ΔΕΠ-Υ με την έκθεση του εμβρύου σε αντιψυχωτικά. Η πρώτη μελέτη εξέτασε την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της έκθεσης σε ψυχοτρόπα φάρμακα και του κινδύνου των απογόνων να διαγνωστούν με Αυτιστική διαταραχή και ΔΕΠ-Υ. Οι μητέρες τους έπασχαν από Διπολική διαταραχή και ήταν ή όχι υπό αγωγή, με οποιοδήποτε φάρμακο. Η έκθεση σε ψυχοτρόπα φάρμακα (άτυπα αντιψυχωτικά, σταθεροποιητές διάθεσης και αντικαταθλιπτικά) αξιολογήθηκε στο πρώτο, δεύτερο, τρίτο τρίμηνο και στο διάστημα 3 μηνών πριν την κύηση. Σύμφωνα με την μελέτη λοιπόν, τα παιδιά που εκτέθηκαν, κατά το 3^ο τρίμηνο, σε άτυπα ήταν 3,83 φορές πιθανότερο να διαγνωστούν με ΔΕΠ-Υ και 5,42 φορές πιθανότερο με Αυτισμό, έναντι των μη εκτεθειμένων παιδιών. Επίσης, ανεξάρτητα του χρόνου έκθεσης, παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της έκθεσης και της ανάπτυξης Αυτισμού και ΔΕΠ-Υ. Ωστόσο, στο άρθρο δεν αναφέρεται ο συνολικός αριθμός των παιδιών που εκτέθηκε σε άτυπα, εάν υπήρχε δείγμα παιδιών που εκτέθηκε μόνο προ- ή περιγεννητικά και συγκεκριμένα, σε ποια ουσία (αριπιπραζόλη, ρισπεριδόνη, παλιπεριδόνη, ολανζαπίνη, αμισουλπρίδη, κλοζαπίνη και κουετιαπίνη) [135].

Ακολουθεί η μελέτη των Wang Z. et al [136], η οποία παρακολούθησε παιδιά που εκτέθηκαν μόνο σε αντιψυχωτικά φάρμακα και κατέληξε στο συμπέρασμα πως τα παιδιά που γεννήθηκαν από μητέρες με ψυχιατρική διαταραχή, είχαν υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν Αυτιστική διαταραχή ή/και ΔΕΠ-Υ, έναντι των παιδιών που οι μητέρες τους δεν είχαν ψυχική νόσο. Από τα 706 παιδιά που εκτέθηκαν προγεννητικά, τα 27 διαγνώστηκαν με Αυτισμό, ενώ από τα 547 που εκτέθηκαν περιγεννητικά, τα 45 διαγνώστηκαν με ΔΕΠ-Υ. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της προγεννητικής και περιγεννητικής έκθεσης στην ανάπτυξη κάποιας Νευροαναπτυξιακής διαταραχής. Τέλος, σύμφωνα με την μελέτη, ο κίνδυνος για ΔΕΠ-Υ ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερος, όταν τα παιδιά εκτέθηκαν προγεννητικά σε αντιψυχωτικά, σε σύγκριση με τα μη εκτεθειμένα παιδιά. Την ίδια χρονιά, δημοσιεύονται αντίθετα αποτελέσματα. Σύμφωνα με μια μελέτη Κοορτής [137], περίπου 4.000.000 γεννήσεων, δεν βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης Αυτισμού ή ΔΕΠ-Υ στα παιδιά που εκτέθηκαν εμβρυικά σε αντιψυχωτικά. Υπογράμμισαν, μόνο, μια ελαφρώς αυξημένη εκτίμηση κινδύνου για ΔΑΦ, κατά τη χρήση άτυπων αντιψυχωτικών, που χρίζει περαιτέρω διερεύνησης.

Όσον αφορά την αξιολόγηση της Γνωστικής και Γλωσσικής ανάπτυξης των εκτεθειμένων παιδιών, βρέθηκαν 2 μελέτες που την συμπεριέλαβαν ως παράμετρο. Μια έρευνα παρακολούθησε συνολικά 63 παιδιά, εκ των οποίων τα 33 εκτέθηκαν περιγεννητικά σε κλοζαπίνη και τα υπόλοιπα σε ρισπεριδόνη, ολανζαπίνη και κουετιαπίνη. Τα παιδιά αξιολογήθηκαν σε ηλικία 2, 6 και 12 μηνών, με βάση την κλίμακα Bayley-III. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων, σχετικά με την Γνωστική και Γλωσσική ανάπτυξη [26]. Επιπρόσθετα, μία άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Κίνα, αξιολόγησε 73 παιδιά, τα οποία εκτέθηκαν περιγεννητικά σε κλοζαπίνη, ολανζαπίνη, ρισπεριδόνη, σουλπιρίδη ή κουετιαπίνη και 73 παιδιά τα οποία δεν εκτέθηκαν σε κάποιο φάρμακο. Η αξιολόγηση της Γλωσσικής και Γνωστικής ανάπτυξης

έγινε με βάση την ίδια κλίμακα, σε ηλικία 2, 6 και 12 μηνών [25]. Αναλυτικότερα, σύμφωνα με την μελέτη των Peng M. et al., σε ηλικία 2 μηνών, το 18,4% των εκτεθειμένων παιδιών είχε χαμηλότερη βαθμολογία στην αξιολόγηση της Γνωστικής ανάπτυξης, σε σύγκριση με τα μη εκτεθειμένα παιδιά (6,6%). Αντίθετα, ο αριθμός των εκτεθειμένων παιδιών με καθυστέρηση στην Γλωσσική ανάπτυξη δεν διέφερε σημαντικά έναντι της ομάδας ελέγχου, 12 και 10 αντίστοιχα. Ακολούθως, στους 6 μήνες, οι ερευνητές υπογράμμισαν ότι το ποσοστό των βρεφών με καθυστερημένη Γνωστική και Γλωσσική ανάπτυξη δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων, ομοίως και στους 12 μήνες [25].

Όσο αναφορά την Προσαρμοστικότητα και την Κοινωνικό-συναισθηματική, Ψυχική ανάπτυξη, με βάση την επισκόπηση της βιβλιογραφίας, υπάρχουν 3 κλινικές μελέτες, οι οποίες διερεύνησαν την σχέση αυτή ως παράμετρο. Αρχικά, με βάση την μελέτη των Peng M. et al., η οποία αναφέρθηκε και προηγουμένως, στους 2, 6 και ομοίως στους 12 μήνες βρέθηκε ότι το ποσοστό των παιδιών που εκτέθηκε σε άτυπα αντιψυχωτικά και εμφάνισε καθυστέρηση στην Κοινωνικο-συναισθηματική ανάπτυξη και Προσαρμοστικότητα, ήταν υψηλότερο σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου [25]. Ωστόσο, στους 6 και 12 μήνες δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Επιπλέον, η προαναφερθείσα μελέτη των Shao P. et al. έρχεται να συμπληρώσει πως τα περισσότερα εκτεθειμένα βρέφη σε κλοζαπίνη, ηλικίας 2 και 6 μηνών, πληρούσαν τα κριτήρια για καθυστερημένη ανάπτυξη στον τομέα της Προσαρμοστικής συμπεριφοράς, σε σχέση με την ομάδα που εκτέθηκε στα υπόλοιπα αντιψυχωτικά. Η διαφορά αυτή εξαφανίστηκε στους 12 μήνες και το ποσοστό της καθυστερημένης Κοινωνικής-συναισθηματικής ανάπτυξης δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων σε καμία ηλικία [26]. Τέλος, οι Wibroe et al. οδηγήθηκαν στο συμπέρασμα πως τα εκτεθειμένα παιδιά σε αντιψυχωτικά, είχαν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν καθυστέρηση στην Ψυχική ανάπτυξη έναντι των μη εκτεθειμένων παιδιών. Αξίζει να σημειωθεί πως ο σχετικός κίνδυνος αυξήθηκε ελαφρώς όσο η έκθεση έγινε σε

προχωρημένο στάδιο της κύησης. Όμως δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση και δεν αναφέρθηκαν αναλυτικά οι κατηγορίες των αντιψυχωτικών που χορηγήθηκαν στην μητέρα [139].

Η μελέτη που εξέτασε την Ψυχική ανάπτυξη ως κύρια παιδική έκβαση λόγω της έκθεσης του εμβρύου σε αντιψυχωτικά, είναι των Hurault-Delarue et al. Στην έρευνα αξιολογήθηκαν συνολικά 32.796 παιδιά, σε ηλικία 9 και 24 μηνών, εκ των οποίων τα 493 εκτέθηκαν σε ομάδα ψυχοτρόπων φαρμάκων, κατά το 2^ο και 3^ο τρίμηνο. Από τα 493 παιδιά, τα 70 εκτέθηκαν σε αντιψυχωτικά (χλωροπρομαζίνη, κυαμεμαζίνη και σουλπριδία). Στην μελέτη αυτή, αξιολογήθηκε παράλληλα και η Κινητική ανάπτυξη των βρεφών. Σύμφωνα με το άρθρο, λοιπόν, τα παιδιά που εκτέθηκαν εμβρυικά σε αντιψυχωτικά ήταν πιο πιθανό να παρουσιάσουν κινητικό έλλειμμα στην ηλικία των εννέα μηνών σε σχέση με τα παιδιά που δεν εκτέθηκαν σε κάποιο φάρμακο (13,9% έναντι 6,1%). Επίσης, στα έξι από τα εννέα παιδιά που εκτέθηκαν σε χλωροπρομαζίνη, παρουσίασαν κάποια καθυστέρηση στην ψυχοκινητική ανάπτυξη [140].

Από την άλλη, εντοπίστηκαν αρκετές κλινικές μελέτες, οι οποίες διερεύνησαν την καθυστέρηση της Κινητικής ανάπτυξης ως απόρροια της λήψης αντιψυχωτικής αγωγής, κατά την διάρκεια της κύησης. Η κλινική μελέτη των Peng M. et al. αξιολογώντας, παράλληλα, και την Κινητική ανάπτυξη ως παράμετρο, παρατήρησε πως στους 2 μήνες, η μέση τιμή της βαθμολογίας, με βάση την κλίμακα Bayley-III, ήταν χαμηλότερη στα εκτεθειμένα παιδιά, με αποτέλεσμα το ποσοστό των εκτεθειμένων παιδιών με καθυστέρηση να είναι σημαντικά υψηλότερο (19,7% έναντι 6,6%). Αντιθέτως, στους 6 και 12 μήνες, τόσο οι μέσες τιμές της βαθμολογίας όσο και το ποσοστό εμφάνισης παιδιών με Κινητικές δυσκολίες, δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων [25]. Διαφορετικά συμπεράσματα έρχεται να μας παρουσιάσει η μελέτη των Ping S. et al., η οποία ήταν παρόμοια στην μεθοδολογία της με την προηγούμενη. Οι ερευνητές παρατήρησαν πως οι

μέσες τιμές της βαθμολογίας και το ποσοστό καθυστερημένης ανάπτυξης των κινητικών δεξιοτήτων δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων, σε ηλικία 2, 6 και 12 μηνών [26].

Μία μελέτη συνέκρινε μελέτες Κοορτής μεταξύ τους, βασιζόμενη στην λήψη ή μη αντιψυχωτικής αγωγής (τυπικά και άτυπα) από την μητέρα και το χρονικό πλαίσιο της χορήγησης. Στην μελέτη Α, οι μητέρες έλαβαν θεραπεία με αντιψυχωτικά. Στην μελέτη Κοορτής Β, οι γυναίκες διέκοψαν την αγωγή πριν την κύηση και στην Γ δεν έλαβαν κάποιο αντιψυχωτικό. Παρατηρήθηκε, λοιπόν, πως το 6% των γυναικών που έλαβε αντιψυχωτική θεραπεία, κατά το 3^ο τρίμηνο της κύησης, γέννησε παιδί, το οποίο βίωσε ελλείμματα στον μυϊκό τόνο, σε σύγκριση με το 4,7% (Β) και το 2,5% (Γ). Μετά την προσπάθεια εξάλειψης συγγυτικών παραγόντων, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των συγκρίσιμων μελετών [141].

Τέλος, αξίζει να αναφερθεί η έρευνα των Johnson K. et al., η οποία αξιολόγησε την κινητική απόδοση των παιδιών, ηλικίας 6 μηνών, έπειτα από την ενδομήτρια έκθεσή τους σε αντιψυχωτική αγωγή. Οι ερευνητές παρακολούθησαν συνολικά 309 παιδιά, εκ των οποίων τα 22 εκτέθηκαν σε αλοπεριδόλη, αριπιπραζόλη, ολανζαπίνη, κουετιαπίνη, ρισπεριδόνη κ.ά. και τα 202 σε αντικαταθλιπτική αγωγή. Η έκθεση των παιδιών έλαβε χώρα σε διαφορετικό στάδιο της κύησης (είτε κατά το 1^ο τρίμηνο, είτε κατά το 2^ο και 3^ο τρίμηνο) και εξετάστηκαν βάσει του Infant Neurological International Battery (INFANIB). Αξιολογήθηκε η στάση σώματος, ο μυϊκός τόνος, τα αντανακλαστικά, οι κινητικές και οπτικές δεξιότητες. Σύμφωνα με το άρθρο, τα βρέφη με ενδομήτρια έκθεση είχαν σημαντικά χαμηλότερες βαθμολογίες INFANIB (μέσος όρος = 63,86) σε σχέση με τα βρέφη που εκτέθηκαν σε αντικαταθλιπτικά ή σε κανένα φάρμακο. Ωστόσο, το μικρό μέγεθος δείγματος παρέχει σημαντικά περιορισμένη στατιστική ισχύ. Δεδομένου, λοιπόν, του περιορισμένου δείγματος, οι ερευνητές προσπάθησαν να συγκρίνουν την επίδραση της έκθεσης σε άτυπα και τυπικά αντιψυχωτικά. Υπογράμμισαν μια μέτρια αλλά μη σημαντική διαφορά, με

προσαρμοσμένα μέσα που υποδηλώνουν χαμηλότερες βαθμολογίες στα παιδιά που εκτέθηκαν σε άτυπα (μέσος όρος = 62,9), έναντι των παιδιών που εκτέθηκαν σε 1^{ης} γενιάς αντιψυχωτικά (μέσος όρος = 67,1) [142].

2.6 Αποτελέσματα Μετά-ανάλυσης

Αντιψυχωτικά Φάρμακα και Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής-Υπερκινητικότητα

Η Μετά-ανάλυση των μελετών, στις οποίες τα παιδιά εκτέθηκαν σε αντιψυχωτικά φάρμακα και εμφάνισαν ΔΕΠ-Υ, παρουσιάζεται στο **Γράφημα 1**. Συνολικά βρέθηκαν 3 μελέτες και το συγκεντρωτικό odds ratio ήταν 2,33 (95% ΔΕ = 1,69 – 3,20) που δηλώνει ότι τα παιδιά που εκτέθηκαν σε φάρμακα ήταν 2,33 φορές πιθανότερο να εμφανίσουν ΔΕΠ-Υ σε σχέση με τα παιδιά που δεν εκτέθηκαν. Η σχέση αυτή ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0,001$). Η ετερογένεια στην Μετά-ανάλυση ήταν μεγάλη ($I^2 = 78,8\%$) και στατιστικά σημαντική ($p = 0,009$).

Το διάγραμμα «χωνί» για την εκτίμηση του σφάλματος δημοσίευσης υποδηλώνει ότι υπάρχει σφάλμα δημοσίευσης με την μέθοδο trim and fill να δηλώνει ότι απουσιάζει μια μελέτη (**Γράφημα 2**). Επιπλέον, η τιμή p του Egger's test επιβεβαιώνει ότι υπάρχει σφάλμα δημοσίευσης ($p = 0,043$).

Αντιψυχωτικά Φάρμακα και καθυστέρηση στην Κοινωνικο-συναισθηματική και Ψυχική ανάπτυξη

Η Μετά-ανάλυση των μελετών, στις οποίες τα παιδιά εκτέθηκαν σε φάρμακα και εμφάνισαν καθυστέρηση στην Κοινωνικό-συναισθηματική και Ψυχική ανάπτυξη, παρουσιάζεται στο **Γράφημα 3**. Συνολικά βρέθηκαν 3 μελέτες και το συγκεντρωτικό odds ratio ήταν 2,33 (95% ΔΕ = 1,68 – 3,22) που δηλώνει ότι τα παιδιά που εκτέθηκαν σε αντιψυχωτικά φάρμακα ήταν 2,33 φορές πιθανότερο να εμφανίσουν καθυστέρηση στην

Κοινωνικό-συναισθηματική και Ψυχική ανάπτυξη σε σχέση με τα μη εκτεθειμένα παιδιά. Η σχέση αυτή ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0,001$). Υπήρχε μικρή ετερογένεια στην μετά-ανάλυση ($I^2 = 24,3\%$, $p = 0,027$).

Το διάγραμμα «χωνί» για την εκτίμηση του σφάλματος δημοσίευσης υποδηλώνει ότι υπάρχει σφάλμα δημοσίευσης με την μέθοδο trim and fill να δηλώνει ότι απουσιάζει μια μελέτη (**Γράφημα 4**). Επιπλέον, η τιμή p του Egger's test επιβεβαιώνει ότι υπάρχει σφάλμα δημοσίευσης ($p = 0,041$).

Αντιψυχωτικά Φάρμακα και καθυστέρηση στην Κινητική ανάπτυξη

Η Μετά-ανάλυση των μελετών, στις οποίες τα παιδιά εκτέθηκαν σε φάρμακα και εμφάνισαν καθυστέρηση στην Κινητική ανάπτυξη παρουσιάζεται στο **Γράφημα 5**. Συνολικά βρέθηκαν 3 μελέτες και το συγκεντρωτικό odds ratio ήταν 2,93 (95% ΔΕ = 1,86 – 4,61) που δηλώνει ότι τα παιδιά που εκτέθηκαν σε αντιψυχωτικά φάρμακα ήταν 2,93 φορές πιθανότερο να εμφανίσουν καθυστέρηση στην Κινητική ανάπτυξη σε σχέση με τα παιδιά που δεν εκτέθηκαν σε φάρμακα. Η σχέση αυτή ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0,001$). Δεν υπήρχε ετερογένεια στην μετά-ανάλυση ($I^2 = 0\%$, $p = 0,76$).

Το διάγραμμα «χωνί» για την εκτίμηση του σφάλματος δημοσίευσης υποδηλώνει ότι δεν υπάρχει σφάλμα δημοσίευσης με την μέθοδο trim and fill να δηλώνει ότι δεν απουσιάζει καμία μελέτη (**Γράφημα 6**). Επιπλέον, η τιμή p του Egger's test επιβεβαιώνει ότι δεν υπάρχει σφάλμα δημοσίευσης ($p = 0,17$).

2.7 Συζήτηση

Σε αυτή την Συστηματική ανασκόπηση και Μετά-ανάλυση, παρουσιάζουμε μια επισκόπηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με τις μακροπρόθεσμες νευροαναπτυξιακές επιδράσεις ως απόρροια της λήψης αντιψυχωτικής αγωγής, κατά την περιγεννητική περίοδο. Το ενδιαφέρον μας προσανατολίστηκε σε κλινικές μελέτες

ανθρώπων, προσπαθώντας να κατανοήσουμε την σχέση αυτή. Λίγες πληροφορίες διατίθενται σχετικά με την νευροαναπτυξιακή τερατογένεση, δεδομένου ότι κλινικές μελέτες σε ζώα υπογραμμίζουν τον κίνδυνο αυτό. Από την άλλη, διαχρονικές μελέτες, οι οποίες αξιολογούν στους ανθρώπους την ίδια συσχέτιση με εμάς, αντιμετωπίζουν υψηλές προκλήσεις στην διεξαγωγή συμπερασμάτων, καθώς απαιτούν μεγάλες μελέτες Κοορτής για μεγάλα χρονικά διαστήματα, έχοντας ως αποτέλεσμα την πιθανότητα ύπαρξης συγχυτικών παραγόντων. Αξίζει να σημειωθεί πως μέχρι πρότινος, τα διαθέσιμα δεδομένα προέρχονταν κυρίως από case reports και μικρές case series.

Επιπλέον, κατά την διάρκεια της βιβλιογραφικής αναζήτησης, παρατηρήσαμε πως το ενδιαφέρον για την διερεύνηση αυτής της σχέσης έχει αναπτυχθεί ουσιαστικά τα τελευταία χρόνια, καθώς η πλειονότητα των μελετών είχε επικεντρωθεί στην σχέση των αντικαταθλιπτικών και των σταθεροποιητών συναισθήματος, ειδικότερα των SSRIs και του Λιθίου, με την εμφάνιση Νευροαναπτυξιακής Διαταραχής στο παιδί. Τέλος, μελέτες που διερεύνησαν τον ίδιο προβληματισμό με τον δικό μας, παρατηρήθηκε ότι δεν επικεντρώνονται μόνο στα αντιψυχωτικά φάρμακα (τυπικά ή/και άτυπα). Απεναντίας, εξετάζουν ομάδες ψυχιατρικών φαρμάκων, όπως αγχολυτικά, αντικαταθλιπτικά, αντιεπιληπτικά, σταθεροποιητές συναισθήματος και αντιψυχωτικά.

Ο πιο κοινός τρόπος συλλογής δεδομένων γι' αυτές τις μελέτες είναι μέσα από Ιστορικά Ιατρικών Φακέλων και Συστήματα καταγραφής της Συνταγογράφησης. Λίγες είναι οι μελέτες, οι οποίες παρακολουθούν την πορεία της κύησης και την έκβαση, διότι είναι χρονοβόρες, πολλά παιδιά «χάνονται» στο follow up και πολλές φορές ο σχεδιασμός τους έρχεται σε σύγκρουση με τους κανόνες Ηθικής και Δεοντολογίας, εξαιτίας του «ευαίσθητου πληθυσμού» που μελετούν.

Οι Νευροαναπτυξιακές διαταραχές, οι οποίες έχουν συσχετιστεί με την λήψη αντιψυχωτικής αγωγής από την μητέρα, κατά την περιγεννητική περίοδο, είναι κυρίως ο

Αυτισμός και η Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής - Υπερκινητικότητα. Παράλληλα, οι πιο πρόσφατες μελέτες δίνουν έμφαση τόσο στην Νοητική υστέρηση, όσο και στην απόκτηση Μαθησιακών δυσκολιών και Διαταραχών λόγου-επικοινωνίας, έπειτα από έκθεση των παιδιών προγεννητικά σε αντιψυχωτική αγωγή (είτε τυπικά είτε άτυπα). Ωστόσο, αρκετές είναι οι μελέτες εκείνες που διερεύνησαν γενικά την Γλωσσική, Γνωστική, και Κοινωνικο-Συναισθηματική ανάπτυξη του παιδιού, με βάση τα αναπτυξιακά ορόσημα. Σε αντίθεση, έρχεται ο μικρός αριθμός μελετών που ερευνούν αποκλειστικά τις Κινητικές Διαταραχές και κυρίως αφορά μικρότερες ηλικίες (νεογνά ή μηνών).

Η Μετά-ανάλυσή μας, μας έδειξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της προγεννητικής έκθεσης σε αντιψυχωτικά και του αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων στο παιδί που σχετίζονται με την Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής-Υπερκινητικότητα, την Κοινωνικο-συναισθηματική - Ψυχική ανάπτυξη και την Κινητική καθυστέρηση. Αν και πιστεύουμε ότι τα τρέχοντα δεδομένα είναι ανεπαρκή για να συμπεράνουμε ότι τα αντιψυχωτικά, κατά την περιγεννητική περίοδο, προκαλούν αυξημένη νοσηρότητα, αυτά τα αποτελέσματα υπογραμμίζουν πως οι γυναίκες που λαμβάνουν αντιψυχωτικά φάρμακα κατά την περιγεννητική περίοδο, αντιπροσωπεύουν πληθυσμό με υψηλότερο κίνδυνο για δυσμενή αποτελέσματα για τα παιδιά τους, έναντι του γυναικείου πληθυσμού που δεν λαμβάνει κάποιο αντιψυχωτικό. Τα ευρήματά μας, λοιπόν, έρχονται να συμπληρώσουν αυτά των πρόσφατων μελετών, υποδηλώνοντας πως οι γυναίκες με ψυχικές ασθένειες όπως Σχιζοφρένεια και Διπολική διαταραχή και ταυτόχρονη λήψη αντιψυχωτικών φαρμάκων, έχουν αυξημένο κίνδυνο για αρνητικά αποτελέσματα στην νευροανάπτυξη του παιδιού.

Επιπρόσθετα, τα ευρήματα της μελέτης μας προσδιορίζουν μια ομάδα που μπορεί να επωφεληθεί από πρόσθετη καθοδήγηση, σωστή ενημέρωση και παρακολούθηση από το Ιατρονοσηλευτικό προσωπικό, αποφεύγοντας με αυτόν τον τρόπο τον κίνδυνο υποτροπής και νοσηλείας, μη φαρμακευτικής συμμόρφωσης της μητέρας και τον κίνδυνο εκδήλωσης

αυτοκαταστροφικής ή ετεροκαταστροφικής (κυρίως προς το νεογνό) συμπεριφοράς. Ωστόσο, δεν πιστεύουμε ότι τα δεδομένα είναι επαρκή για την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την αιτιώδη σχέση μεταξύ της έκθεσης σε αντιψυχωτικά και των αποτελεσμάτων, λόγω βαθμού ετερογένειας μεταξύ των αποτελεσμάτων, παρουσίασης σφάλματος δημοσίευσης στις δύο πρώτες κατηγορίες και μικρού αριθμού μελετών που αναλύθηκε στατιστικά.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Menon SJ Psychotropic medication during pregnancy and lactation. Archives of Gynecology and Obstetrics. 2008;277(1):1-13
2. Solari H, Dickson KE, Miller L. Understanding and treating women with schizophrenia during pregnancy and postpartum. Canadian Journal of Clinical pharmacology. 2009;16(1):e23-e23
3. Akdeniz F., Vahip S., Pirildar s., Vahip I., Doganer I., Bulut I., Risk factors associated with childbearing-related episodes in women with dipolar disorder. Psychopathology 2003,36,234-238
4. Auerbach JG, Hans SL, Marcus J, Maeir S. Maternal psychotropic medication and neonatal behavior. Neurotoxicol Teratol. 1992;14(6):399-406
5. Βασική Ψυχοφαρμακολογία, Stephen M., Stahl, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης
6. Hannah K. Betcher, Catalina M., Crystal T. Use of Antipsychotic Drugs During Pregnancy, Curr Treat Options Psychiatry.2019 March ; 6(1):17-31
7. Frank Habermann 1, Juliane Fritzsche, Frederike Fuhlbrück, Evelin Wacker, Arthur Allignol, Corinna Weber-Schoendorfer, Reinhard Meister, Christof Schaefer, Atypical antipsychotic drugs and pregnancy outcome: a prospective, cohort study. Journal of clinical psychopharmacology. 2013; 33(4):453-62
8. K McCauley-Elsom , C Gurvich, S J Elsom, J Kulkarni, Antipsychotics in pregnancy, Journal of Psychiatric Mental Health Nursing 2010,17,97-104
9. K H Littrell, C G Johnson, C D Peabody, N Hilligoss, Antipsychotics during pregnancy, American Journal of Psychiatry 2000,157(8):1342
10. Salvatore Gentile, Prophylactic treatment of bipolar disorder in pregnancy and breastfeeding: focus on emerging mood stabilizers, Dipolar Disorders 8, 2006, 207-220
11. Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων, Available from: <https://european-union.europa.eu>
12. Ömer Faruk Uygur, Hilal Uygur, Neurodevelopmental and growth follow-up of the baby exposed to antipsychotics during pregnancy and lactation: a case report, Psychiatry and Clinical Psychopharmacology, 2019, 29:4, 744-747
13. Robert Bodén, Maria Lundgren, Lena Brandt, Johan Reutfors, Helle Kieler, Antipsychotics During Pregnancy Relation to Fetal and Maternal Metabolic Effects, Arch Gen Psychiatry, 2012;69(7):715-721
14. H Karakuła, K Szajer, B Rpila, A Grzywa, M Chuchra, Clozapine and pregnancy--a case history, Pharmacopsychiatry, 2004;37(6):303-4

15. Gail Erlick Robinson, Treatment of schizophrenia in pregnancy and postpartum, *J Popul Ther Clin Pharmacol.*, 2012;19(3):e380-6
16. Krista F Huybrechts, Sonia Hernández-Díaz, Elisabetta Paterno, Rishi J Desai, Helen Mogun, Sara Z Dejene, Jacqueline M Cohen, Alice Panchaud, Lee Cohen, Brian T Bateman, Antipsychotic Use in Pregnancy and the Risk for Congenital Malformations, *JAMA Psychiatry*, 2016 Sep1;73(9):938-46
17. Noera Kieviet, Koert M Dolman, Adriaan Honig, The use of psychotropic medication during pregnancy: how about the newborn?, *Neuropsychiatr Dis Treat.*, 2013;9:1257-66
18. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry*. 1996;153(5):592–606
19. Jansson LM, Velez M. Neonatal abstinence syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24(2):252–258
20. Coppola D, Russo LJ, Kwarta RF, Varughese R, Schmider J. Evaluating the postmarketing experience of risperidone use during pregnancy: pregnancy and neonatal outcomes. *Drug Saf*. 2007;30(3):247–264
21. Krüger S. Handbook of Experimental Pharmacology. Vol. 214. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. Psychopharmacological Treatment of Mood and Anxiety Disorders During Pregnancy; pp. 279–305. Handbook of Experimental Pharmacology
22. Newport DJ, Calamaras MR, DeVane CL, et al. Atypical antipsychotic administration during late pregnancy: placental passage and obstetrical outcomes. *Am J Psychiatry*. 2007;164(8):1214–1220
23. Galbally M, Snellen M, Lewis AJ. A review of the use of psychotropic medication in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2011;23(6):408–414
24. Catherine E. Creeley, Lisa K. Denton, Use of Prescribed Psychotropics during Pregnancy: A Systematic Review of Pregnancy, Neonatal, and Childhood Outcomes, *Brain Sci*. 2019;9(9): 235
25. Peng M., Gao K., Ding Y., Ou J., Calabrese J.R., Wu R., Zhao J, Effects of prenatal exposure to atypical antipsychotics on postnatal development and growth of infants: A case-controlled, prospective study. *Psychopharmacology*, 2013;228:577–584
26. Shao P., Ou J., Peng M., Zhao J., Chen J., Wu R., Effects of Clozapine and other Atypical Antipsychotics on Infants Development Who Were Exposed to as Fetus: A Post-Hoc Analysis. *PLoS ONE*. 2015;10:e0123373

27. Λύκουρας Λ, Σολδάτος Κ, Ζέρβας Γ. Διασυνδεδετική Ψυχιατρική. Εκδόσεις Βήτα, 2009:539-555, 473-487
28. Michael W. O'Hara, Katherine L. Wisner, Perinatal mental illness: Definition, description and aetiology, *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014; 28(1): 3–12
29. Misra DP, Guyer B, Allston A., Integrated perinatal health framework. A multiple determinants model with a life span approach, *Am J Prev Med* 2003;25:65–75
30. Schmied, V., Johnson, M., Naidoo, N., Austin, M. P., Matthey, S., Kemp, L., ... & Yeo, A., Maternal mental health in Australia and New Zealand: A review of longitudinal studies. *Women and Birth*, 2013, 26(3), 167-178
31. Putnam KT, Wilcox M, Robertson-Blackmore E, Sharkey K, Bergink V, Munk-Olsen T, Deligiannidis KM, Payne J, Altemus M, Newport J, et al., Clinical phenotypes of perinatal depression and time of symptom onset: analysis of data from an international consortium, *Lancet Psychiatry*, 2017;4(6):477–485
32. Kai Yang, Jing Wu, Xiangdong Chen, Risk factors of perinatal depression in women: a systematic review and meta-analysis, *BMC Psychiatry*, 2022; 22: 63
33. Faisal-Cury A, Menezes P, Araya R, Zugaib M. Common mental disorders during pregnancy: prevalence and associated factors among low-income women in Sao Paulo, Brazil: depression and anxiety during pregnancy, *Arch Womens Ment Health*, 2009;12(5):335–343
34. Parsons CE, Young KS, Rochat TJ, Kringelbach ML, Stein A. Postnatal depression and its effects on child development: a review of evidence from low- and middle-income countries, *Br Med Bull*, 2012;101:57–79
35. Norhayati, M. N., Hazlina, N. N., Asrenee, A. R., & Emilin, W. W., Magnitude and risk factors for postpartum symptoms: A literature review. *Journal of affective disorders*, 2015, 175, 34-52
36. Gavin NI, Gaynes BN, Lohr KN, et al., Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence, *Obstet Gynecol* 2005;106:1071–83
37. Bennett HA, Einarson A, Taddio A, et al., Prevalence of depression during pregnancy: systematic review, *Obstet Gynecol* 2004;103:698–709
38. Beck, C.T. & Indman, P. (2005). The many faces of postpartum depression. *Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing*, 34(5)
39. Bennett, H. A. (2004). Depressive symptoms among women screened in obstetrics settings. *Journal of Women's Health*, 13(1)

40. Gavin, N. I., Gaynes, B. N., Lohr, K. N., Meltzer-Brody, S., Gartlehner, G., & Swinson, T. (2005). Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. *Obstetrics & Gynecology*, 106 (5, Part 1), 1071-1083
41. Hübner-Liebermann, B., Hausner, H., & Wittmann, M. (2012). Recognizing and treating peripartum depression. *Deutsches Aerzteblatt International*, 109(24), 419
42. Mota N, Cox BJ, Enns MW, et al. The relationship between mental disorders, quality of life, and pregnancy: findings from a nationally representative sample. *J Affect Disord* 2008;109:300–4
43. Wenzel A, Stuart SC. *Anxiety in childbearing women: diagnosis and treatment*. Washington DC: American Psychological Association; 2011
44. Wisner KL, Sit DK, McShea MC, et al. Onset timing, thoughts of self-harm, and diagnoses in postpartum women with screen-positive depression findings. *JAMA Psychiatry* 2013;70:490–8
45. World Health Organization. Maternal mental health. Available : https://www.who.int/mental_health/maternal-child/maternal_mental_health/en/ Accessed 7 Oct 2020
46. Samochowiec J, Rybakowski J, Gałęcki P, Szulc A, Rymaszewska J, Cubała WJ, et al. Recommendations of the Polish Psychiatric Association for treatment of affective disorders in women of childbearing age: part I: treatment of depression. *Psychiatr Pol.* 2019;53(2):245–262
47. Kaźmierczak M, Michałek-Kwiecień J, Kielbratowska B, Karasiewicz K. Parents' personality and maternal experiences in childcare as predictors of postpartum depression in couples in transition to parenthood. *Psychiatr Pol.* 2018;104:1–15
48. Grażyna Iwanowicz-Palus, Agnieszka Marcewicz, Agnieszka Bień, Analysis of determinants of postpartum emotional disorders, *BMC Pregnancy Childbirth*, 2021; 21: 517
49. Yim IS, Stapleton LR, Guardino CM, Hahn-Holbrook J, Dunkel SC. Biological and psychosocial predictors of postpartum depression: systematic review and call for integration. *Annu Rev Clin Psychol.* 2015;11:99–137
50. Bhatia, M. S., & Jhanjee, A. (2012). Tokophobia: A dread of pregnancy. *Industrial psychiatry journal*, 21(2), 158
51. O'Hara MW, McCabe JE. Postpartum depression: current status and future directions. *Annu Rev Clin Psychol.*, 2013, 9:379–407

- 52.** Rezaie-Keikhaie K, Arbabshastan ME, Rafiemanesh H, Amirshahi M, Ostadkelayeh SM, Arbabisarjou A. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of the maternity blues in the postpartum period. *Obstet Gynecol Neonatal Nurs.*, 2020, 49:127–36
- 53.** Mario Luciano, Gaia Sampogna, Valeria Del Vecchio, Vincenzo Giallonardo, Francesco Perris, Marco Carfagno, Maria Luce Raia, Matteo Di Vincenzo, Marco La Verde, Marco Torella, Andrea Fiorillo, The Transition From Maternity Blues to Full-Blown Perinatal Depression: Results From a Longitudinal Study, *Front Psychiatry.*, 2021; 12: 703180
- 54.** Bruno A, Laganà AS, Leonardi V, Greco D, Merlino M, Vitale SG, et al.: Inside–out: the role of anger experience and expression in the development of postpartum mood disorders. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 31:3033-8
- 55.** Gonidakis F, Rabavilas A, Varsou E, Kreatsas G & Christodoulou G: Maternity blues in Athens, Greece. *J Affect Disord* 2007; 99:107-15
- 56.** Takács L, Seidlerová JM, ŠtČrbová Z, ýepický P & Havlípek J: The effects of intrapartum synthetic oxytocin on maternal postpartum mood: findings from a prospective observational study. *Arch Womens Ment Health* 2018; 22:485-91
- 57.** Smith-Nielsen J, Tharner A, Krogh MT & Vaever MS: Effects of maternal postpartum depression in a wellresourced sample: Early concurrent and long-term effects on infant cognitive, language, and motor development. *Scand J Psychol* 2016; 57:571-83
- 58.** Sehar K. Raza, Syed Raza, *Postpartum Psychosis*, StatPearls Publishing, 2022 Jan
- 59.** Brockington, I. (2005). A Historical Perspective on the Psychiatry of Motherhood. Στο S. M. Riecher-Rössler A, *Perinatal Stress, Mood and Anxiety Disorders. From Bench to Bedside*, (Top. Bibliotheca Psychiatrica, No. 173, pp. 1-5). Karger
- 60.** Valdimarsdóttir U, Hultman CM, Harlow B, Cnattingius S, Sparén P. Psychotic illness in first-time mothers with no previous psychiatric hospitalizations: a population-based study, *PLoS Med*, 2009 Feb 10;6(2):e13
- 61.** APA, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th Edition. Available in: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>, Accessed 12 Jul 2016: American Psychiatric Association; 2013
- 62.** WHO, *International Statistical Classification of Diseases*, 10th Revision. Available in: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>. Accessed 12 Jul 2016: World Health Organization; 2011
- 63.** Marie Rusner, Marie Berg, Cecily Begley, Bipolar disorder in pregnancy and childbirth: a systematic review of outcomes, *BMC Pregnancy Childbirth*, 2016; 16: 331

- 64.** Sabrina J. Khan, Madeleine E. Fersh, Carrie Ernst, Kim Klipstein, Elizabeth Streicker Albertini & Shari I. Lusskin, *Bipolar Disorder in Pregnancy and Postpartum: Principles of Management*, *Curr Psychiatry Rep* 18, 13 (2016)
- 65.** Sharma V, Burt VK, Ritchie HL. Bipolar II postpartum depression: detection, diagnosis, and treatment. *Am J Psychiatry*. 2009;166(11):1217–21
- 66.** Frey BN, Simpson W, Wright L, Steiner M. Sensitivity and specificity of the Mood Disorder Questionnaire as a screening tool for bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(11):1456–61
- 67.** Jones I, Chandra PS, Dazzan P, Howard LM. Bipolar disorder, affective psychosis, and schizophrenia in pregnancy and the post-partum period. *Lancet*. 2014;384(9956):1789–99
- 68.** Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrod D, et al. Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–2008. The eighth report of the confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. *BJOG*. 2011;118 Suppl 1:1–203
- 69.** Bergink V, Armangue T, Titulaer MJ, Markx S, Dalmau J, Kushner SA. Autoimmune encephalitis in postpartum psychosis. *Am J Psychiatry*. 2015
- 70.** McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 2008; 30:67–76
- 71.** Dazzan, Paola, *Schizophrenia during pregnancy*, *Current Opinion in Psychiatry*: May 2021 - Volume 34 - Issue 3 - p 238-244
- 72.** Simoila L, Isometsa E, Gissler M, et al. Pregnancy, delivery and postpartum in women with schizophrenia or schizoaffective disorder in Finland: a national register-based comparative study. *Psychiatry Res*, 2020; 294:113504
- 73.** Simoila L, Isometsa E, Gissler M, et al. Schizophrenia and pregnancy: a national register-based follow-up study among Finnish women born between 1965 and 1980. *Arch Womens Ment Health* 2020; 23:91–100
- 74.** Hope H, Parisi R, Ashcroft DM, et al. Fertility trends of women with serious mental illness in the United Kingdom 1992-2017: A primary care cohort study using the clinical practice research datalink. *J Affect Disord* 2020; 269:141–147
- 75.** Gupta R, Brown HK, Barker LC, et al. Rapid repeat pregnancy in women with schizophrenia. *Schizophr Res* 2019; 212:86–91
- 76.** Meltzer-Brody, S., & Stuebe, A. (2014). The long-term psychiatric and medical prognosis of perinatal mental illness. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 28(1), 49-60

77. Biliszta, J. L. (2008). Single motherhood versus poor partner relationship: outcomes for antenatal mental health. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 42(1), pp. 56—65
78. Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau M, et al. Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression. *Am J Psychiatry* 2000;157:924–30
79. Sacher J, Wilson AA, Houle S, et al. Elevated brain monoamine oxidase A binding in the early postpartum period. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:468–74
80. Mahon PB, Payne JL, MacKinnon DF, et al. Genome-wide linkage and follow-up association study of postpartum mood symptoms. *Am J Psychiatry* 2009;166:1229–37
81. Jones I, Craddock N. Searching for the puerperal trigger: molecular genetic studies of bipolar affective puerperal psychosis. *Psychopharmacol Bull* 2007;40:115–28
82. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* (2006) 3(11):e.442.10.1371/journal.pmed.0030442
83. Koslow SH, Ruiz P, Nemeroff CB. *A Concise Guide to Understanding Suicide*. Cambridge: Cambridge University Press; (2014)
84. P. Harrison, P. Cowen, T. Burns, M. Fazel, Oxford Ψυχιατρική Βασικές Αρχές
85. Γ.Ν Παπαδημητρίου, Ι.Α Λιάππας, Ε. Λύκουρας, Σύγχρονη Ψυχιατρική, Εκδόσεις Βήτα, 2013:458-466
86. Wallace ME, Hoyert D, Williams C, Mendola P. Pregnancy-associated homicide and suicide in 37 US states with enhanced pregnancy surveillance. *Am J Obstet Gynecol*, 2016;215(3):364 e361–364 e310
87. Grigoriadis S, Wilton AS, Kurdyak PA, et al. Perinatal suicide in Ontario, Canada: a 15-year population-based study. *CMAJ* . 2017;189(34):E1085–E1092
88. Esscher A, Essen B, Innala E, et al. Suicides during pregnancy and 1 year postpartum in Sweden, 1980–2007. *Br J Psychiatry* . 2016;208(5):462–469
89. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, et al. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–2008. *The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom*. *BJOG* . 2011;118
90. Rodriguez-Cabezas Lisette and Clark Crystal, Psychiatric emergencies in pregnancy and postpartum, *Clin Obstet Gynecol*. 2018 Sep; 61(3): 615–627
91. Oquendo MA, Halberstam B, Mann JJ. Risk factors for suicidal behavior: utility and limitations of research instruments. In: First MB, editor. *Standardized Evaluation in Clinical Practice* (2003). p. 103–30

- 92.** Borges G, Nock MK, Haro Abad JM, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, et al. Twelve month prevalence of and risk factors for suicide attempts in the WHO World Mental Health Surveys. *J Clin Psychiatry* (2010) 71(12):1617.10.4088/JCP.08m04967blu
- 93.** Khalifeh H, Hunt IM, Appleby L, Howard LM. Suicide in perinatal and non-perinatal women in contact with psychiatric services: 15 year findings from a UK national inquiry. *Lancet Psychiatry* . 2016;3(3):233–242
- 94.** Palladino CL, Singh V, Campbell J, Flynn H, Gold KJ. Homicide and suicide during the perinatal period: findings from the National Violent Death Reporting System. *Obstet Gynecol* . 2011;118(5):1056–1063
- 95.** Sit D, Luther J, Buysse D, et al. Suicidal ideation in depressed postpartum women: Associations with childhood trauma, sleep disturbance and anxiety. *J Psychiatr Res* . 2015;66–67: 95–104
- 96.** Alhusen JL, Frohman N, Purcell G. Intimate partner violence and suicidal ideation in pregnant women. *Arch Womens Ment Health* . 2015;18(4):573–578
- 97.** Gavin AR, Tabb KM, Melville JL, Guo Y, Katon W. Prevalence and correlates of suicidal ideation during pregnancy. *Arch Womens Ment Health* . 2011;14(3):239–246
- 98.** Lindahl V, Pearson JL, Colpe L. Prevalence of suicidality during pregnancy and the postpartum. *Archives of women's mental health* . 2005;8(2):77–87
- 99.** Healey C, Morriss R, Henshaw C, Wadoo O, Sajjad A, Scholefield H, et al. Self-harm in postpartum depression and referrals to a perinatal mental health team: an audit study. *Arch Womens Ment Health* (2013) 16(3):237–45
- 100.** Newport DJ, Levey LC, Pennell PB, Ragan K, Stowe ZN. Suicidal ideation in pregnancy: assessment and clinical implications. *Arch Womens Ment Health* (2007) 10(5):181–7.10.1007/s00737-007-0192-x
- 101.** Copersino ML, Jones H, Tuten M, Svikis D. Suicidal ideation among drug-dependent treatment-seeking inner-city pregnant women. *J Maint Addict* (2008) 3(2–4):53–64.10.1300/J126v03n02_07n
- 102.** Thornton C, Schmied V, Dennis CL, Barnett B, Dahlen HG. Maternal deaths in NSW (2000-2006) from nonmedical causes (suicide and trauma) in the first year following birth. *Biomed Res Int* (2013) 2013:623743.10.1155/2013/623743
- 103.** Fuhr DC, Calvert C, Ronsmans C, Chandra PS, Sikander S, De Silva MJ, et al. Contribution of suicide and injuries to pregnancy-related mortality in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* (2014) 1(3):213–25.10.1016/S2215-0366(14)70282-2

- 104.** Turkcapar AF, Kadioğlu N, Aslan E, Tunc S, Zayıfoğlu M, Mollamahmutoğlu L. Sociodemographic and clinical features of postpartum depression among Turkish women: a prospective study. *BMC Pregnancy Childbirth* (2015) 3(15):108.10.1186/s12884-015-0532-1
- 105.** Faruk Uguz, Laura Orsolini, Perinatal Psychofarmacology, Available at: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-92919-4>
- 106.** National Collaborating Centre for Mental Health, Antenatal and Postnatal Mental Health, The NICE Guideline on Clinical Management and Service Guidance, published 2007 by British Psychological Society
- 107.** Laura E. Berk, Development through the lifespan - Αναπτυξιακή Ψυχολογία: Η προσέγγιση της δια βίου ανάπτυξης, Κατερίνα Μανιαδάκη, Ed.: Κριτική, 2019.
- 108.** Thomas W. Sadler, Βασική Ιατρική Εμβρυολογία, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, 2006
- 109.** Κουτσελίνης Αντώνιος Σ., Τοξικολογία, Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου, 2004
- 110.** David M. Taylor, Thomas R. E. Barnes, Allan H. Young, The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry 13th Edition, Hoboken, NJ : Wiley, 2019, ISBN 9781119442561
- 111.** Gideon Koren & Asher Ornoy (2018) The role of the placenta in drug transport and fetal drug exposure, *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 11:4, 373-385
- 112.** Άννα Δελτσίδου, Κατερίνα Λυκερίδου και Σταύρος Πλέσσας, Μεταφορά Φαρμάκων δια μέσου του Πλακούντα, *Επιθεώρηση Κλινικής Φαρμακολογίας και Φαρμακοκινητικής* 18: 173-180 (2000)
- 113.** Ravindu Gunatilake and Avinash S. Patil. (2021, February) Merck Manual Consumer Version. [Online]. <https://www.merckmanuals.com/en-ca/home/women-s-health-issues/druguse-during-pregnancy/drug-use-during-pregnancy>
- 114.** Ross, L. E., Evans, S. G., Sellers, E. M., & Romach, M. K. (2003). Measurement issues in postpartum depression part 1: anxiety as a feature of postpartum depression. *Archives of Women's Mental Health*, 6(1), 51-57
- 115.** FDA/CDER SBIA Chronicles. Drugs in Pregnancy and Lactation: Improved Benefit-Risk Information. Available at : <https://www.fda.gov/files/drugs/published/%22Drugs-in-Pregnancy-and-Lactation--Improved-Benefit-Risk-Information%22-January-22--2015-Issue.pdf>
- 116.** Benjamin J. Sadock, Virginia A. Sadock, Pedro Ruiz, Synopsis of Psychiatry, Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry, Eleventh Edition, 2015 Wolters Kluwer

- 117.** «Intellectual disability: MedlinePlus Medical Encyclopedia». Available at: *medlineplus.gov*
- 118.** Κακούρος Ε., Μανιαδάκη Κ., «Ψυχοπαθολογία παιδιών και εφήβων. Αναπτυξιακή Προσέγγιση.», Τυπωθήτω, Δαρδάνος Γ. Αθήνα 2003
- 119.** Natasha Marrus, Lacey Hall, Intellectual Disability and Language Disorder, *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2017 July ; 26(3): 539–554, doi:10.1016/j.chc.2017.03.001
- 120.** Loretta Thomaidis, Nikoletta Mavroei, Clive Richardson, Antigoni Choleva, George Damianos, Konstantinos Boliias and Maria Tsolia, Autism Spectrum Disorders in Greece: Nationwide Prevalence in 10–11 Year-Old Children and Regional Disparities, *J. Clin. Med.* 2020, 9(7), 2163
- 121.** Pierce, K., Gazestani, V.H., Bacon, E., Barnes, C.C., Cha, D., Nalabolu, S., Lopez, L., Moore, A., Pence-Stophaeros, S., Courchesne, E., Evaluation of the Diagnostic Stability of the Early Autism Spectrum Disorder Phenotype in the General Population Starting at 12 Months. *JAMA Pediatr.* 2019, 173, 578–587
- 122.** Kristian E. Sanchack, Craig A. Thomas, Autism Spectrum Disorder: Primary Care Principles, *Am Fam Physician.* 2016 Dec 15;94(12):972-979
- 123.** Brahm N, Stewart D. Autism spectrum disorders and sleep disturbances in a pediatric patient. *Mental Health Clinician.* 2014;4(2):47-51
- 124.** Christensen DL, Baio J, Braun KV, et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 sites, United States, 2012. *MMWR Surveill Summ.* 2016;65(3):1-23
- 125.** Renate Drechsler, Silvia Brem, Daniel Brandeis, Edna Grünblatt, Gregor Berger, Susanne Walitza, ADHD: Current Concepts and Treatments in Children and Adolescents, *Neuropediatrics* 2020;51:315–335
- 126.** Mark L. Wolraich, Joseph F. Hagan Jr et al, Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents, *Pediatrics.* 2019 October ; 144(4)
- 127.** Meinzer MC, Pettit JW, Viswesvaran C. The co-occurrence of attention-deficit/hyperactivity disorder and unipolar depression in children and adolescents: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 2014;34(08):595–607
- 128.** Brikell I, Ghirardi L, D’Onofrio BM, et al. Familial liability to epilepsy and attention-deficit/hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. *Biol Psychiatry* 2018;83(02):173–180

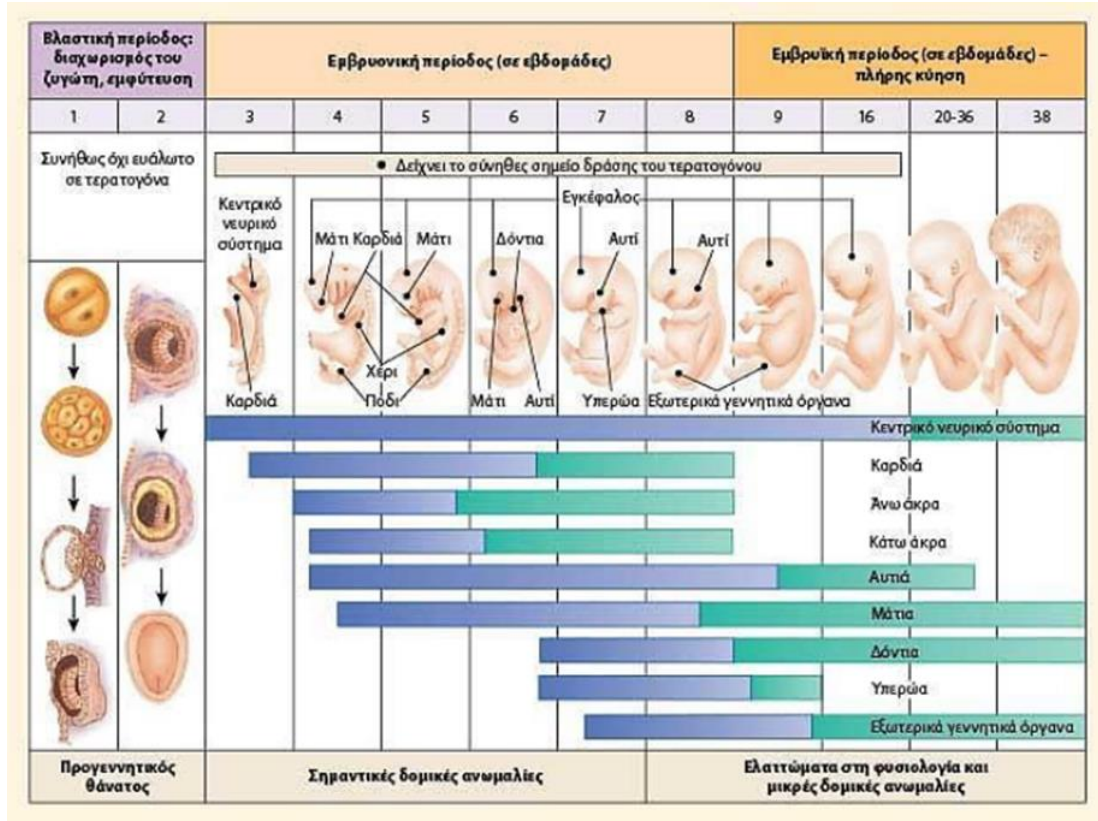
- 129.** Jane J. Yu, Cindy H.P. Sit, Angus F. Burnett, Motor Skill Interventions in Children with Developmental Coordination Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2018 Oct;99(10):2076-2099
- 130.** Higgins, J.P.T. Measuring Inconsistency in Meta-Analyses. *BMJ* **2003**, 327, 557–560, doi:10.1136/bmj.327.7414.557
- 131.** Egger, M.; Smith, G.D.; Schneider, M.; Minder, C. Bias in Meta-Analysis Detected by a Simple, Graphical Test. *BMJ* **1997**, 315, 629–634, doi:10.1136/bmj.315.7109.629
- 132.** Wallace, B.C.; Schmid, C.H.; Lau, J.; Trikalinos, T.A. Meta-Analyst: Software for Meta-Analysis of Binary, Continuous and Diagnostic Data. *BMC Med Res Methodol* **2009**, 9, 80, doi:10.1186/1471-2288-9-80
- 133.** Straub L., Hernández-Díaz S. et al., Association of Antipsychotic Drug Exposure in Pregnancy with risk of Neurodevelopmental Disorders, *JAMA Intern Med* 2022 May 1;182(5):522-533
- 134.** Schrijver L., Robakis K. T. et al., Neurodevelopment in school-aged children after intrauterine exposure to antipsychotics, *Acta Psychiatr Scand* 2023 Jan;147(1):43-53
- 135.** Ta-Chuan Y., Ya-Mei B. et al., Bipolar women's antepartum psychotropic exposure and offspring risk of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder, *Journal of Affective Disorders* 295 (2021) 1407-1414
- 136.** Wang Z., Chan, A.Y.L. et al., (2021). Association between Prenatal Exposure to Antipsychotics and Attention-Deficit/Hyperactivity disorder, Preterm Birth, and Small for Gestational Age. *Jama Internal Medicine*, 181(10), 1332-1340.
- 137.** Halfadanarson O., Cohen J.M. et al., Antipsychotic use in pregnancy and risk of attention/deficit-hyperactivity disorder and autism spectrum disorder: a Nordic cohort study, *Evid Based Ment Health* 2022;25:54-62
- 138.** Janecka M., Kodesh A. et al., Association of Autism Spectrum Disorder with Prenatal exposure to Medication Affecting Neurotransmitter Systems, *JAMA Psychiatry*. 2018 December 01;75(12):1217-1224
- 139.** Wibroe M.A., Mathiasen R. et al., Risk of impaired cognition after prenatal exposure to psychotropic drugs, *Acta Psychiatr Scand* 2017; 1-11
- 140.** Delarue-Hurault C., Damase-Michel C. et al., Psychomotor developmental effects of prenatal exposure to psychotropic drugs: a study in EFEMERIS database, *Fundam Clin Pharmacol*, 2016 Oct;30(5):476-82

- 141.** Petersen I., Sammon C.J. et al., Risks associated with antipsychotic treatment in pregnancy: Comparative cohort studies based on electronic health records, *Schizophr. Res.* (2016)
- 142.** Johnson K.C., Jamie L. et al., Prenatal antipsychotic exposure and Neuromotor performance during infancy, *Arch Gen Psychiatry.* 2012;69(8):787-794
- 143.** Wichman C.L., Atypical Antipsychotic use in pregnancy: a retrospective review, *Arch Womens Ment Health* (2009) 12:53-57
- 144.** Stika L., Elisova K. et al., Effects of drug administration in pregnancy on children's school behavior, *Pharm Weekbl Sci.*,1990 Dec 14;12(6):252-5
- 145.** Slone D., Siskind V. et al., Antenatal exposure to the phenothiazines in relation to congenital malformations, perinatal mortality rate, birth weight, and intelligence quotient score, *Am J Obstet Gynecol.* 1977 Jul 1;128(5):486-8
- 146.** Gerald G. Briggs, Roger K. Freeman, Craig V. Towers, and Alicia B. Forinash, *Drugs in Pregnancy and Lactation.* Philadelphia, U.S: Lippincott Williams and Wilkins, 2017

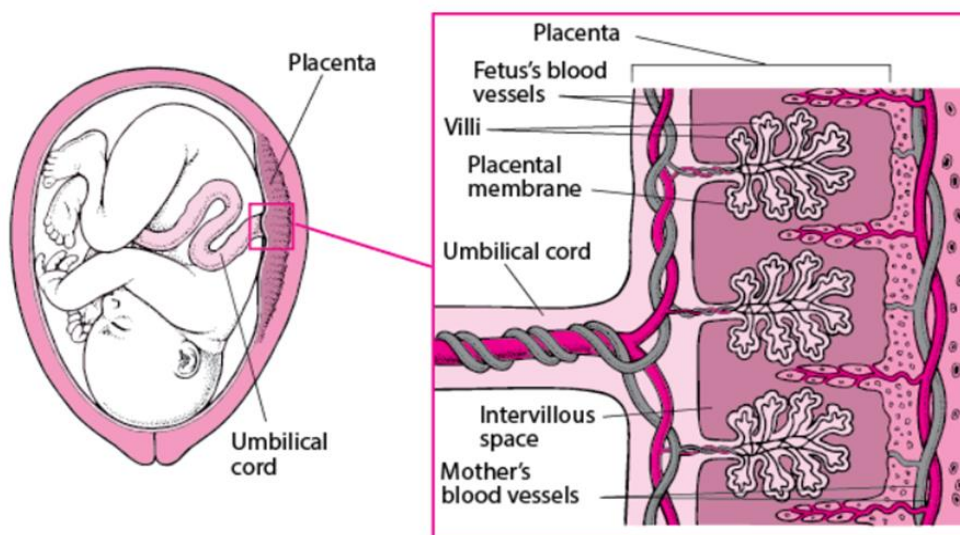
Πίνακες και Εικόνες

- Εικόνες

Εικόνα 1: Στάδια κύησης ανά εβδομάδες και κίνδυνος τερατογένεσης [107]



Εικόνα 2: Απεικόνιση της Μητροπλακουντιακής κυκλοφορίας [113]



- Πίνακες

Πίνακας 1: Στάδια κύησης ανά εβδομάδα και Χαρακτηριστικά γνωρίσματα

<i>Εβδομάδα κύησης</i>	<i>Χαρακτηριστικά Γνωρίσματα</i>
1 ^η	Πολλαπλασιασμός ζυγωτού
2 ^η	Εμφύτευση ζυγωτού στη μήτρα, σχηματισμός αμνίου χορίου, λεκιθικού σάκου, πλακούντα και ομφάλιου λώρου
3 ^η -4 ^η	Ανάπτυξη εγκεφάλου, σπονδυλικής στήλης, καρδιάς, μυών, πλευρών και πεπτικού συστήματος
5 ^η -8 ^η	Εμφάνιση προσώπου, χεριών, ποδιών και έναρξη παραγωγής και μετανάστευσης των νευρώνων στον εγκέφαλο. Το έμβρυο κινείται.
9 ^η -12 ^η	Οργάνωση και σύνδεση νευρικού συστήματος, οργάνων και μυών, σχηματισμών βιολογικών γεννητικών οργάνων.
13 ^η -24 ^η	Αύξηση του μεγέθους του εμβρύου
25 ^η -38 ^η	Αύξηση του μεγέθους του εμβρύου και ανάπτυξη των πνευμόνων και ταχέως του εγκεφάλου.

Πίνακας 2: Κατάταξη των αντιψυχωτικών φαρμάκων σύμφωνα με την διαπερατότητα του πλακούντα [146].

Φαρμακευτική ουσία	Κατηγορία FDA	Διαπερατότητα Πλακούντα
Αλοπεριδόλη	C	☑
Αριπιπραζόλη	C	M.W < 600 g/mol
Ένυδρος Χλωράλη	C	☑
Ζιπρασιδόνη	C	<u>Περιορισμένη</u> Υψηλό ποσοστό δέ- σμευσης στις πρωτεΐ- νες
Κλοζαπίνη	B	<u>Περιορισμένη</u> Υψηλό ποσοστό δέ- σμευσης στις πρωτεΐ- νες
Κουετιαπίνη	C	<u>Περιορισμένη</u> M.W > 600 g/mol

Φαρμακευτική ουσία	Κατηγορία FDA	Διαπερατότητα Πλακούντα
		Υψηλό ποσοστό δέσμευσης στις πρωτεΐνες
Ολανζαπίνη	C	☑
Ρισπεριδόνη	C	☑
Φλουφαιναζίνη	C	☑
Χλωροπρομαζίνη	C	☑

Πίνακας 3: Τομείς της φυσιολογικής ανάπτυξης και οριακές ηλικίες

Αδρή κινητικότητα	Όραση και λεπτή κινητικότητα	Ακοή, λόγος και ομιλία	Κοινωνική, συναισθηματική ανάπτυξη και συμπεριφορά
<p><u>Νεογέννητο:</u> άκρα σε κάμψη, συμμετρική στάση του σώματος, σημαντική υστέρηση κεφαλής όταν τραβάμε το νεογνό προς τα πάνω</p> <p><u>6-8 εβδομάδων:</u> Σηκώνει το κεφάλι του έως 45 μοίρες στην πρηνή θέση</p> <p><u>6-8 μηνών:</u> Κάθεται χωρίς υποστήριξη. Στους 6 μήνες με καμπυλωτή πλάτη και στους 8 μήνες με ίσια πλάτη</p> <p><u>8-9 μηνών:</u> Μπουσουλάει</p> <p><u>10 μηνών:</u> Περπατά στηριζόμενο στα έπιπλα</p> <p><u>12 μηνών:</u> Περπατά ασταθώς, ευρεία βάση στήριξης, τα χέρια σε απόσταση</p>	<p><u>6 εβδομάδων:</u> Ακολουθεί κινούμενο αντικείμενο ή πρόσωπο στρέφοντας το κεφάλι</p> <p><u>4 μηνών:</u> Απλώνει τα χέρια του για να πιάσει παιχνίδια. Στους 3 μήνες έχουμε σταθεροποίηση του βλέμματος και παρακολούθηση</p> <p><u>4-6 μηνών:</u> Παλαμιαία σύλληψη</p> <p><u>7 μηνών:</u> Μεταφέρει παιχνίδια από το ένα χέρι στο άλλο</p> <p><u>10 μηνών:</u> Ωριμο κράτημα λαβίδας</p> <p><u>16-18 μηνών:</u> Κάνει μολυβιές</p>	<p><u>Νεογέννητο:</u> Τρομάζει στους δυνατούς ήχους</p> <p><u>3-4 μηνών:</u> Κάνει ήχους μόνος του ή όταν του μιλάνε, βγάζει φθόγγους και γελάει</p> <p><u>7 μηνών:</u> Γυρίζει σε απαλούς ήχους εκτός πεδίου όρασης, μαμπαλιίζει με πολλές συλλαβές</p> <p><u>7-10 μηνών:</u> Στους 7 μήνες, οι ήχοι χρησιμοποιούνται αδιάκριτα. Στους 10 μήνες, οι ήχοι χρησιμοποιούνται συγκεκριμένα όταν απευθύνονται στους γονείς και λέει μονοσύλλαβες λέξεις με σύμφωνα</p> <p><u>12 μηνών:</u></p>	<p><u>6 εβδομάδων:</u> Χαμογελάει ως απάντηση σε ερεθίσματα</p> <p><u>6-8 μηνών:</u> Βάζει φαγητό στο στόμα και 7 μηνών φοβάται τους ξένους</p> <p><u>10-12 μηνών:</u> Χαιρετάει και παίζει κουκου/τα, φόβος των ξένων</p> <p><u>12 μηνών:</u> Πίνει από την κούπα με τα δυο χέρια</p> <p><u>18 μηνών:</u> Κρατάει κουτάλι και βάζει σωστά το φαγητό στο στόμα</p> <p><u>24 μηνών:</u> Συμβολικό παιχνίδι</p> <p><u>2 ετών:</u> Μένει στεγνό την ημέρα και</p>

Αδρή κινητικότητα	Όραση και λεπτή κινητικότητα	Ακοή, λόγος και ομιλία	Κοινωνική, συναισθηματική ανάπτυξη και συμπεριφορά
<p><u>15 μηνών:</u> Περπατά σταθερά</p>	<p><u>14 μηνών-4 ετών:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 18 μηνών: πύργος με 3 κύβους • 2 ετών: πύργος με 6 κύβους • 2,5 ετών: πύργος με 8 κύβους ή τρενάκι με 4 τουβλάκια • 3 ετών: γέφυρα • 4 ετών: σκαλιά <p><u>2-5 ετών:</u> Μπορεί να τα ζωγραφίσει χωρίς να τα δει και να τα αντιγράψει 6 μήνες νωρίτερα :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Γραμμή 2 ετών • Κύκλος 3 ετών • Σταυρός 3,5 ετών • Τετράγωνο 4 ετών • Τρίγωνο 5 ετών 	<p>2-3 λέξεις πέρα από «μαμά» ή «παπαμά»</p> <p><u>18 μηνών:</u> 6-10 λέξεις με νόημα και δείχνει σημεία του σώματος</p> <p><u>20-24 μηνών:</u> Χρησιμοποιεί 2 ή περισσότερες λέξεις για να κάνει απλές προτάσεις</p> <p><u>2,5-3 ετών:</u> Μιλάει συνεχώς με προτάσεις 3-4 λέξεων</p>	<p>βγάζει μερικά ρούχα, συμβολικό παιχνίδι</p> <p><u>2,5-3 ετών:</u> Παράλληλο και διαδραστικό παιχνίδι</p>

Πίνακας 4: Στάδια φυσιολογικής ανάπτυξης του λόγου και της γλώσσας

<p><u>1 χρόνου:</u> Αναγνωρίζει το δικό του όνομα, Ακολουθεί απλές οδηγίες που συνοδεύονται από χειρονομίες, Λέει μία ή δύο λέξεις, Αναμειγνύει λέξεις και ήχους και Χρησιμοποιεί επικοινωνιακές χειρονομίες</p>	<p><u>2 χρόνων:</u> Χρησιμοποιεί έως και 300 λέξεις, Ονομάζει τα πιο κοινά αντικείμενα, Χρησιμοποιεί φράσεις δύο λέξεων ή μεγαλύτερες, Χρησιμοποιεί μερικές προθέσεις, αντωνυμίες, καταλήξεις ρημάτων και πληθυντικό αριθμό αλλά όχι πάντα σωστά και Απολαμβάνει το παιχνίδι με παιχνίδια δράσης</p>
<p><u>3 χρόνων:</u> Χρησιμοποιεί έως και 1.000 λέξεις,</p>	<p><u>4 χρόνων:</u> Χρησιμοποιεί έως και 1.600 λέξεις, Αφηγείται ιστορίες και γεγονότα από το πρόσφατο παρελθόν,</p>

<p>Δημιουργεί προτάσεις τριών έως τεσσάρων λέξεων, συνήθως με θέμα και ρήμα αλλά απλή δομή, Ακολουθεί εντολές δύο βημάτων, Επαναλαμβάνει προτάσεις πέντε έως επτά σύλλαβων και Η ομιλία γίνεται συνήθως κατανοητή από τα μέλη της οικογένειας</p>	<p>Κατανοεί τις περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με το άμεσο περιβάλλον, Χρησιμοποιεί συνδέσμους και Η ομιλία συνήθως γίνεται κατανοητή από ξένους</p>
<p>5 χρονών Χρησιμοποιεί έως και 2.300 λέξεις, Συζητά τα συναισθήματά του, Κατανοεί τις περισσότερες προθέσεις που αναφέρονται στο διάστημα και την ώρα, Ακολουθεί τις εντολές του «ree-step» και Γράφει το δικό του όνομα</p>	<p>6 χρόνια: Ορίζει λέξεις κατά συνάρτηση και χαρακτηριστικά, Χρησιμοποιεί σύνθετες προτάσεις, Χρησιμοποιεί όλα τα μέρη του λόγου και Κατανοεί συσχετισμούς γραμμάτων-ήχων στην ανάγνωση</p>
	<p>8 χρονών: Διαβάζει απλά βιβλία για ευχαρίστηση, Απολαμβάνει αστεία, Εκφράζει εύκολα ιδέες και προβλήματα, Κατανοεί έμμεσα αιτήματα και Παράγει όλους τους ήχους της ομιλίας</p>

Πίνακας 6: Επισκόπηση των μελετών της ανασκόπησης

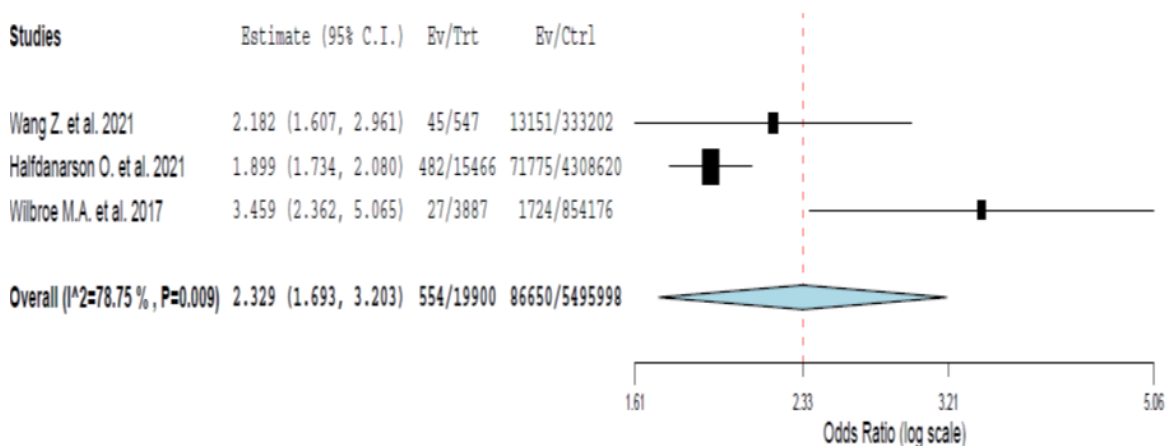
Συγγραφείς	Χώρα	Είδος μελέτης	Χρόνος συλλογής δεδομένων	Πληθυσμός παιδιών	Πληθυσμός παιδιών που εκτέθηκαν	Αγωγή έκθεσης	Αξιολόγηση
Loreen S. et al. [133] (2022)	ΗΠΑ	Cohort study	2000-2015	3.352.063	10.772	Τυπικά και άτυπα αντιψυχωτικά (ολανζαπίνη, αριπιπραζόλη, κουετιαπίνη, ρισπεριδόνη και αριπιπραζόλη)	Αυτισμός, ΔΕΠ-Υ, Νοητική υστέρηση, Μαθησιακές δυσκολίες, Διαταραχές λόγου, Διαταραχές της διάθεσης
Schrijver L. et al. [134] (2022)	Ολλανδία	Cohort study	Δεν αναφέρεται	91	17	Τυπικά και άτυπα αντιψυχωτικά	Νοητική υστέρηση, Μαθησιακές δυσκολίες, Ψυχική ανάπτυξη
Ta-Chuan Y. et al. [135] (2021)	Κίνα	Case control study	2002-2011	11.338	188	Άτυπα αντιψυχωτικά Αντικαταθλιπτικά και Σταθεροποιητές	Αυτισμός και ΔΕΠ-Υ

Συγγραφείς	Χώρα	Είδος μελέτης	Χρόνος συλλογής δεδομένων	Πληθυσμός παιδιών	Πληθυσμός παιδιών που εκτέθηκαν	Αγωγή έκθεσης	Αξιολόγηση
						συναισθήματος	
Wang Z. et al. [136] (2021)	Κίνα	Cohort study	Ιανουάριος 2001-2015	74.500	1.253	Τυπικά και άτυπα αντιψυχωτικά	Αυτισμός και ΔΕΠ-Υ
Halfdanarson O. et al. [137] (2021)	Σκανδιναβικές χώρες	Cohort study	Δανία (1997-2017), Φιλανδία (1996-2016), Ισλανδία (2004-2017), Νορβηγία (2004-2017), Σουηδία (2006-2016)	4.324.086	15.466	Τυπικά και άτυπα αντιψυχωτικά	Αυτισμός και ΔΕΠ-Υ
Janecka M. et al. [138] (2018)	Ισραήλ	Case control, cohort study	Ιανουάριος 1997-Δεκέμβριος 2007	96.270	4.105	Φάρμακα που επιδρούν στο Κεντρικό Νευρικό σύστημα (D2 υποδοχής ντοπαμίνης, 5HT2 κ.ά.)	Αυτισμός
Wibroe M.A. et al. [139] (2017)	Δανία	Cohort study	1995-2008	868.159	3887	Αντιψυχωτικά, αγχολυτικά, υπνωτικά	Γνωστική και Ψυχική ανάπτυξη
Huraull-Delaru C. et al. [140] (2016)	Γαλλία	Cohort study	Ιούλιος 2004-Δεκέμβριος 2009	32.796	70	Αντιψυχωτικά, αγχολυτικά, αντιεπιληπτικά και αντικαταθλιπτικά	Ψυχοκινητική ανάπτυξη

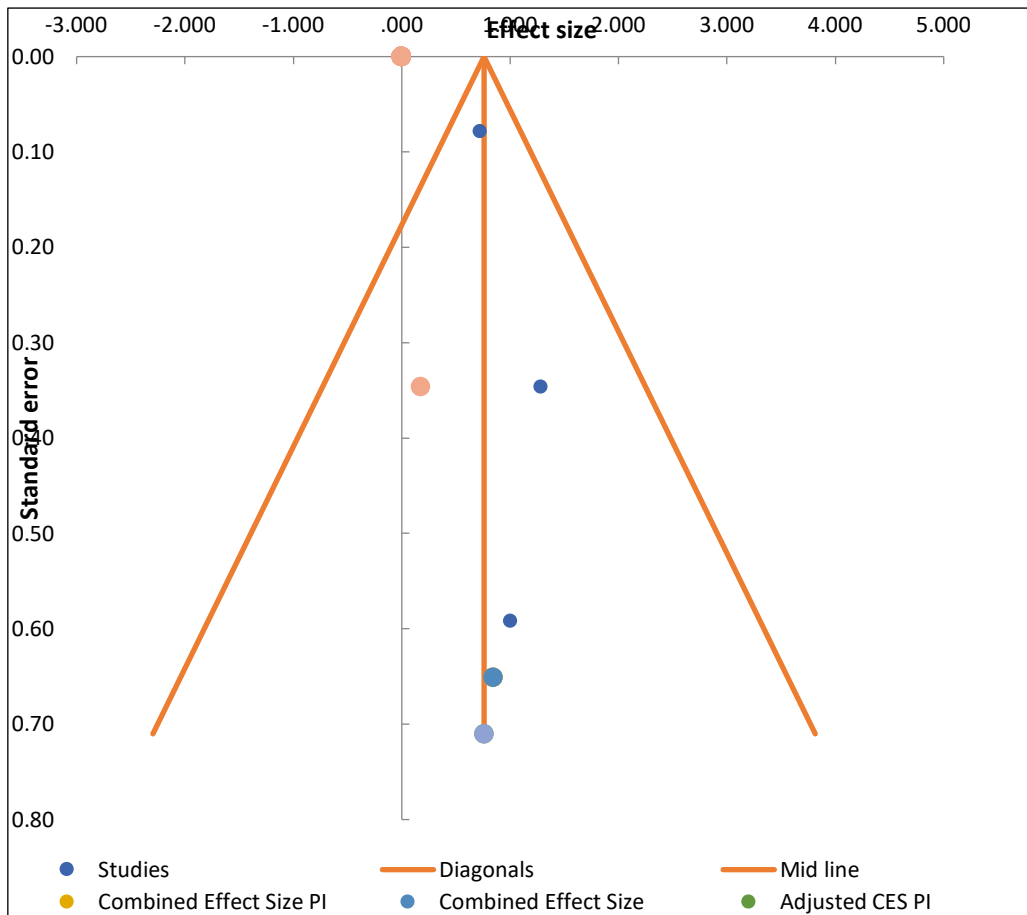
Συγγραφείς	Χώρα	Είδος μελέτης	Χρόνος συλλογής δεδομένων	Πληθυσμός παιδιών	Πληθυσμός παιδιών που εκτέθηκαν	Αγωγή έκθεσης	Αξιολόγηση
Peterse n I. et al. [141] (2016)	Αγγλία	Comparative cohorts studies	Ιανουάριος 1995- Δεκέμβριος 2012	212.575	595	Τυπικά και άτυπα αντιψυχωτικά	Μυϊκός τόνος, τρόμος
Ping S. et al. [26] (2015)	Κίνα	Post-Hoc analysis	Οκτώβριος 2007- Δεκέμβριος 2010	63	63	Άτυπα αντιψυχωτικά (κλοζαπίνη, ρισπεριδόνη, ολανζαπίνη, κουετιαπίνη)	Γνωστική, γλωσσική, κινητική, κοινωνικο-συναισθηματικής ανάπτυξη και προσαρμοστικότητα
Peng M. et al. [25] (2013)	Κίνα	Case controlled, prospective study	Οκτώβριος 2007- Δεκέμβριος 2010	152	76	Άτυπα αντιψυχωτικά (κλοζαπίνη, ρισπεριδόνη, ολανζαπίνη, κουετιαπίνη και σουλπιρίδη)	Γνωστική, γλωσσική, κινητική, κοινωνικο-συναισθηματικής και προσαρμοστικότητα
Johnson K. et al. [142] (2012)	ΗΠΑ	Prospective controlled study	Δεκέμβριος 1999- Ιούνιος 2008	309	22	Τυπικά (αλοπεριδόλη) και άτυπα αντιψυχωτικά (αριπιπραζόλη, ολανζαπίνη, ρισπεριδόνη, ζιπρασιδόνη)	Μυϊκός τόνος, στάση, αντανακλαστικά, κινητική ανάπτυξη και οπτική δεξιότητα
Wichman C. [143] (2009)	ΗΠΑ	Retrospective cohort study	Ιανουάριος 1993- Δεκέμβριος 2007	17	17	Άτυπα αντιψυχωτική (κλοζαπίνη, ολανζαπίνη, ρισπεριδόνη, αριπιπραζόλη, κουετιαπίνη και ζιπρασιδόνη)	Περιγραφή χαρακτηριστικών
Stika L. et al. [144] (1990)	Τσεχία	Retrospective case control study	1974-1975	145	68	Νευροληπτικά	Αξιολόγηση σχολικής επίδοσης και συμπεριφοράς

Συγγραφείς	Χώρα	Είδος μελέτης	Χρόνος συλλογής δεδομένων	Πληθυσμός παιδιών	Πληθυσμός παιδιών που εκτέθηκαν	Αγωγή έκθεσης	Αξιολόγηση
Dennis S. et al. [145] (1977)	ΗΠΑ	Cohort study	Δεν αναφέρεται	28.358	2.141	Φαινοθειαζίνη	Δείκτης νοημοσύνης

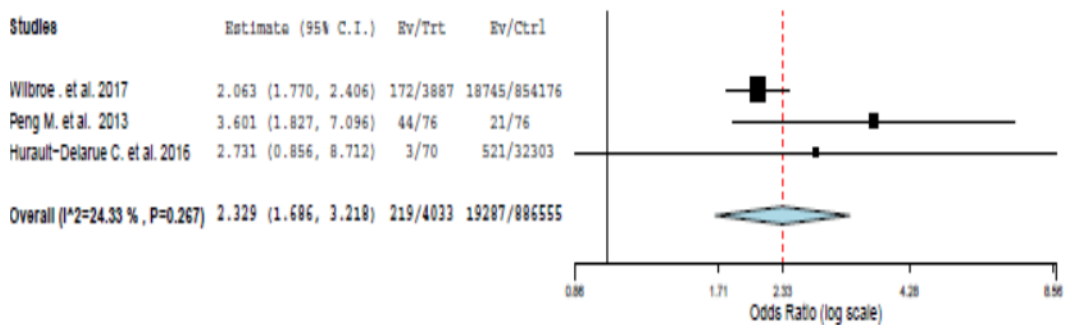
Γράφημα 1: Μετά-ανάλυση των μελετών στις οποίες τα παιδιά εκτέθηκαν σε αντιψυχωτική αγωγή και εμφάνισαν ΔΕΠ-Υ.



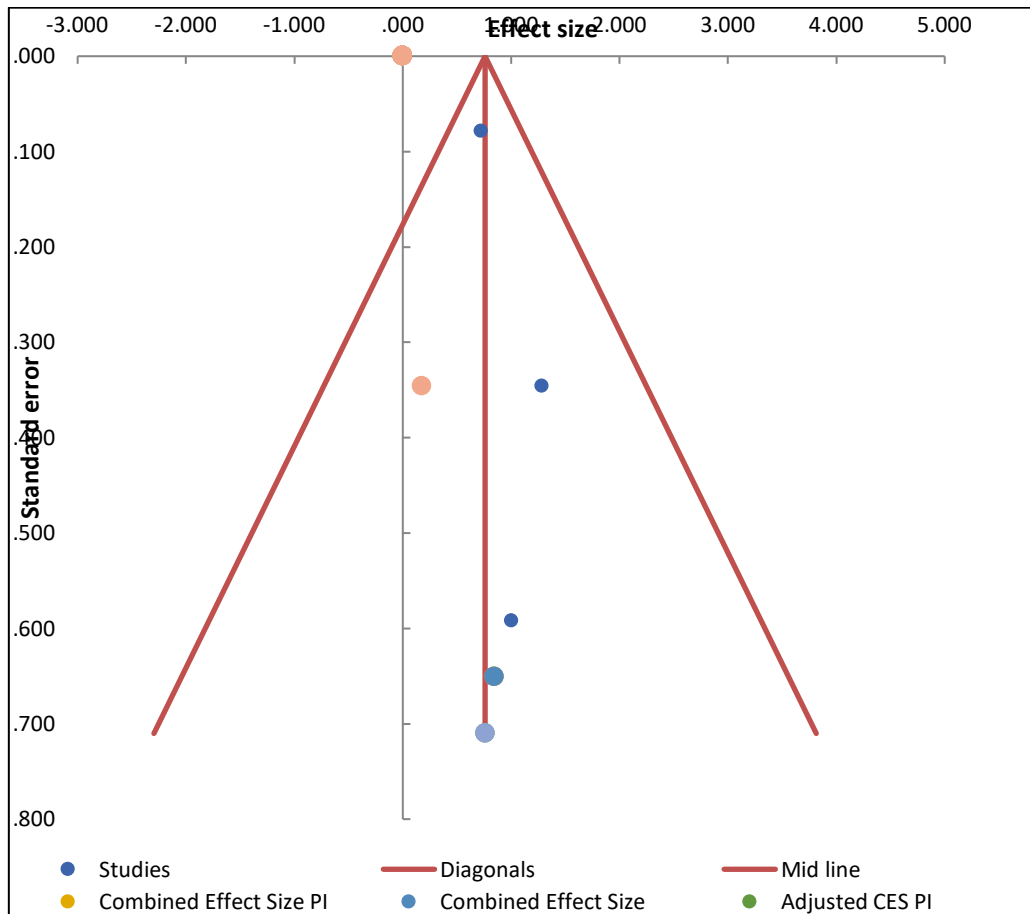
Γράφημα 2: Διάγραμμα «χωνί» για την εκτίμηση του σφάλματος δημοσίευσης στις μελέτες στις οποίες τα παιδιά εκτέθηκαν σε φάρμακα και εμφάνισαν ΔΕΠ-Υ.



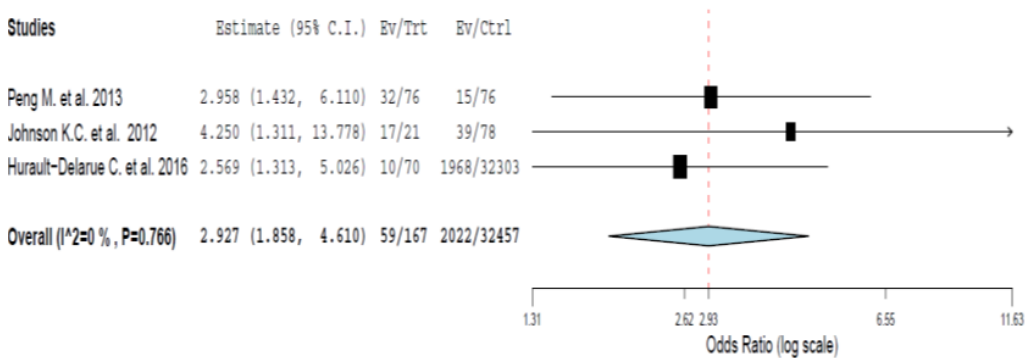
Γράφημα 3: Μετά-ανάλυση των μελετών στις οποίες τα παιδιά εκτέθηκαν σε φάρμακα και εμφάνισαν καθυστέρηση στην Κοινωνικό-συναισθηματική και Ψυχική ανάπτυξη.



Γράφημα 4: Διάγραμμα «χωνί» για την εκτίμηση του σφάλματος δημοσίευσης στις μελέτες στις οποίες τα παιδιά εκτέθηκαν σε φάρμακα και εμφάνισαν καθυστέρηση στην Κοινωνικό-συναισθηματική και Ψυχική ανάπτυξη.



Γράφημα 5: Μετά-ανάλυση των μελετών στις οποίες τα παιδιά εκτέθηκαν σε φάρμακα και εμφάνισαν καθυστέρηση στην Κινητική ανάπτυξη.



Γράφημα 6: Διάγραμμα «χωνί» για την εκτίμηση του σφάλματος δημοσίευσης στις μελέτες στις οποίες τα παιδιά εκτέθηκαν σε φάρμακα και εμφάνισαν καθυστέρηση στην Κινητική ανάπτυξη.

