

Czy prenatalne czynniki ryzyka są przyczyną zaburzeń psychicznych? Zachowaj ostrożność wobec wnioskowania przyczynowego

Anita Thapar, Michael Rutter

The British Journal of Psychiatry (2009) 195, 100–101.

Wiadomo, że wiele prenatalnych czynników ryzyka wpływa niekorzystnie na rozwój płodu. Wzrasta zainteresowanie ich wpływem na zdrowie psychiczne dzieci. Związek z prenatalnymi czynnikami ryzyka może jednak wynikać z wpływu zagrożeń postnatalnych lub czynników współdziałających, w tym również wrodzonych. Dlatego należy zachować ostrożność przy wnioskowaniu o zależności przyczynowej.

Wpływ prenatalnych czynników ryzyka na rozwój płodu

Konsekwencje zagrożeń prenatalnych dla płodu są dobrze znane. Na przykład teratogenne działanie talidomidu, wirusa różyczki i dużych stężeń alkoholu we wczesnym etapie ciąży jest bezdyskusyjne i było rozpoznawane od wielu lat, ponieważ powoduje możliwe do wykrycia wady wrodzone. Stopniowo wzrastała świadomość faktu, że ekspozycja na niekorzystne czynniki w późniejszym etapie ciąży może wiązać się z większym zakresem zagrożeń dla płodu, które nie są dostrzegane od razu, ponieważ nie powodują widocznych defektów.¹

Jednym z przykładów jest ekspozycja płodu na palenie tytoniu przez matkę. Dobrze wiadomo, że wewnątrzmaciczne narażenie na palenie tytoniu prowadzi do mniejszej masy urodzeniowej, co przeważnie uznaje się za skutek działania określonych toksyn na rozwój płodu na późnym etapie jego rozwoju. Uważa się, że inne niekorzystne czynniki prenatalne, takie jak zły stan odżywienia płodu, wpływają na rozwój płodu w odmienny sposób, przez pewien rodzaj biologicznego programowania.¹ Uważa się, że ekspozycja na wcześniej działające niekorzystne czynniki we wrażliwym okresie rozwoju prowadzi do strukturalnych, fizjologicznych i metabolicznych zmian u płodu, które nie powodują rozpoznawalnych wad, ale zwiększają podatność na wystąpienie chorób w późniejszym życiu. Przypuszcza się, że efektem tego rodzaju programowania jest zależność między małą masą urodzeniową – wskaźnikiem odżywienia pło-

du – a większą częstością chorób układu krążenia w wieku dorosłym.

Dowody związku zdrowia psychicznego w późniejszym życiu z prenatalnymi czynnikami ryzyka

Tym spostrzeżeniom towarzyszą szybko powiększająca się liczba danych z piśmiennictwa, zgodnie z którymi czynniki prenatalne powodują długotrwałe następstwa dotyczące zdrowia psychicznego w późniejszym życiu.¹ Jednym z najbardziej uderzających spostrzeżeń jest związek między paleniem tytoniu przez ciężarnię a rozwojem u ich dzieci nadpobudliwości psychoruchowej z zaburzeniem uwagi (attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD) i zachowań aspołecznych.² W licznych badaniach wykazano również związek między małą masą urodzeniową³ a wieloma różnymi zaburzeniami psychicznymi, w tym depresją, schizofrenią i ADHD, co sugeruje, że niedożywienie w życiu płodowym może wpływać na ryzyko późniejszych zaburzeń psychicznych. Innym ważnym przykładem jest prenatalna ekspozycja na stres,³ która była związana z większą częstością zaburzeń psychicznych u dzieci, szczególnie lęku, depresji i ADHD.

Za zależności między czynnikami prenatalnymi a późniejszym zdrowiem psychicznym odpowiedzialnych jest kilka mechanizmów prawdopodobnych, chociaż opartych na przypuszczeniach. Należą do nich: uszkodzenie płodu w wyniku zaburzeń czynności łożyska, narażenie na niedotlenienie, matczy-

ny kortyzol, toksyny środowiskowe, takie jak nikotyna i tlenek węgla, które przechodzą przez barierę łożyskową, oraz efekty „wczesnego programowania”. Zmiany epigenetyczne (inne niż dziedziczne zmiany genomu) mogą pośredniczyć w efektach programowania na poziomie molekularnym,¹ chociaż do tychczas tego nie udowodniono.

Towarzyszące prenatalne czynniki ryzyka niekoniecznie pozostają w związku przyczynowo-skutkowym

Dobrym sposobem badania związków przyczynowo-skutkowych są metody eksperymentalne.⁴ Randomizowane badania kontrolowane polegające na ekspozycji w środowisku prenatalnym są jednak prawie zawsze nieetyczne lub niewykonalne. Przydatne mogą być „naturalne eksperymenty”, w ramach których cała populacja była przypadkowo narażona na prenatalny czynnik ryzyka.⁴ Na przykład w badaniach dotyczących rodzin holenderskich⁵ i chińskich⁶ sugerowano większą częstość schizofrenii u dzieci narażonych wewnątrzmacicznie na niedożywienie w okresie głodu. W większości badań jednak wykorzystuje się dane umożliwiające selekcję, w ramach której ekspozycja na prenatalne czynniki ryzyka nie zachodzi losowo.

Są dwie główne przyczyny sprawiające, że niektóre z wielu obserwacji dotyczących zależności statystycznych między prenatalnymi czynnikami ryzyka (np. paleniem tytoniu przez matkę i stresem) oraz zdrowiem psychicznym mogą prawdopodobnie nie

Anita Thapar, profesor psychiatrii dzieci i młodzieży, Cardiff University; honorowy konsultant, psychiatra dzieci i młodzieży, Cwm Taf NHS CAMHS Network.

Michael Rutter, profesor psychopatologii rozwojowej, MRC Social, Genetic and Developmental Psychiatry Research Centre, Institute of Psychiatry, King's College, London. Konflikt interesów brak. Finansowanie – autorzy dziękują Wellcome Trust za ufundowanie badań, które były podstawą tego artykułu.

Adres do korespondencji: Anita Thapar, Department of Psychological Medicine and Neurology, School of Medicine, Cardiff University, Heath Park, Cardiff CF14 4XN, Wielka Brytania. e-mail: thapar@cf.ac.uk

mieć charakteru przyczynowo-skutkowego. Po pierwsze, wiele przypuszczalnych prenatalnych zagrożeń, takich jak palenie tytoniu przez matkę i stres podczas ciąży, może być związanych z postnatalnymi czynnikami ryzyka zaburzeń psychicznych u dzieci (np. problemami rodziców ze zdrowiem psychicznym, niekorzystnymi czynnikami społecznymi). Dlatego ważne jest posługiwanie się schematami badań pozwalającymi na rozróżnienie oddziaływań pre- i postnatalnych.¹ Po drugie, możliwy jest wpływ niemierzalnych czynników zakłócających, takich jak czynniki dziedziczne przekazywane przez matkę. Ponieważ wiele prenatalnych czynników ryzyka wynika z dziedzicznych zachowań matki (np. palenia tytoniu) oraz dlatego, że matki przekazują geny swoim dzieciom, możliwe, że obserwowane zależności wynikają z posiadania przez matkę i dziecko wspólnych genów, a nie z wpływu prawdziwych prenatalnych czynników ryzyka. Konieczna jest zatem ocena znaczenia prenatalnych zagrożeń, niezależnie od związku między genomem matki i dziecka, za pomocą schematów badań uwzględniających identyfikowanie genów.⁷

Tradycyjnie schematy badań epidemiologicznych uwzględniały te dwie możliwości, dzięki uwzględnianiu mierzalnych czynników zakłócających, takich jak grupa społeczna lub objawy psychopatologiczne rodzica. Taki rodzaj analizy statystycznej jest oczywiście odpowiedni. Wielu badaczy jednak zwracało uwagę,⁷ że jest również problematyczny, ponieważ opiera się na adekwatnym pomiarze zmiennych zakłócających, nie uwzględnia natomiast nierozpoznanych, niemierzalnych, „resztkowych” czynników zakłócających, niemierzających się w ramach dostępnych parametrów.⁷

Czy ma to znaczenie w kontekście zależności między prenatalnymi czynnikami ryzyka a psychopatologią? Autorzy są przekonani, że tak. Po pierwsze, biorąc pod uwagę rozróżnienie efektów pre- i postnatalnych, dobrym przykładem są wyniki badań na zwierzętach, zgodnie z którymi wiele skutków stresu prenatalnego i jego wpływu na zachowanie dzieci u zwierząt jest zależne od środowiska, w którym są wychowywane młode. Dzięki wzbogaceniu środowiska postnatalnego ich wpływ może ulec odwróceniu. Badania u ludzi dostarczają podobnych spostrzeżeń – stres u matki i zdrowie psychiczne wydają się wpływać na siebie. Niektóre z tych badań sugerują jednak, że prenatalne czynniki ryzyka są istotne, nawet jeżeli takie założenie nie jest ani pewne ani prawdziwe. Po drugie, problemem są resztkowe czynniki zakłócające, co wykazano w badaniach uwzględniających czynniki genetyczne. Przykładem będzie może być ekspozycja na palenie tytoniu przez matkę w okresie ciąży a rozwojem ADHD u dzieci.

Sygnaly ostrzegawcze dotyczące związku między paleniem tytoniu przez ciężarne a ADHD u dzieci

Jednym z najlepiej potwierdzonych związków w tej dziedzinie badań jest zależność między paleniem tytoniu przez matki podczas ciąży a zwiększonym ryzykiem ADHD u dzieci. W tym przypadku dowody obserwacyjne związku przyczynowo-skutkowego są, zgodnie z większością standardów, bardzo przekonujące. Liczne badania kontrolowane i kohortowe, łącznie z analizami zbiorczymi, wykazują tę zależność, nawet w przypadku uwzględnienia wpływu współzmienności takich czynników, jak postnatalne czynniki środowiskowe lub objawy zaburzeń psychicznych u rodziców.² Ponadto dostępne są dowody na zależny od dawki związek między liczbą wypalanych papierosów a nasileniem ADHD w niektórych badaniach. Wiadomo również, że palenie tytoniu w ciąży prowadzi do niższej masy urodzeniowej dziecka. Na zwiększenie ryzyka ADHD wpływać mogą również inne czynniki za pośrednictwem podobnych mechanizmów, takich jak ekspozycja na tlenek węgla czy zaburzenia funkcji łożyska.

Czy jednak ta zależność może odzwierciedlać czynniki dziedziczne, poprzez wpływ czynników genetycznych na palenie przez matkę i na ADHD? Palenie tytoniu przez kobiety w ciąży odzwierciedla również rodzinne czynniki ryzyka związane z występowaniem zaburzeń psychicznych. Z tych powodów nie można założyć, że istnieje związek przyczynowo-skutkowy między paleniem tytoniu przez ciężarne a rozwojem ADHD u ich dzieci.

Ostatnie dowody sugerują, że konieczne jest zachowanie tego rodzaju ostrożności. Są dwa rodzaje schematów badawczych pozwalających na uwzględnienie problemu wzajemnych zależności między wspólnym genomem matki i dziecka a ekspozycją na palenie tytoniu przez matkę. Badania bliźniąt⁸ oraz dzieci niespokrewnionych genetycznie z ciężarną (z ciąż powstałych w wyniku metod wspomaganego zapłodnienia) pozwalały na oddzielenie wpływu czynników prenatalnych od efektu wspólnych elementów genomu matki i dziecka.⁹ Obydwie metody badawcze sugerowały, że zależność między paleniem tytoniu przez matki podczas ciąży a mniejszą masą urodzeniową jest potwierdzonym skutkiem prenatalnym.¹ Natomiast zależność między ADHD a zachowaniami aspołecznymi⁹ może być tłumaczona wpływem czynników dziedzicznych przekazywanych dziecku przez matkę. Podobne wyniki uzyskano w badaniach nad rodzeństwem, w których jedno z rodzeństwa jest narażone na palenie tytoniu przez matkę w okresie ciąży, a drugie nie, ale dziecko nieobciążone paleniem przez matkę

również wykazuje większe zaburzenia uwagi i zachowania.¹⁰ Wyniki badań na zwierzętach były niejednoznaczne. Chociaż badania na zwierzętach jednoznacznie wykazują, że wewnątrzmaciczna ekspozycja na dym tytoniowy i nikotynę zmniejsza masę urodzeniową, dowody na ich związek z zachowaniami przypominającymi ADHD nie są jednoznaczne. Łącznie wszystkie te wyniki uzyskane w badaniach o różnej metodologii sugerują, że stwierdzenie wpływu palenia tytoniu przez matki podczas ciąży na wystąpienie ADHD u dzieci, może być nieuzasadnione lub następstwa palenia mogą być o wiele mniejsze niż się obecnie sądzi. Wyniki te rzucają światło na fakt, że wnioskowanie na temat zależności przyczynowo-skutkowych z udziałem prenatalnych czynników ryzyka wyłącznie na podstawie badań epidemiologicznych, nawet w przypadku uwzględnienia potencjalnych czynników zakłócających, może być wątpliwe.

Implikacje dla lekarza

Autorzy zwracają uwagę, że wbrew panującemu powszechnie przekonaniu, iż prenatalne czynniki ryzyka mają znaczenia dla rozwoju zaburzeń psychicznych, niebezpieczne jest założenie, że uwzględnienie znanych czynników zakłócających konieczne umożliwi wnioskowanie na temat związków przyczynowo-skutkowych. Aktualnie większość dowodów dotyczących zależności między prenatalnymi czynnikami ryzyka a zdrowiem psychicznym pochodzi z badań epidemiologicznych/obserwacyjnych. Autorzy podkreślają potrzebę wykorzystywania różnych schematów badań w celu wykluczenia przypadkowych zależności oraz zbadania zgodności hipotez dotyczących tych zależności. Zmniejszenie ryzyka określonego zdarzenia okaże się skuteczne tylko pod warunkiem, że istnieje rzeczywisty związek przyczynowo-skutkowy z czynnikiem prenatalnym. Dlatego konieczne jest przeprowadzenie takich badań. Jeżeli na rozwój określonego zaburzenia psychicznego wpływają raczej czynniki działające w okresie postnatalnym, a nie prenatalnym, ma to określone konsekwencje dotyczące zasad i praktyki postępowania – kiedy interweniować i co powinno być celem interwencji. Jeżeli przyjęte założenia są błędne z powodu wpływu wrodzonych czynników zakłócających, wówczas rodziny, lekarze i badacze powinni zachować ostrożność przy interpretowaniu przypadkowych zależności.

From the British Journal of Psychiatry (2009) 196, 100-101. Translated and reprinted with permission of the Royal College of Psychiatrists. Copyright © 2010 The Royal College of Psychiatrists. All rights reserved.

Piśmiennictwo

- Swanson JD, Wadhwa PM. Developmental origins of child mental health disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 2008; 10: 1009-19.
- Huizink AC, Mulder EJ. Maternal smoking, drinking or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human offspring. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30:24-41.
- Rice F, Jones I, Thapar A. The impact of gestational stress and prenatal growth on emotional problems in offspring: a review. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115:171-83.
- Rutter M. Epidemiological methods to tackle causal questions. *Int J Epidemiology* 2009;38:3-6.
- Susser ES, Lin SP. Schizophrenia after prenatal exposure to the Dutch Hunger Winter of 1944-1945. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:983-8.
- St Clair D, Xu M, Wang P, Yu Y, Fang Y, Zhang F, et al. Rates of adult schizophrenia following prenatal exposure to the Chinese famine of 1959-1961. *JAMA* 2005;294:557-62.
- Academy of Medical Sciences Working Group. Identifying the Environmental Causes of Disease: How Should We Decide What to Believe and When to Take Action? *Academy of Medical sciences*, 2007.
- Knopik VS, Heath AC, Jacob T, Slutske WS, Bucholz KK, Madden PA, et al. Maternal alcohol use disorder and offspring ADHD: disentangling genetic and environmental effects using a children-of-twins design. *Psychol Med* 2006;36:1461-71.
- Rice F, Harold G, Boivin J, Hay D, van den Bree M, Thapar A. Disentangling prenatal and inherited influences in humans with an experimental design. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:2464-7.
- D'Onofrio BM, Van Hulle CA, Waldman ID, Rodgers JL, Harden KP, Rathouz PJ, et al. Smoking during pregnancy and offspring externalizing problems: an exploration of genetic and environmental confounds. *Dev Psychopathol* 2008; 20:139-64

Komentarz



**Prof. dr hab. n. med.
Tomasz Wolańczyk**

Komentowanie artykułu napisanego przed dwoje wyjątkowych badaczy, Anitę Thapar – znakomitego genetyka populacyjnego zajmującego się głównie genetyką ADHD i sir Michaela Ruttera – zapewne najwybitniejszego żyjącego psychiatrę dziecięcego i twórcę epidemiologii zaburzeń psychicznych u dzieci, nie jest może specjalnie potrzebne, jednak jego przeczytanie było wielką przyjemnością. Dowodzi on, że nauka wciąż może być sztuką wątplenia i zadawania pytań i że najbardziej uwodzące wewnętrzną spójnością hipotezy etiologiczne mogą być mamiące.

Problem związków przyczynowych między występowaniem zaburzeń psychicznych u dzieci i młodzieży a szkodliwymi czynnikami działającymi w okresie okołoporodowym budził zainteresowanie już

w latach 50. i 60. ubiegłego stulecia. Kluczowa w rozwoju biologicznego myślenia o zaburzeniach neurorozwojowych u dzieci koncepcja mikrouszkodzeń OUN wiązała występowanie objawów tego, co współcześnie nazywamy swoistymi zaburzeniami rozwoju umiejętności szkolnych, ADHD i niezgrabnością ruchową właśnie z uszkodzeniami okołoporodowymi. Na wiele dziesiątków lat myślenie etiologiczne, także w polskiej psychiatrii dziecięcej, mieściło się gdzieś między z jednej strony sprawdaniem wywiadu okołoporodowego, z drugiej na ocenie siły ego pacjenta. Kolejne dziesięciolecia to dominacja myślenia o genetycznej etiologii wielu zaburzeń psychicznych, wynikająca z fascynacji wynikami badań głównie genetyki populacyjnej. W ostatnich latach ponownie wzrosło jednak zainteresowanie badaniami nad rolą czynników prenatalnych w etiologii wielu zaburzeń (schizofrenii, depresji, ADHD).

Wydawało się, że wyniki kilku badań populacyjnych wiążących występowanie ADHD u dzieci z paleniem tytoniu przez matkę są niepodważalne. Okazuje się jednak, że zawsze warto zachować ostrożność we wnioskowaniu o przyczynowości w przypadku stwierdzenia współwystępowania cech. Co ciekawe, podważenie tego, przyję-

tego już za podręcznikowy, związku stało się możliwe dzięki użyciu logicznego myślenia i zadania najprostszyc pytań: czy ADHD występuje równie często u rodzeństwa jeśli matka paliła tytoni tylko podczas jednej z ciąży? Czy jeśli paląca matka nosi dziecko niespokrewnione z nią genetycznie (dzięki metodzie *in vitro*), to szkodliwy wpływ palenia tytoniu będzie równie wyraźny?

Co ciekawe, związek ADHD z paleniem tytoniu podczas ciąży podważono także w opublikowanych w bieżącym roku (a więc po ukazaniu się komentowanego artykułu) kolejnych wynikach z jednego z największych projektów badań prospektywnych w pediatrii, Collaborative Perinatal Project (CPP) w którym wzięło udział 2000 kobiet, które urodziło 55000 dzieci.¹

Zachęcam gorąco do lektury komentowanego artykułu, pokazującego nie tylko jak złożone musi być myślenie o etiologii zaburzeń, ale także, że nauka wymaga pieniędzy, dostępu do aparatury, ale przede wszystkim zdolności do wątplenia.

Piśmiennictwo

- Ball SW, Gilman SE, Mick E, Fitzmaurice G, Ganz ML, Seidman LJ, Buka SL. Revisiting the association between maternal smoking during pregnancy and ADHD. *J Psychiatr Res*. 2010 Apr 20. [Epub ahead of print].

Klinika Psychiatrii Wieku Rozwojowego
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego