



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ
ΠΡΟΗΓΜΕΝΗ & ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ

Μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία

«Κάπνισμα και εγκυμοσύνη σε συσχέτιση με τη διαταραχή ελλειμματικής προσοχής -
υπερκινητικότητας (ΔΕΠ-Υ)»

Συγγραφέας:

Άννα Λιλή

ΑΜ 21034

Επιβλέπουσα:

Ερμιόνη Παλάσκα

Επίκουρη Καθηγήτρια

Τμήμα Μαιευτικής Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

Αθήνα, Απρίλιος 2024



UNIVERSITY OF WEST ATTICA
FACULTY OF HEALTH & CARING SCIENCES
DEPARTMENT OF MIDWIFERY
MSc in ADVANCED & EVIDENCE BASED MIDWIFERY CARE

Diploma Thesis

«Smoking and pregnancy in relation to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)»

Student name and surname:

Anna Lili

Registration Number: 21034

Supervisor name and surname:

Ermioni Palaska

Assistant Professor of Community Midwifery Care
Department of Midwifery, University of West Attica

Athens, April 2024



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΠΡΟΝΟΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΗΓΜΕΝΗ & ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ

ΤΙΤΛΟΣ

«Εγκυμοσύνη και κάπνισμα»

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή

Η μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

Α/α	ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
	Παλάσκα Ερμιόνη	Επίκουρη Καθηγήτρια Τμήματος Μαιευτικής του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής	
	Διαμάντη Αθηνά	Επίκουρη Καθηγήτρια Τμήματος Μαιευτικής του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής	
	Ηλιάδου Μαρία	Επίκουρη Καθηγήτρια Τμήματος Μαιευτικής του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Λιλή Άννα του Βασιλείου, με αριθμό μητρώου 21034, φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Προηγμένη και Τεκμηριωμένη Μαιευτική Φροντίδα του Τμήματος Μαιευτικής της Σχολής Επαγγελματιών Υγείας & Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι: «Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα

Λιλή Άννα



Ευχαριστίες

Ευχαριστώ θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου Ερμιόνη Παλάσκα, για την καταλυτική συμβολή της στην εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας. Η ευρύτητα των γνώσεων και η υπομονετική της καθοδήγηση εμπλούτισαν κάθε στάδιο της έρευνάς μου. Η εμπιστοσύνη της σε μένα, άνοιξε τον δρόμο για τη συγγραφή της εργασίας, που δεν θα ήταν ίδια χωρίς την δική της ενθάρρυνση.

Δεν θα μπορούσα να παραλείψω να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στα μέλη της εξεταστικής επιτροπής, Διαμάντη Αθηνά και Ηλιάδου Μαρία, για την ουσιαστική συμμετοχή τους στην ολοκλήρωση και διεκπεραίωση αυτής της εργασίας.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω ειλικρινείς ευχαριστίες στην οικογένειά μου, που αποτέλεσε αρωγό καθ' όλη τη διάρκεια της προσπάθειάς μου με την αδιάλειπτη παρουσία της.

Περιεχόμενα	Σελ.
Συντομογραφίες	7
Περίληψη	8
Summary	9
Εισαγωγή	10
1. Συσχέτιση της καπνιστικής συνήθειας της μητέρας με τη ΔΕΠ-Υ	14
2. Επιδράσεις	25
2.1 Επίδραση στην ανάπτυξη του εγκεφάλου	25
2.1.1 Επίδραση της καπνιστικής συνήθειας της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στην εκτελεστική λειτουργία των παιδιών προσχολικής ηλικίας	28
2.2 Επίδραση στα τελομερή των χρωμοσωμάτων	33
2.3 Σχέση με την καπνιστική συνήθεια του πατέρα	39
2.4 Άλλες συνέπειες, εκτός της ΔΕΠ-Υ	42
2.5 Πιθανές οδοί έκθεσης σε SDP για την ανάπτυξη συμπτωμάτων ΔΕΠ-Υ	44
3. Τρόποι για τη διακοπή του καπνίσματος προγεννητικά	46
3.1 Παρέμβαση για τη διακοπή του καπνίσματος	46
3.1.1 Τα οφέλη από τη διακοπή του καπνίσματος	46
3.1.2 Στρατηγικές για τη διακοπή του καπνίσματος - Αποχή ή μείωση του τσιγάρου	47
4. Αποτελέσματα μελετών	48
5. Συζήτηση	55
6. Συμπεράσματα	66
Βιβλιογραφία	70

Συντομογραφίες

ΔΕΠ-Υ, Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής/Υπερκινητικότητας	ADHD, attention deficit/hyperactivity disorder
Ερωτηματολόγιο για την εκτελεστική λειτουργία παιδιών προσχολικής ηλικίας	BRIEF-P, the behavior rating inventory of executive function – preschool version
Λίστα Ελέγχου Παιδικής Συμπεριφοράς για γονείς ή/και καθηγητές	CBCL, child behavior check list
Διαταραχή διαγωγής	CD, conduct disorder
Διάστημα εμπιστοσύνης	CI, confidence interval
Παγκόσμιος Δείκτης Connors	CGI, Connors' Global Index
Υπόθεση της αναπτυξιακής προέλευσης της υγείας και της ασθένειας	DOHaD, developmental origins of health and disease hypothesis
ΗΕΓ, ηλεκτροεγκεφαλογραφία	EEG, electroencephalography
Λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού	fMRI, functional magnetic resonance imaging
Ωχρινοτρόπος ορμόνη	LH, luteinizing hormone
Νευροαναπτυξιακές διαταραχές	NDDs, neurodevelopmental disorders
ΕΠΔ, εναντιωματική, προκλητική διαταραχή	ODD, oppositional defiant disorder
Πολυχλωριωμένα διφαινύλια	PCBs, polychlorinated biphenyls
Μικρό για την ηλικία κύησης έμβρυο	SGA, small for gestational age
Καπνιστική συνήθεια στη διάρκεια της εγκυμοσύνης	SDP, smoking during pregnancy
Δευτερογενής καπνός	SHS, second-hand smoke
Κοινωνικοοικονομική κατάσταση	SES, Socioeconomic status
Μήκος τελομερών	TL, telomere length
Μνήμη εργασίας	WM, working memory

Περίληψη

Εισαγωγή: Μελέτες έχουν δείξει ότι το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι ένας παράγοντας κινδύνου που σχετίζεται με δυσμενή έκβαση της εγκυμοσύνης και επιδρά αρνητικά στην ανάπτυξη του παιδιού. Παρά το γεγονός ότι αυτό το πρόβλημα είναι γνωστό, ένα σημαντικό ποσοστό εγκύων γυναικών συνεχίζει να καπνίζει κατά τη διάρκεια αυτής της κρίσιμης περιόδου.

Στόχος αυτής της μελέτης είναι η ανεύρεση σχετικών μελετών, για να καταγραφούν τα συμπεράσματά τους για τη σχέση μεταξύ προγεννητικής καπνιστικής συνήθειας της μητέρας και της διαταραχής ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας (ΔΕΠ-Υ).

Μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση μελετών στην βιβλιοθήκη “PubMed”, για τα δέκα τελευταία χρόνια, για πολλούς τύπους δημοσιεύσεων, ώστε να εντοπιστούν όσο το δυνατόν περισσότερες.

Αποτελέσματα: Διερευνήθηκε ο συσχετισμός μεταξύ της προγεννητικής έκθεσης της μέλλουσας μητέρας στον καπνό και των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τη ΔΕΠ-Υ. Ως τώρα, τα στοιχεία που υπάρχουν στη βιβλιογραφία για το συσχετισμό αυτό είναι μάλλον περιορισμένα. Υπάρχουν όμως τα πρώτα αποδεικτικά στοιχεία ότι οδηγεί σε βλαβερές επιδράσεις στις γνωστικές και νευροσυμπεριφορικές διεργασίες της ανάπτυξης των παιδιών, με αποτέλεσμα να εξωτερικεύονται συμπεριφορές όπως η υπερκινητικότητα, η έλλειψη προσοχής, ακόμη και διαταραχές στη διανοητική λειτουργία και τη γλωσσική ανάπτυξη. Επίσης, υπάρχουν στοιχεία ότι εμπλέκονται και κοινωνικοδημογραφικοί παράγοντες, αλλά και ότι ο πατέρας, αν καπνίζει, πρέπει να σταματά αυτή τη συνήθεια.

Συμπεράσματα: Είναι σημαντικό να ενημερώνονται οι μητέρες για την άμεση ανάγκη διακοπής του καπνίσματος στη διάρκεια της κύησης, γιατί εκτός από πολλές άλλες επιπτώσεις, είναι πολύ πιθανό τα παιδιά να εμφανίσουν ΔΕΠ-Υ, μια διαταραχή που θα χρειάζεται φροντίδα σε όλη τη διάρκεια της ζωής τους.

Λέξεις-κλειδιά: κάπνισμα; εγκυμοσύνη; προγεννητικά, περιγεννητικά, ΔΕΠ-Υ.

Summary

Introduction: Studies have shown that smoking during pregnancy is a risk factor associated with adverse pregnancy outcomes and adversely affects the development of the child. Despite the fact that this problem is known, a significant percentage of pregnant women continue to smoke during this critical period.

The aim of this study is to find relevant studies for inclusion in a systematic review and record their findings on the relationship between prenatal maternal smoking and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).

Method: Studies were searched in the PubMed library for the last ten years for many types of publications to identify as many as possible.

Results: The association between prenatal exposure to maternal tobacco smoke and ADHD-related symptoms was investigated. So far, the evidence available in the literature for this association is rather limited. But there is the first evidence that it leads to harmful effects on the cognitive and neurobehavioral processes of children's development, resulting in externalizing behaviors such as hyperactivity, inattention, and even disorders in intellectual functioning and language development. There is also evidence that socio-demographic factors are involved, but also that the father, if he smokes, should stop this habit.

Conclusions: It is important to inform mothers about the immediate need to stop smoking during pregnancy, because in addition to many other effects, children are very likely to develop ADHD, a disorder that will require care throughout their lives.

Keywords: smoking; pregnancy; antepartum; perinatal; ADHD.

Εισαγωγή

Η Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής/Υπερκινητικότητας (ΔΕΠ-Υ ή ADHD, attention-deficit/ hyperactivity disorder) είναι μια κοινή νευροαναπτυξιακή διαταραχή με ισχυρό γενετικό υπόβαθρο, που εμφανίζεται συχνά κατά την παιδική ηλικία και μπορεί να επιμείνει στην ενήλικη ζωή. Είναι γνωστό ότι άτομα με ΔΕΠ-Υ παρουσιάζουν αρκετές φορές συμπεριφορά που προκαλεί κίνδυνο για την υγεία και η καπνιστική συνήθεια ασφαλώς συμπεριλαμβάνεται. Οι έφηβοι και οι ενήλικες που έχουν διαγνωστεί με ΔΕΠ-Υ έχουν περίπου διπλάσιες πιθανότητες να καπνίσουν, σε σύγκριση με άτομα που δεν έχουν ΔΕΠ-Υ. Τα άτομα που έχουν διαγνωστεί με ΔΕΠ-Υ είναι επίσης πιο πιθανό να αναφέρουν ότι ξεκίνησαν να καπνίζουν και μάλιστα σε καθημερινή βάση νωρίτερα, σε σύγκριση με άτομα χωρίς ΔΕΠ-Υ (Rhodes et al., 2016).

Ωστόσο, ορισμένες από αυτές τις μελέτες βασίζονται σε σχετικά μικρά και μη αντιπροσωπευτικά δείγματα, επομένως η γνώση της επιβάρυνσης από το κάπνισμα των ατόμων που έχουν διαγνωστεί με ΔΕΠ-Υ είναι ακόμα περιορισμένη (Andersson et al., 2020).

Η ΔΕΠ-Υ είναι μια από τις πιο διαδεδομένες νευροαναπτυξιακές διαταραχές, που επηρεάζει περίπου το 7% των παιδιών παγκοσμίως, και χαρακτηρίζεται από έλλειψη προσοχής, παρορμητικότητα και υπερκινητικότητα. Αν και η ΔΕΠ-Υ έχει ιδιαίτερα κληρονομικό χαρακτήρα, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες εκτιμάται ότι ευθύνονται για μεγάλο ποσοστό της εμφάνισής της, το οποίο κυμαίνεται στο 10-40% (Sciberras et al., 2017).

Δεδομένης της πρώιμης έναρξης της ΔΕΠ-Υ, το προγεννητικό περιβάλλον έχει υποτεθεί ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της ΔΕΠ-Υ (Sciberras et al., 2017), στο οποίο συμπεριλαμβάνεται η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου, αν και η ανταλλαγή επιχειρημάτων μεταξύ ερευνητών για το αν ο συσχετισμός είναι αιτιώδης ή όχι, συνεχίζεται (Khopik et al., 2016).

Το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θεωρείται μια συμπεριφορά που μπορεί να προκαλέσει σοβαρό κίνδυνο, ο οποίος μπορεί και να αποφευχθεί. Πιστεύεται όμως ότι αυξάνει την πιθανότητα ανεπιθύμητων εκβάσεων που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη, τόσο για την υγεία της μητέρας, όσο και του παιδιού. Για παράδειγμα, η καπνιστική συνήθεια της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνει τον κίνδυνο χαμηλού βάρους γέννησης για το παιδί και πρόωρου τοκετού. Είναι αποτελέσματα που

έχουν επικυρωθεί και σε έρευνες με σχεδιασμούς που λαμβάνουν υπόψη θέματα γενετικής και κληρονομικότητας. Το κάπνισμα από τη μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει επίσης συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο θνησιγένειας και βρεφικής θνησιμότητας. Ένα γενικότερο πρόβλημα είναι ότι το 6% των θανάτων γυναικών παγκοσμίως οφείλονται στο κάπνισμα. Σε μελέτη σε άτομα που διαγνώστηκαν με ΔΕΠ-Υ και είναι ενήλικες, αναφέρθηκε μεγαλύτερη εξάρτηση από τη νικοτίνη και μεγαλύτερη κατανάλωση τσιγάρων από γυναίκες, σε σύγκριση με άνδρες (Elkins et al., 2018).

Έχει επίσης αποδειχθεί ότι τα άτομα με ΔΕΠ-Υ δυσκολεύονται περισσότερο να διακόψουν το κάπνισμα, σε σύγκριση με άτομα που δεν έχουν ΔΕΠ-Υ (Rhodes et al., 2016). Επομένως, οι γυναίκες με ΔΕΠ-Υ μπορεί να παρουσιάσουν αυξημένα ποσοστά καπνίσματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και ίσως μεταφέρουν το πρόβλημα στους απογόνους (Andersson et al., 2020).

Ανάλογα με τον σχεδιασμό δειγματοληψίας των ερευνών, το 8 έως 13% των γυναικών στις Ηνωμένες Πολιτείες (ΗΠΑ) αναφέρουν ότι καπνίζουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (smoking during pregnancy, SDP), καθιστώντας αυτή την συνήθεια έναν σημαντικό παράγοντα ανησυχίας για τη δημόσια υγεία (Tong et al., 2013). Ενώ ο επιπολασμός έχει μειωθεί σε σύγκριση με τα ποσοστά που αναφέρονταν πριν από το 1980, ένα σχετικά υψηλό ποσοστό SDP παραμένει, παρά τις συνεχείς αναφορές για τις επιβλαβείς επιπτώσεις της έκθεσης σε SDP στο έμβρυο και τις προσπάθειες με παρεμβάσεις που στοχεύουν στη μείωση των ποσοστών καπνίσματος (Knopik et al., 2016).

Παρά τις επιβεβαιωμένες αρνητικές επιπτώσεις της προγεννητικής καπνιστικής συνήθειας της μητέρας στους απογόνους της, από το 2016, μία στις 14 μητέρες στις ΗΠΑ αναφέρει ότι κάπνιζε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το πρόβλημα που δημιουργείται σχετίζεται με πρόωρο τοκετό, αποκόλληση πλακούντα, χαμηλό βάρος γέννησης και περιορισμό της ανάπτυξης του εμβρύου, θνησιγένεια και σύνδρομο αιφνίδιου βρεφικού θανάτου (Howell et al., 2022). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες επεκτείνονται στην παιδική ηλικία και συνδέονται με το παιδικό άσθμα και την παχυσαρκία και τα δεδομένα μετα-αναλύσεων συσχετίζουν τη συνήθεια της μητέρας με ΔΕΠ-Υ (Dong et al., 2018).

Από τους φαινοτύπους συμπεριφοράς των απογόνων που έχουν συνδεθεί με την SDP, η συσχέτιση με τα συμπτώματα της ΔΕΠ-Υ φαίνεται ότι είναι η πιο ισχυρή.

Στην Κίνα, περίπου το 6,25% των παιδιών και των εφήβων έχουν ΔΕΠ-Υ. Σε σύγκριση με οικογένειες με φυσιολογικά παιδιά, οι γονείς παιδιών με ΔΕΠ-Υ υποφέρουν από υψηλότερα επίπεδα άγχους και σύγκρουσης την οποία αισθάνονται ότι συμβαίνει μεταξύ υποχρεώσεων στην εργασία και υποχρεώσεων στα πλαίσια της οικογένειας. Η

συνολική άμεση οικονομική επιβάρυνση για μια οικογένεια έφτασε τα 15.036 δολάρια ΗΠΑ ανά παιδί και το ετήσιο κόστος της ασθένειας για παιδιά με ΔΕΠ-Υ ήταν 124,5 δισεκατομμύρια δολάρια ΗΠΑ. Είναι ζωτικής σημασίας ο εντοπισμός του πληθυσμού που βρίσκεται σε υψηλό κίνδυνο και η παροχή παρέμβασης για την υγεία σε πρώιμο στάδιο, όπως πριν ή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Liu et al., 2022).

Στη Γερμανία, τα τελευταία χρόνια έχουν εφαρμοστεί διάφορα μέτρα για τη μείωση του καπνίσματος και τη μείωση του αριθμού των ατόμων στο γενικό πληθυσμό που καπνίζουν. Παρά τις προσπάθειες αυτές, το ποσοστό των γυναικών που καπνίζουν έχει παραμείνει αρκετά σταθερό, στο 29,3%. Το ποσοστό των γυναικών που καπνίζουν τακτικά είναι το υψηλότερο στην ομάδα ηλικίας μεταξύ 18 και 29 ετών, στην οποία ανέρχεται σε 29,7%. Ένα επιπλέον 10,3% αυτής της ηλικιακής ομάδας ανέφερε ότι κάπνιζε περιστασιακά. Διαπιστώθηκε ότι το κάπνισμα συσχετίστηκε με την κοινωνική θέση: οι γυναίκες με χαμηλότερη κοινωνική θέση ήταν πολύ πιο πιθανό να είναι καπνίστριες. Περίπου το 10% των μη καπνιστών εκτέθηκαν τακτικά στη νικοτίνη στο περιβάλλον του σπιτιού τους. Ακόμη και η εγκυμοσύνη δεν φαίνεται να αποτρέπει πολλές γυναίκες από τη συνέχιση του καπνίσματος: τουλάχιστον το 11–13% όλων των εγκύων στη Γερμανία δήλωσαν ότι κάπνιζαν τουλάχιστον ένα τσιγάρο την ημέρα. Το κάπνισμα σε αυτό το πλαίσιο βρέθηκε και πάλι να συσχετίζεται με την κοινωνικοοικονομική κατάσταση και την ηλικία (Daseking et al., 2015).

Το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι ένας τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου, αλλά οι δυσμενείς εκβάσεις για την εγκυμοσύνη δε σταματούν στη ΔΕΠ-Υ. Το έλλειμμα βάρους του νεογνού κατά τη γέννηση το οποίο σχετίζεται με το κάπνισμα, είναι 100 έως 300 g, ανάλογα με τον αριθμό των τσιγάρων που καταναλώνονται. Το χαμηλό βάρος γέννησης (δηλαδή <2500 g) είναι η καλύτερα μελετημένη επιπλοκή του καπνίσματος ή/και της έκθεσης στο παθητικό κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Υπολογίζεται ότι το 5-8% των πρόωρων τοκετών, το 13-19% των πρόωρων τοκετών βρεφών με χαμηλό βάρος γέννησης, το 23-34% των περιπτώσεων συνδρόμου αιφνίδιου βρεφικού θανάτου και το 5-7% των θανάτων που σχετίζονται με πρόωρα βρέφη, μπορούν να αποδοθούν στην προγεννητική καπνιστική συνήθεια της μητέρας (Ioakeimidis et al., 2019). Μια ανάλυση 200 δημοσιευμένων μελετών επιβεβαίωσε ότι για τις καπνίστριες ο κίνδυνος αυξάνεται κατά 46%, 33% και 22% για θνησιγένεια, περιγεννητικό θάνατο και νεογνικό θάνατο, αντίστοιχα (Pineles et al., 2016). Ο κίνδυνος θνησιγένειας, νεογνικού θανάτου και περιγεννητικού θανάτου αυξάνεται με την ποσότητα που καπνίζει η μητέρα (Pineles et al., 2016).

Υπάρχουν ερευνητές που υποστηρίζουν μια επίδραση για την εμφάνιση καρδιαγγειακής τερατογένεσης στους απογόνους και μια κατά 10% περίπου σχετική αύξηση του κινδύνου για συγγενείς καρδιοπάθειες, κατά μέσο όρο (Ioakeimidis et al., 2019).

Από έρευνα σε ζώα έχει βρεθεί ότι τα αποτελέσματα της έκθεσης στη νικοτίνη ενδομητρίως μπορούν να μεταδοθούν σε πολλές επόμενες γενιές, ίσως μέσω επιγενετικών αλλαγών. Αυτές οι επιδράσεις περιλαμβάνουν υπερκινητικότητα και άλλες συμπεριφορές που υποδηλώνουν ΔΕΠ-Υ (Buck et al., 2019), και θα μπορούσαν να είναι ένας διαφορετικός μηχανισμός από εκείνους που υποκρύπτουν άλλες επιδράσεις στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Ωστόσο, σε αντίθεση με τη συνήθεια της μητέρας να καπνίζει, η συσχέτιση μεταξύ της καπνιστικής συνήθειας της γιαγιάς κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της ΔΕΠ-Υ του εγγονού/εγγονής, δεν έχει κινήσει την προσοχή, παρά μόνον ελάχιστα. Μία μόνο μελέτη εξέτασε την καπνιστική συνήθεια της γιαγιάς, αν και το επίκεντρο αυτής της μελέτης ήταν η συνήθεια της μητέρας να καπνίζει (Gustavson et al., 2017). Υπάρχουν και άλλα αποδεικτικά στοιχεία από έρευνες σε ζώα, τα οποία δείχνουν ότι αυτή η υπόθεση μπορεί να μην είναι σωστή (Yim et al., 2022).

Πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση, με αναζήτηση για δημοσιεύσεις στις οποίες συσχετίζονται το κάπνισμα και η εγκυμοσύνη.

1. Συσχέτιση της καπνιστικής συνήθειας της μητέρας με τη ΔΕΠ-Υ

Η εγκυμοσύνη είναι μια περίοδος ζωτικής σημασίας για τη φυσιολογική και ψυχολογική ανάπτυξη του παιδιού. Γι' αυτό, οι επικίνδυνες συμπεριφορές της μητέρας που σχετίζονται με την υγεία κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, μπορεί να έχουν πολύ σημαντικές συνέπειες στο παιδί (Banderali et al., 2015).

Τις τελευταίες δεκαετίες αυξάνεται ο αριθμός των ερευνών όπως των Modabbernia et al. (2021), οι οποίες παρέχουν στοιχεία για τη συνήθεια της μητέρας να καπνίζει κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ότι οδηγεί κατά την παιδική ηλικία και την εφηβεία σε αυξημένο κίνδυνο δυσμενών νευροαναπτυξιακών εκβάσεων και γενικότερα σε κινδύνους για την υγεία (Jansone et al., 2023).

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι συμπεριφορές της μητέρας που σχετίζονται με την υγεία της κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, όπως το κάπνισμα, το αλκοόλ και η κατανάλωση καφεΐνης, μπορεί να συμβάλλουν σε προβλήματα εξωτερίκευσης των απογόνων όπως η ΔΕΠ-Υ, η διαταραχή διαγωγής (conduct disorder, CD) και η εναντιωματική, προκλητική διαταραχή (oppositional defiant disorder, ODD, ΕΠΔ) (Haan et al., 2022). Ωστόσο, παραμένει ασαφές εάν αυτό αντανακλά μια πραγματική αιτιακή επίδραση ή μια υπολειπόμενη σύγχυση (residual confounding) λόγω παραγόντων όπως η κοινωνικοοικονομική θέση, η εκπαίδευση, το εισόδημα και η ηλικία της μητέρας (Palmer et al., 2016).

Η υπολειπόμενη σύγχυση εμφανίζεται όταν μια μεταβλητή σύγχυσης δεν μετριέται σωστά σε μια μελέτη, με αποτέλεσμα στους υπολογισμούς που ακολουθούν να μην εξαλείφεται εντελώς η επίδρασή της.

Υπάρχουν τρεις αιτίες υπολειπόμενης σύγχυσης:

Πρόσθετοι παράγοντες σύγχυσης που δεν ελήφθησαν υπόψη ή δεν έγινε προσπάθεια προσαρμογής γι' αυτούς, γιατί δεν συλλέχθηκαν δεδομένα γι' αυτούς τους παράγοντες.

Ο έλεγχος της σύγχυσης δεν ήταν αρκετά αυστηρός. Μπορεί να υπάρχουν επίμονες διαφορές μεταξύ των ομάδων που συγκρίνονται. Υπολειμματικές διαφορές στη σύγχυση μπορεί επίσης να εμφανιστούν σε μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή εάν το μέγεθος του δείγματος ήταν μικρό, ή επειδή τα δεδομένα δεν ήταν αρκετά ακριβή, π.χ. η

ηλικία ορισμένων μελών του δείγματος ταξινομήθηκε απλώς ως «νεαροί» ή «ηλικιωμένοι».

Υπήρχαν πολλά σφάλματα στην ταξινόμηση των θεμάτων σε σχέση με τις συγχυτικές μεταβλητές (LaMorte, 2016).

Αυτό έχει μεγάλη σημασία για τη δημόσια υγεία καθώς το κάπνισμα, το αλκοόλ και η κατανάλωση καφεΐνης είναι συνήθειες στις οποίες εκτίθενται συχνά, και παρ' όλο που οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες στη Βρετανία συνιστούν την αποχή από το κάπνισμα και την κατανάλωση αλκοόλ και τον περιορισμό της ημερήσιας κατανάλωσης καφεΐνης στα 200 mg κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Haan et al., 2022), οι γυναίκες εξακολουθούν να χρησιμοποιούν αυτές τις ουσίες σε κάποιο σημείο της εγκυμοσύνης (O'Keeffe et al., 2015)

Συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-ανάλυσεις αναφέρουν μια συσχέτιση μεταξύ της προγεννητικής καπνιστικής συνήθειας της μητέρας και των CD και ADHD των απογόνων (Huang et al., 2018).

Ωστόσο, αυτές οι ανασκοπήσεις βασίζονται σε συμβατικές μελέτες παρατήρησης που δεν παρέχουν ισχυρές ενδείξεις αιτιότητας, με δεδομένους περιορισμούς όπως η σύγχυση που δεν έχει μετρηθεί και η υπολειπόμενη. Εκτός από την σύγχυση που οφείλεται σε κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες, οι παρατηρούμενες συσχετίσεις θα μπορούσαν επίσης να εξηγηθούν από κοινές επιρροές γενετικής προέλευσης (δηλαδή σύγχυση οφειλόμενη σε παράγοντες γενετικής). Αρκετές μελέτες αναφέρουν κοινή ευθύνη γενετικής προέλευσης για ΔΕΠ-Υ, CD και χρήση ουσιών (Treur et al., 2021) και ο γενετικής προέλευσης κίνδυνος για ΔΕΠ-Υ που προέρχεται από τη μητέρα, έχει συσχετιστεί με το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Γι' αυτό, είναι πιθανό ότι η συσχέτιση μεταξύ της προγεννητικής χρήσης ουσιών από τη μητέρα και των διαταραχών εξωτερικού των απογόνων θα μπορούσε να εξηγηθεί από τη μετάδοση με όρους γενετικής. Υπογραμμίζεται η ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση της επίδρασης της προγεννητικής χρήσης ουσιών από τη μητέρα στα προβλήματα εξωτερικού των απογόνων και για σχεδιασμούς μελετών με σκοπό την αναζήτηση νέων στοιχείων γενετικής προέλευσης, για να διαχωριστούν με σαφήνεια οι πιθανές επιπτώσεις από κάθε αίτιο (Haan et al., 2022).

Η συσχέτιση μεταξύ της καπνιστικής συνήθειας της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της ΔΕΠ-Υ έχει τεκμηριωθεί. Ωστόσο, συνεχίζεται η ανταλλαγή απόψεων μεταξύ ειδικών, σχετικά με τον βαθμό στον οποίο αυτή σημαίνει τελικά μια αιτιώδη ενδομήτρια επίδραση στο έμβρυο από τη συνήθεια της μητέρας να καπνίζει, ή

κατά πόσον οφείλεται σε παράγοντες που προκαλούν σύγχυση και δεν έχουν μετρηθεί (Knorik et al., 2016; Gustavson et al., 2017).

Μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφορες προσεγγίσεις για να ελεγχθεί κατά πόσο υπάρχουν παράγοντες σύγχυσης οι οποίοι δεν έχουν μετρηθεί. Τα ευρήματα από διαφορετικές μεθόδους και κοόρτες συγκλίνουν μεταξύ τους, έτσι ώστε να υποστηρίζουν πολύ καλά την εκδοχή ότι υπάρχουν αιτιώδεις συσχετισμοί. Ορισμένες μελέτες που εφαρμόζουν αυτή την προσέγγιση, έχουν προτείνει ότι η συσχέτιση μεταξύ της καπνιστικής συνήθειας της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της ΔΕΠ-Υ των απογόνων οφείλεται σε σύγχυση η οποία δεν έχει καταγραφεί, ενώ σε μια πρόσφατη μελέτη προτάθηκε ότι η συσχέτιση μπορεί να είναι αιτιώδης (Knorik et al., 2016).

Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει χιλιάδες γνωστά τοξικά συστατικά όπως η νικοτίνη και το μονοξείδιο του άνθρακα. Αυτά μπορεί να προκαλέσουν αλλαγές κατά τα πρώιμα στάδια της ζωής στο επίπεδο των ενζύμων και των ορμονών, καθώς και στην έκφραση των γονιδίων, των micro RNAs και των πρωτεϊνών στο παιδί. Αποτελούν πιθανούς μηχανισμούς που κρύβονται πίσω από αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων εκβάσεων, οι οποίες παρατηρούνται σε παιδιά τα οποία εκτίθενται στον καπνό που παράγεται από τη συνήθεια της μητέρας, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το κάπνισμα προγεννητικά, αποδείχθηκε ότι οδηγεί σε βλαβερές επιδράσεις στις γνωστικές και στις νευροσυμπεριφορικές αναπτυξιακές διεργασίες κατά την παιδική ηλικία. Σ' αυτές περιλαμβάνονται οι συμπεριφορές με τις οποίες εξωτερικεύονται τα παιδιά, τα προβλήματα που δημιουργούν από μια τάση για να προκαλούν συγκρούσεις, υπερκινητικότητα, έλλειψη προσοχής και διαταραχές στη διανοητική λειτουργία που σχετίζονται με την ακουστική επεξεργασία, την ανάγνωση και τη γλωσσική ανάπτυξη. Από αυτή την άποψη, σε αρκετές ανασκοπήσεις (Dong et al., 2018) έχει επίσης περιγραφεί μια συσχέτιση μεταξύ της καπνιστικής συνήθειας της μητέρας και των διαγνώσεων ψυχικών διαταραχών, υποδεικνύοντας υψηλότερα ποσοστά διαταραχής συμπεριφοράς και ΔΕΠ-Υ σε παιδιά που εκτίθενται προγεννητικά σε καπνό, σε σύγκριση παιδιά που δεν εκτίθενται. Ωστόσο, ορισμένες μελέτες υποδεικνύουν ότι η έκθεση της μητέρας στο κάπνισμα τσιγάρων στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μπορεί να συνδέεται μόνον έμμεσα με συμπτώματα ΔΕΠ-Υ και μάλλον αντικατοπτρίζει μια αλληλεπίδραση με παράγοντες που σχετίζονται με επιβάρυνση από κοινωνικο-περιβαλλοντικά αίτια, όπως εκείνους που σχετίζονται με την οικογένεια και την ψυχοπαθολογία των γονέων, οι οποίοι περιλαμβάνουν μια πρόσθετη συμμετοχή γενετικών παραγόντων στην περίπτωση που έχουν ΔΕΠ-Υ οι γονείς. Μια άλλη μελέτη, των Langley et al. (2011), συνέκρινε τους

κινδύνους από την καπνιστική συνήθεια της μητέρας και του πατέρα, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, σε απογόνους με ΔΕΠ-Υ. Η μελέτη έδειξε ότι τα συμπτώματα της ΔΕΠ-Υ συσχετίστηκαν σε σημαντικό βαθμό με την έκθεση τόσο στο κάπνισμα από τη μητέρα, όσο από και τον πατέρα, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ακόμη και όταν η καπνιστική συνήθεια του πατέρα εξετάστηκε απουσία της ίδιας συνήθειας της μητέρας, οι συσχετίσεις παρέμειναν σημαντικές.

Επιπλέον, η συνήθεια του πατέρα να καπνίζει εξακολουθούσε να είναι σημαντική, μετά τον έλεγχο για ύπαρξη άλλων παραγόντων, γενετικών και οικιακών (Jansone et al., 2023).

Εάν υπάρχει αιτιώδης ενδομήτρια επίδραση από την καπνιστική συνήθεια της μητέρας στους απογόνους που έχουν ΔΕΠ-Υ, αυτή η συσχέτιση θα πρέπει να είναι ισχυρότερη από τη συσχέτιση με την καπνιστική συνήθεια του πατέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Τα ευρήματα από μελέτες που χρησιμοποιούν την καπνιστική συνήθεια του πατέρα ως αρνητικό μάρτυρα ήταν ανάμεικτα και δεν κινούνταν προς μια συγκεκριμένη κατεύθυνση (Gustavson et al., 2017).

Σε αναλογία με τη ΔΕΠ-Υ, οι καπνιστικές συνήθειες τείνουν και αυτές να παρουσιάζουν μια επιμονή σε μέλη της ίδιας οικογένειας, δηλαδή, το κάπνισμα από ένα άτομο αυξάνει τον κίνδυνο και των μελών της οικογένειάς του να εμπλακούν στην καπνιστική συνήθεια. Ωστόσο, δεν είναι γνωστό κατά πόσον η ΔΕΠ-Υ και το κάπνισμα επιμένουν στα μέλη της ίδιας οικογένειας με τον ίδιο τρόπο. Μια μεγάλη μελέτη μοριακής γενετικής έδειξε ότι υπάρχουν θετικές γενετικές συσχετίσεις μεταξύ της ΔΕΠ-Υ και των καπνιστικών συνηθειών, και οι βαθμολογίες για το ρόλο που παίζουν πολλά γονίδια, σε έρευνες για τη ΔΕΠ-Υ, έχει βρεθεί ότι σχετίζονται με περισσότερο κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Leppert et al., 2019).

Ωστόσο, αυτά τα ευρήματα δεν έχουν ακόμη αναπαραχθεί σε άλλα περιβάλλοντα, όπως αυτά που διαμορφώνονται όταν μια γυναίκα είναι έγκυος, καθώς θα χρειαστεί διαφορετικός σχεδιασμός μελέτης, στον οποίο να περιλαμβάνεται ένα ερώτημα για την από κοινού επιμονή της καπνιστικής συνήθειας και της ΔΕΠ-Υ στα μέλη της ίδιας οικογένειας.

Στη πληθυσμιακή μελέτη τους, οι Andersson et al. (2020) αποδεικνύουν ότι η διάγνωση της ΔΕΠ-Υ συσχετίστηκε έντονα με το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τόσο στη Σουηδία όσο και στη Νορβηγία, ακόμη και μετά την προσαρμογή για τη βαθμίδα εκπαίδευσης στην οποία είχε φοιτήσει η μητέρα, το έτος τοκετού και την παρουσία συννοσηρών ψυχιατρικών διαταραχών. Σε σύγκριση με τις έγκυες γυναίκες

χωρίς ΔΕΠ-Υ, οι έγκυες γυναίκες που είχαν διαγνωστεί με ΔΕΠ-Υ ήταν επίσης πιο πιθανό να αναφέρουν κάπνισμα τόσο νωρίς, όσο και αργότερα στη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η μελέτη των Andersson et al. (2020) έδειξε επίσης ότι το κάπνισμα τόσο νωρίς, όσο και αργότερα στην εγκυμοσύνη, συναθροίζεται σε οικογένειες με ΔΕΠ-Υ. Αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι μεταξύ των γυναικών, η ΔΕΠ-Υ είναι ένας ισχυρός και κλινικά σημαντικός προγνωστικός παράγοντας του καπνίσματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Το πρώτο εύρημα των Andersson et al. (2020) ήταν ότι οι γυναίκες με ΔΕΠ-Υ είχαν σημαντικά περισσότερες πιθανότητες να καπνίσουν στην πρώτη τους εγκυμοσύνη, σε σύγκριση με τις γυναίκες χωρίς ΔΕΠ-Υ. Αυτό συμφωνεί με εύρημα προηγούμενης έρευνας σε πληθυσμούς μελέτης μη εγκύων γυναικών (Rhodes et al., 2016). Ακόμη, γυναίκες με ΔΕΠ-Υ είναι πιο πιθανό να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της εφηβείας τους και ξεκινούν το κάπνισμα νωρίτερα (Rhodes et al., 2016). Αυτό δείχνει ότι τα έφηβα κορίτσια και οι νεαρές γυναίκες με ΔΕΠ-Υ μπορεί να είναι μια ευάλωτη ομάδα που χρειάζεται υποστήριξη. Έτσι, το εύρημα των Andersson et al. (2020) υπογραμμίζει τη σημασία της έγκαιρης παρέμβασης και συμβουλευτικής από τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης, για να βοηθήσει στην πρόληψη της ανάπτυξης από γυναίκες με διάγνωση ΔΕΠ-Υ, τακτικών συνηθειών καπνίσματος οι οποίες θα φτάσουν να γίνουν μόνιμες. Η διακοπή του καπνίσματος θα ωφελούσε τόσο άμεσα, όσο και μακροπρόθεσμα την υγεία της μητέρας και του παιδιού.

Το δεύτερο βασικό εύρημα των Andersson et al. (2020) δείχνει ότι οι γυναίκες που έχουν διαγνωστεί με ΔΕΠ-Υ είναι πιο πιθανό να συνεχίσουν το κάπνισμα σε όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, σε σύγκριση με γυναίκες χωρίς ΔΕΠ-Υ, καθώς ήταν πιο πιθανό να αναφέρουν κάπνισμα σε δύο διαδοχικά χρονικά σημεία (πρώιμη και όψιμη εγκυμοσύνη). Προηγούμενη έρευνα είχε προτείνει ότι αυτές οι διαφορές στη διακοπή του καπνίσματος μπορεί να είναι αποτέλεσμα συνδρόμου στέρησης μεγαλύτερης σοβαρότητας σε άτομα με ΔΕΠ-Υ, σε σύγκριση με εκείνα που δεν έχουν ΔΕΠ-Υ. Η διακοπή του καπνίσματος νωρίς στην εγκυμοσύνη μειώνει τον κίνδυνο θνησιγένειας και προωρότητας, προς το επίπεδο που αυτές βρίσκονται στις μη καπνίστριες. Αυτό υπογραμμίζει την ανάγκη για καλύτερες παρεμβάσεις διακοπής του καπνίσματος για εγκύους με ΔΕΠ-Υ που καπνίζουν (Andersson et al., 2020).

Το τρίτο εύρημα των Andersson et al. (2020) έδειξε ότι το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και η ΔΕΠ-Υ συναθροίζονται στις οικογένειες. Η ύπαρξη ενός αδερφού με ΔΕΠ-Υ αυξάνει τον κίνδυνο καπνίσματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε γυναίκες που δεν έχουν οι ίδιες ΔΕΠ-Υ, υποδηλώνοντας μια απόδοση ευθύνης από

κοινού σε όλη την οικογένεια, τόσο για τη ΔΕΠ-Υ, όσο και για το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αυτό είναι σύμφωνο με τα πρόσφατα ευρήματα γενετικών συσχετίσεων μεταξύ της ΔΕΠ-Υ και πολλών χαρακτηριστικών που σχετίζονται με το κάπνισμα, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του πνεύμονα (Demontis et al., 2019), καθώς και με μια μελέτη των Leppert et al., (2019) που αναφέρθηκε πιο πάνω, για πολλά γονίδια που σχετίζονται με τη ΔΕΠ-Υ. Παρουσιάζοντας κλινικό ενδιαφέρον, η συνάθροιση ΔΕΠ-Υ και καπνίσματος σε μέλη της ίδιας οικογένειας, καταδεικνύει ότι ένα οικογενειακό ιστορικό ΔΕΠ-Υ μπορεί να χρησιμοποιηθεί από τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης για τον εντοπισμό γυναικών που μπορεί να χρειάζονται πρόσθετη υποστήριξη και βοήθεια για να διακόψουν το κάπνισμα. Τα ευρήματα των Andersson et al. (2020) μπορεί επίσης να γενικευτούν σε καταστάσεις εκτός εγκυμοσύνης. Υποδηλώνουν ότι ένα οικογενειακό ιστορικό ΔΕΠ-Υ θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για τον εντοπισμό παιδιών και εφήβων που κινδυνεύουν να ξεκινήσουν το κάπνισμα.

Είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι υπάρχουν αρκετοί δυνητικοί μηχανισμοί που επιδρούν στη σχέση που παρατηρείται μεταξύ της ΔΕΠ-Υ και του καπνίσματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Τόσο η ΔΕΠ-Υ όσο και το κάπνισμα είναι γνωστό ότι κληρονομούνται σε μεγάλο βαθμό. Προηγούμενες έρευνες είχαν επίσης βρει γενετικούς δείκτες που σχετίζονται τόσο με τη ΔΕΠ-Υ, όσο και με το κάπνισμα. Αυτό υποδηλώνει ότι οι νευροβιολογικοί παράγοντες που συμβάλλουν στα συμπτώματα της ΔΕΠ-Υ, συμβάλλουν και στον κίνδυνο ενός ατόμου να αρχίσει και να συνεχίσει το κάπνισμα. Παράγοντες κινδύνου για μια προβληματική συμπεριφορά, όπως ο ανεπαρκής έλεγχος των παρορμήσεων, θα μπορούσαν εκτός από τα γονίδια, να εξηγήσουν δυνητικά γιατί τα άτομα που διαγιγνώσκονται με ΔΕΠ-Υ είναι πιο επιρρεπή σε εμπλοκή τους σε δυσμενείς για την υγεία συμπεριφορές, όπως το κάπνισμα και άλλα είδη κατάχρησης ουσιών. Επιπλέον, διάφορες κοινωνικές επιρροές (π.χ., οι καπνιστικές συνήθειες στην οικογένεια και τους φίλους) θα μπορούσαν επίσης να αυξήσουν τον κίνδυνο για άτομα με ΔΕΠ-Υ να αποκτήσουν καπνιστική συνήθεια (Andersson et al., 2020).

Κάνοντας συστηματική ανασκόπηση, οι Haan et al. (2022) εξέτασαν κατά πόσο υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν την αιτιολογική επίδραση της προγεννητικής καπνιστικής συνήθειας της μητέρας, της χρήσης αλκοόλ και καφεΐνης στον κίνδυνο που υφίσταται για τους απογόνους να εμφανίσουν ΔΕΠ-Υ, CD και ODD, συνθέτοντας τα αποτελέσματα της υπάρχουσας έρευνας με βάση την αξιολόγηση του κινδύνου μεροληψίας. Συγκέντρωσαν 19 (41%) μελέτες κούρτης και διαχρονικές, τέσσερις (9%) διατομεακές και 23 (50%) μελέτες περιπτώσεων-μαρτύρων. Από τις

συμπεριλαμβανόμενες μελέτες κοόρτης και διαχρονικές, 13 (68%) βρήκαν θετική συσχέτιση μεταξύ της προγεννητικής καπνιστικής συνήθειας της μητέρας και της ΔΕΠ-Υ των απογόνων. Τρεις από αυτές τις μελέτες που δεν ανέφεραν θετική συσχέτιση, είχαν δείγμα που μετρήθηκε όταν οι απόγονοι ήταν στην ύστερη εφηβεία (16-18 ετών) ή στην ενήλικη ζωή (37 ετών) (Haan et al., 2022).

Στις μελέτες που βρήκαν θετική συσχέτιση, οι ερευνητές έλαβαν υπόψη περιβαλλοντικούς ή/και γενετικούς παράγοντες σύγχυσης, με πειραματικούς σχεδιασμούς σύγκρισης γονέων και αδελφών. Έξι από αυτές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η συσχέτιση πιθανότατα εξηγείται με τη σύγχυση (confounding). Σε δύο μελέτες υποστήριζαν ότι η συσχέτιση ήταν ισχυρότερη με την καπνιστική συνήθεια της μητέρας, σε σύγκριση με αυτή του πατέρα. Αυτό υποδηλώνει μια πιθανή αιτιολογική ενδομήτρια επίδραση (Haan et al., 2022).

Σε επτά ακόμη μελέτες παρατήρησαν μια θετική συσχέτιση προσαρμοσμένη για το βάρος γέννησης ή άλλους περιγεννητικούς παράγοντες. Επιπλέον, σε δύο μελέτες διδύμων κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το προγεννητικό κάπνισμα ήταν ένας κοινός παράγοντας κινδύνου μεταξύ των μονοζυγωτικών διδύμων, που συμφωνεί με την εμφάνιση ΔΕΠ-Υ (Haan et al., 2022).

Και οι τέσσερις συγχρονικές μελέτες και οι 20 (87%) από τις μελέτες περιπτώσεων-μαρτύρων βρήκαν θετική συσχέτιση μεταξύ του προγεννητικού καπνίσματος από τη μητέρα και της ΔΕΠ-Υ των απογόνων. Από τις τρεις μελέτες περιπτώσεων-μαρτύρων που δεν βρήκαν θετική συσχέτιση (όπως των Wiggs et al., 2016), δύο από αυτές είχαν μικρά δείγματα ($n = 372-450$). Σε οκτώ μελέτες που παρατήρησαν μια θετική συσχέτιση, έγινε προσαρμογή για ΔΕΠ-Υ που βρέθηκε ότι είχαν και οι γονείς, ώστε να ληφθεί υπόψη η πιθανή συμβολή γενετικών αιτιών, αλλά η συσχέτιση παρέμεινε (Gard et al., 2016). Αλλά σε μια άλλη μελέτη περίπτωσης-μαρτύρων, διαπιστώθηκε ότι το προγεννητικό κάπνισμα από τη μητέρα ήταν κοινό τόσο μεταξύ προσβεβλημένων, όσο και μη προσβεβλημένων αδελφών που συμμετείχαν, υποδεικνύοντας ότι το προγεννητικό κάπνισμα είναι ένας ασθενής παράγοντας κινδύνου για ΔΕΠ-Υ.

Σε επτά μελέτες εξετάστηκε η συσχέτιση με τους υποτύπους ΔΕΠ-Υ (Wiggs et al., 2016). Σε μια μελέτη που συμπεριέλαβε μόνο κορίτσια, βρέθηκε συσχέτιση μόνο με υπερκινητικά-παρορμητικά συμπτώματα, αλλά όχι συμπτώματα έλλειψης προσοχής (Gard et al., 2016). Αντίθετα, σε άλλη μελέτη παρατηρήθηκε μια έμμεση επίδραση της προγεννητικής καπνιστικής συνήθειας στα συμπτώματα έλλειψης προσοχής, μέσω ελλειμμάτων στο εύρος που καλύπτει η μνήμη (Wiggs et al., 2016). Δύο άλλες μελέτες

επικεντρώθηκαν στον υπότυπο της απροσεξίας και χρησιμοποίησαν το ίδιο δείγμα. Ωστόσο, μόνο σε μία μελέτη βρέθηκαν στοιχεία για συσχέτιση. Σε δύο από τις υπόλοιπες μελέτες διερευνήθηκαν αλληλεπιδράσεις γονιδίου-περιβάλλοντος στο ίδιο δείγμα διδύμων και βρήκαν θετική επίδραση μεταξύ της μητρικής προγεννητικής καπνιστικής συνήθειας και του παιδικού γονότυπου, σε παιδιά με συνδυασμένο υπότυπο ΔΕΠ-Υ. Σε μελέτη που περιέλαβε μονογενή (singletons) παιδιά από την Κίνα, βρέθηκε μια αλληλεπίδραση με όλους τους υποτύπους ΔΕΠ-Υ. Ωστόσο, σε δύο άλλες μελέτες που διερεύνησαν και την αλληλεπίδραση γονιδίου-περιβάλλοντος, αλλά εστίασαν στη συνολική ΔΕΠ-Υ και χρησιμοποίησαν ένα δείγμα μονογενών, δεν βρέθηκε αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης (Haan et al., 2022).

Από τις έξι μελέτες που διερεύνησαν διαφορές μεταξύ των δύο φύλων, μόνο σε δύο βρέθηκαν στοιχεία για διαφορά μεταξύ των φύλων. Ωστόσο, σε μια μελέτη βρέθηκε ισχυρότερη συσχέτιση σε κορίτσια, ενώ η άλλη διαπίστωσε ισχυρότερη συσχέτιση σε αγόρια (Haan et al., 2022).

Επτά μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η συσχέτιση μεταξύ της προγεννητικής καπνιστικής συνήθειας της μητέρας και της ΔΕΠ-Υ των απογόνων δεν έχει πιθανότητες να είναι αιτιολογική (Haan et al., 2022).

Συνολικά, τα ευρήματα των Haan et al. (2022) υποστηρίζουν ισχυρότερες συσχετίσεις μεταξύ της προγεννητικής καπνιστικής συνήθειας και της ΔΕΠ-Υ και του CD. Όμως, τα αποδεικτικά στοιχεία ήταν λιγότερο σαφή για τη συσχέτιση με το ODD και ασυνεπή ως προς την έκθεση στο αλκοόλ, για όλες τις εκβάσεις. Τα ευρήματα των Haan et al. (2022) σχετικά με την έκθεση σε καφεΐνη περιορίζονταν στη ΔΕΠ-Υ και υπήρχε έλλειψη στοιχείων για άλλες εκβάσεις.

Τα ευρήματα των Haan et al. (2022) για την έκθεση στο κάπνισμα υποδεικνύουν ότι η προγεννητική καπνιστική συνήθεια της μητέρας σχετίζεται πιο έντονα με τη ΔΕΠ-Υ και τη CD, παρά με την ODD. Ωστόσο, δεδομένου ότι υπήρξαν λίγες μελέτες για την ODD, δεν μπορούν να εξαχθούν ισχυρά συμπεράσματα. Επιπλέον, ορισμένες μελέτες για τη ΔΕΠ-Υ με χαμηλό κίνδυνο μεροληψίας, μπόρεσαν να λάβουν υπόψη τις γενετικές επιδράσεις και υποδεικνύουν ότι κοινές διεργασίες, γονιδιακές και κληρονομικότητας, παίζουν σημαντικό ρόλο στη συσχέτιση με την προγεννητική καπνιστική συνήθεια. Αυτό υποστηρίζεται από άλλη συστηματική ανασκόπηση που προηγήθηκε, βασισμένη σε σχεδιασμούς που περιλαμβάνουν νεότερη ενημέρωση από έρευνες γενετικής. Αυτοί οι ερευνητές κατέληξαν επίσης στο συμπέρασμα ότι η συσχέτιση μεταξύ της προγεννητικής καπνιστικής συνήθειας της μητέρας και των συμπτωμάτων ΔΕΠ-Υ και CD εξηγείται από

την σύγκυση που οφείλεται σε παράγοντες προερχόμενους από την οικογένεια και τις κοινές μεταξύ των μελών της διεργασιών, γονιδιακών και κληρονομικότητας (Haan et al., 2022).

Οι μελέτες διέφεραν πολύ ως προς τον αριθμό των συγχυτικών παραγόντων που προσαρμόστηκαν στις πολυμεταβλητές στατιστικές αναλύσεις, αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα υπολειπόμενης σύγκυσης. Σε πολλές μελέτες έγινε προσαρμογή για κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τόσο τις εκθέσεις σε παράγοντες και κινδύνους, όσο και τα αποτελέσματα, αλλά καμία από τις μελέτες δεν προσαρμόστηκε για τη χρήση ουσιών από τον σύντροφο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία ότι η εκλεκτική διασταύρωση ή σύζευξη ομοίων (assortative mating) επηρεάζει το κάπνισμα και την κατανάλωση αλκοόλ από τους γονείς και η παράλειψη του συνυπολογισμού της χρήσης ουσιών από τον σύντροφο μπορεί να οδηγήσει σε μεροληπτικές εκτιμήσεις για τις επιδράσεις (Madley-Dowd et al., 2020).

Επίσης, μόνο ένας περιορισμένος αριθμός μελετών αφορούσε στην ψυχική υγεία της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Για παράδειγμα, έχει αποδειχθεί ότι τα συμπτώματα κατάθλιψης και άγχους της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνουν τον κίνδυνο προβλημάτων συμπεριφοράς των απογόνων. Αντίθετα, πολλές μελέτες σχετικά με την έκθεση στο κάπνισμα προσαρμόστηκαν για περιγεννητικούς παράγοντες, όπως το βάρος γέννησης, η ηλικία κύησης ή άλλες επιπλοκές της εγκυμοσύνης και κατά τη γέννηση, οι οποίες θα μπορούσαν να είναι πιθανοί μεσολαβητές στην πορεία μεταξύ της προγεννητικής καπνιστικής συνήθειας και της ΔΕΠ-Υ. Η προσαρμογή για μεσολαβητές προκαλεί τη λεγόμενη «μεροληψία επιταχυντή» ο οποίος σημαίνει ότι προκαλείται σύγκρουση «αντικειμένων» που κινούνται με μεγάλη ταχύτητα σε απρόβλεπτες κατευθύνσεις, στην προκειμένη περίπτωση των κάθε μορφής μεσολαβητών που προσπαθούν να πάρουν υπόψη τους οι ερευνητές για να μην οδηγηθούν σε λανθασμένα συμπεράσματα (collider bias), όπως φάνηκε και σε παλαιότερες μελέτες (Schisterman et al., 2009).

Η «μεροληψία επιταχυντή» εμφανίζεται επίσης όταν μια έκθεση σε παράγοντα που επηρεάζει ή παράγοντες και ένα αποτέλεσμα επηρεάζουν το καθένα μια κοινή τρίτη μεταβλητή, παρ' όλο που και αυτή η μεταβλητή ή ο επιταχυντής (οι παράγοντες) ελέγχεται από το σχεδιασμό ή την ανάλυση της μελέτης.

Επομένως, οι προσαρμοσμένες για το βάρος γέννησης εκτιμήσεις μπορεί να οδηγήσουν σε ψευδή συσχέτιση, εάν υπάρχει μια κοινή αιτία μεταξύ του βάρους γέννησης και της έκβασης, η οποία δεν εντοπίστηκε και δεν μετρήθηκε.

Η αξιολόγηση της προγεννητικής έκθεσης της μητέρας σε παράγοντες που επηρεάζουν, βασίστηκε κυρίως σε αυτοαναφορές και οι μητέρες μπορεί να μη δηλώνουν ότι έκαναν προγεννητικά χρήση ουσιών, λόγω επιθυμίας για ευνοϊκή μεταχείριση από την κοινωνία (social desirability). Αυτή είναι η τάση των ανθρώπων να παρουσιάζουν τον εαυτό τους με έναν γενικά ευνοϊκό τρόπο. Αυτό λαμβάνεται υπόψη στις έρευνες που διεξάγονται στο πεδίο των κοινωνικών επιστημών, γιατί συνιστά μια μεροληψία απόκρισης προς τα ερωτήματα των ερευνών, δηλαδή μια τάση των ερωτηθέντων να απαντούν σε ερωτήσεις με τρόπο που θα θεωρηθεί ευνοϊκός από τους άλλους, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε μεροληπτικές εκτιμήσεις επιπτώσεων στις μελέτες (American Psychological Association, 2023).

Επιπλέον, πολλές μελέτες αξιολόγησαν τις εκθέσεις μετά τη γέννηση του παιδιού ή αναδρομικά, όταν το αποτέλεσμα ήταν ήδη γεγονός, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μεροληψία επιλεκτικής ανάκλησης στη μνήμη από τις μητέρες (αυτό ισχύει για όλες τις περιλαμβανόμενες συγχρονικές και για τις περισσότερες μελέτες περιπτώσεων-μαρτύρων). Σ' αυτές τις μελέτες, η αιτιότητα (causality) θα πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή (Haan et al., 2022).

Λαμβάνοντας υπόψη ότι υπάρχει και υψηλή συννοσηρότητα μεταξύ των διαταραχών που εξωτερικεύονται, λίγες μελέτες το έλαβαν υπόψη αυτό. Αν και τα υψηλά ποσοστά συννοσηρότητας είναι κοινά μεταξύ ψυχιατρικών διαταραχών, είναι εύλογο ότι μια κάπως διαφορετική αιτιολογία μπορεί να βασίζεται σε εξωτερικευόμενες διαταραχές με και χωρίς συννοσηρότητες. Για παράδειγμα, δύο μελέτες που παρατήρησαν τη συσχέτιση μεταξύ προγεννητικού καπνίσματος από τη μητέρα και της ΔΕΠ-Υ, με συννοσηρότητες, διαπίστωσαν ότι η ΔΕΠ-Υ με συννοσηρότητα CD/ODD, είχε ισχυρότερη σχέση με το προγεννητικό κάπνισμα από τη μητέρα, από ό,τι με τη ΔΕΠ-Υ χωρίς συννοσηρότητες (Haan et al., 2022).

Αν και οι διαταραχές εξωτερίκευσης είναι πιο διαδεδομένες μεταξύ των αγοριών παρά των κοριτσιών, λίγες μελέτες διερεύνησαν τις επιπτώσεις του φύλου. Μερικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα αγόρια που εκτίθενται σε προγεννητικό κάπνισμα και κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν προβλήματα συμπεριφοράς από τα κορίτσια και είναι πιθανό ότι η προγεννητική χρήση ουσιών μπορεί να έχει διακριτές επιπτώσεις σε αγόρια και κορίτσια, πράγμα που χρειάζεται περισσότερη έρευνα (Haan et al., 2022).

Οι μελέτες διέφεραν πολύ ανάλογα με την ηλικία κατά την αξιολόγηση της ΔΕΠ-Υ, της CD και της ODD. Αν και αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι τα συμπτώματα της

διαταραχής εξωτερίκευσης της παιδικής ηλικίας επιμένουν και στην ενήλικη ζωή (Kuja-Halkola et al., 2015), άλλες μελέτες έχουν βρει ότι τα προβλήματα ψυχικής υγείας της παιδικής ηλικίας αλλάζουν κατά την ανάπτυξη και η επιμονή των διαταραχών εξωτερίκευσης εξαρτάται από τη σοβαρότητα και τη συννοσηρότητα των συμπτωμάτων (Caye et al., 2016).

Προηγούμενες μελέτες για τη ΔΕΠ-Υ έχουν αναφέρει ότι η παρουσίαση συμπτωμάτων υπερκινητικότητας παρόρμησης και απροσεξίας ποικίλλει από την προσχολική ηλικία έως την πρώιμη ενήλικη ζωή και τα συμπτώματα απροσεξίας τείνουν να είναι πιο επίμονα. Προτείνεται επίσης ότι η παιδική και η ενήλικη ΔΕΠ-Υ είναι δύο ξεχωριστές διαγνώσεις και μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να διερευνήσουν ποιοι υποκείμενοι μηχανισμοί θα μπορούσαν να εξηγήσουν αυτές τις διαφορετικές αναπτυξιακές διαδρομές (Moffitt et al., 2015).

Αρκετές μελέτες που περιλαμβάνονται στην ανασκόπηση των Haan et al. (2022) έλαβαν υπόψη κυρίως υψηλού μορφωτικού επιπέδου και γενικά εύπορους πληθυσμούς. Αυτό μπορεί να προκαλέσει υποτίμηση οποιασδήποτε πραγματικής επίδρασης της προγεννητικής χρήσης ουσιών στις διαταραχές εξωτερίκευσης των απογόνων, εάν αυτές οι οικογένειες είναι σε καλύτερη θέση ώστε να μετριάσουν τις συνέπειες στην ανάπτυξη από την πρώιμη έκθεση σε ουσίες (Haan et al., 2022).

Σχετικά λίγες μελέτες είχαν σχεδιασμό που λάμβανε υπόψη θέματα γενετικής, αν και είναι γνωστό πλέον ότι η σύγχυση που προέρχεται από θέματα γενετικής ευθύνεται για μέρος της συσχέτισης μεταξύ της προγεννητικής χρήσης ουσιών από τη μητέρα και των διαταραχών εξωτερίκευσης που συμβαίνουν στους απογόνους. Είναι σημαντικό να γίνουν διαφορετικοί σχεδιασμοί, για να αποκλειστούν αρκετές εναλλακτικές υποθέσεις κατά τη διερεύνηση της αιτιότητας. Σχεδιασμοί που λαμβάνουν υπόψη θέματα γενετικής μπορούν να βοηθήσουν πολύ κατά τη διερεύνηση αιτιακών υποθέσεων, καθώς μπορούν να ενσωματώσουν γενετικές και άλλες επιδημιολογικές μεθόδους (Haan et al., 2022).

2. Επιδράσεις

2.1 Επίδραση στην ανάπτυξη του εγκεφάλου

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η καπνιστική συνήθεια της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι ένας σημαντικός προγεννητικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη του παιδιού. Η υπερβολική προγεννητική έκθεση στον καπνό έχει συσχετιστεί με ανεπιθύμητες εκβάσεις σε θέματα συμπεριφοράς, όπως η υπερκινητικότητα και η παρορμητικότητα, έως ελλείμματα στις γνωστικές ικανότητες, όπως η ακρίβεια της ακουστικής και οπτικής προσοχής, και αλλαγές στη δομή του εγκεφάλου, όπως σημαντική μείωση της φαιάς ουσίας του φλοιού σε μικρά παιδιά (Dong et al., 2018; Albers et al., 2018).

Όσον αφορά τις αλλαγές στον εγκέφαλο, η πλειονότητα αυτών των μελετών μέχρι στιγμής έχει επικεντρωθεί είτε στη δομική και λειτουργική ανάπτυξη του εγκεφάλου του εμβρύου, είτε σε συσχετίσεις με τον εγκέφαλο των νεογνών (Albers et al., 2018) (Albers et al., 2018; Shuffrey et al., 2020), κυρίως με χρήση μαγνητικής τομογραφίας. Επιπλέον, οι μελέτες μέχρι στιγμής έχουν εν μέρει περιοριστεί από σχετικά μικρά μεγέθη δειγμάτων (Shuffrey et al., 2020) και οι παράγοντες κινδύνου που έχουν στενότερη σχέση με το θέμα, όπως τα κοινωνικοδημογραφικά χαρακτηριστικά, μπορεί να ασκούν επιδράσεις σε συνεργασία με άλλους παράγοντες ή να είναι συγκαλυμμένες (Jansone et al., 2023).

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι προηγούμενες έρευνες έχουν δείξει επίδραση της προγεννητικής έκθεσης στο κάπνισμα στην ανάπτυξη του εγκεφάλου. Για παράδειγμα, ένα παράδειγμα τέτοιων επιδράσεων μπορεί να φανεί σε μελέτες που έχουν βρει ότι η έκθεση σε καπνό προγεννητικά μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του όγκου του εγκεφάλου, η οποία σημαίνει και την περιφερειακή λέπτυνση σε περιοχές όπως ο άνω μετωπιαίος, ο άνω βρεγματικός, ο πλάγιος ινιακός και ο προκεντρικός φλοιός, στη λευκή ουσία και τις υποφλοιώδεις δομές όπως η αμυγδαλή, η παρεγκεφαλίδα και το μεσολόβιο στους εγκεφάλους των νεογνών. Παρατηρήθηκε επίσης ότι αυτές οι δομικές αλλαγές συνοδεύονται από λειτουργικές και συμπεριφορικές αλλαγές (Jansone et al., 2023), για παράδειγμα, οι αλλαγές στην παρεγκεφαλίδα βρέθηκε ότι σχετίζονται με διεργασίες συναισθηματικές, ελέγχου παρορμήσεων και προσοχής (Ekblad et al., 2010).

Είναι σημαντικό ότι αυτές οι πρώιμες αλλαγές στον εγκέφαλο και οι αλλαγές στη συμπεριφορά και την ψυχοπαθολογία μπορεί να επιμείνουν στην εφηβεία και την

ενηλικίωση. Για παράδειγμα, οι Holz et al. (2014) έδειξαν ότι η καπνιστική συνήθεια της μητέρας σχετίζεται με αλλαγές στις περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με την αναστολή της συμπεριφορικής απόκρισης, μαζί με τη συμπτωματολογία της ΔΕΠ-Υ. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της δραστηριότητας της κατώτερης μετωπιαίας έλικας και των συμπτωμάτων ΔΕΠ-Υ σε παιδιά που εκτέθηκαν προγεννητικά σε καπνό (Jansone et al., 2023).

Εκτός από τη λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (functional magnetic resonance imaging, fMRI), σε ορισμένες μελέτες για την καπνιστική συνήθεια της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης χρησιμοποιήθηκε και ηλεκτροεγκεφαλογραφία (HEΓ, electroencephalography, EEG) για τη μέτρηση των εγκεφαλικών λειτουργιών. Λόγω της μη επεμβατικής φύσης του και της υψηλής χρονικής ανάλυσης έως και χιλιοστού του δευτερολέπτου, το HEΓ αντιπροσωπεύει ένα έγκυρο ως προς την ειδικότητα μέσο, όχι μόνο σε σχέση με την ανάπτυξη του εγκεφάλου, αλλά και ως δείκτη ελέγχου συμπεριφοράς. Τα λίγα διαθέσιμα δεδομένα για το HEΓ και την καπνιστική συνήθεια της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, προέρχονται από έρευνες κατά την παιδική ηλικία. Σε αυτές τις μελέτες, βρέθηκε ένα σταθερό και συγχρονισμένο μοτίβο δραστηριότητας σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου οι οποίες εμπλέκονται στην αποτελεσματική επικοινωνία και επεξεργασία πληροφοριών. Σε μελέτες που διερεύνησαν άτομα με ΔΕΠ-Υ, αυτό το πρότυπο εγκεφαλικής δραστηριότητας αποδείχθηκε ότι διαταράσσεται και βρέθηκε ότι ο συγχρονισμός μεταξύ των περιοχών είναι λιγότερος. Σε μια προοπτική μελέτη κοόρτης, οι Shuffrey et al. (2020) διαπίστωσαν με HEΓ σημαντικά αυξημένη ισχύ στις περιοχές συχνοτήτων δεξιά-κεντρική βήτα (19-24 Hz), χαμηλή γάμμα (28-36 Hz) και αυξημένη ισχύ στις δεξιά βρεγματική χαμηλή γάμμα (28-36 Hz) και υψηλή γάμμα (37-45 Hz) περιοχές, σε νεογνά που εκτέθηκαν προγεννητικά σε καπνό, σε σύγκριση με βρέφη που δεν εκτέθηκαν.

Τέτοιες αρνητικές επιπτώσεις της έκθεσης του εμβρύου στην καπνιστική συνήθεια των γονέων, ενδέχεται να σωρευθούν αρνητικά αν αυτή συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας και αν υπάρχει έκθεση στο παθητικό κάπνισμα (Banderali et al., 2015). Οι έρευνες για την επίδραση του καπνίσματος στους απογόνους προγεννητικά, στην ηλεκτροεγκεφαλική δραστηριότητά τους, η οποία αξιολογήθηκε με HEΓ, είναι επομένως περιορισμένες μέχρι στιγμής και δεν διερευνήθηκαν οι επιπτώσεις στην παιδική ηλικία (Jansone et al., 2023).

Ωστόσο, προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει συσχετίσεις μεταξύ συμπτωμάτων συμπεριφοράς λόγω ΔΕΠ-Υ, που φαίνονται με φάσματα ισχύος στο HEΓ. Τα παιδιά

σχολικής ηλικίας που διαγνώστηκαν με ΔΕΠ-Υ παρουσίασαν αυξήσεις στη δραστηριότητα συχνοτήτων θήτα και στην αναλογία θήτα/βήτα, αυξημένη μετωπιαία δραστηριότητα δέλτα, μειωμένη συνολική άλφα και μετωπιαία βήτα δραστηριότητα κατά τη διάρκεια μιας κατάστασης ανάπαυσης με κλειστά μάτια, σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Η μετωπιαία δραστηριότητα συχνοτήτων θήτα συσχετίστηκε με την έλλειψη προσοχής, ενώ η αναλογία θήτα/βήτα συσχετίστηκε με υπερκινητικότητα και παρορμητικότητα (Jansone et al., 2023). Και στα αποτελέσματα της μελέτης των Rodríguez-Martínez et al. (2020) αναφέρθηκε μια παρατήρηση για αύξηση της ισχύος της δέλτα και μειωμένη ισχύς της βήτα σε παιδιά και εφήβους με ΔΕΠ-Υ, σε σύγκριση με μάρτυρες.

Για τη ΔΕΠ-Υ, ιδιαίτερα υψηλότερα ποσοστά υπερκινητικής και παρορμητικής συμπεριφοράς μπορεί να σχετίζονται με την καπνιστική συνήθεια που υπάρχει προγεννητικά. Επιπλέον, η ΔΕΠ-Υ χαρακτηρίζεται και από λειτουργικές αλλαγές στις περιοχές του εγκεφάλου, που βρέθηκε ότι επηρεάζονται από την προγεννητική έκθεση στον καπνό στον εγκέφαλο του νεογέννητου, οι οποίες περιλαμβάνουν τη μειωμένη ισχύ της συχνότητας δέλτα στις μετωποκεντρικές και βρεγματικές περιοχές του εγκεφάλου (Shuffrey et al., 2020). Επομένως, οι Jansone et al. (2023) υποθέτουν ότι αυτές είναι οι κύριες αλλαγές σε αυτές τις περιοχές του εγκεφάλου στο δικό τους δείγμα, που αποτελείται από εφήβους. Λόγω παλαιότερων ευρημάτων όπως των Langley et al. (2011), η ψυχοπαθολογία της μητέρας και η κατανάλωση αλκοόλ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και το φύλο, η ηλικία του παιδιού, η ηλικία και η καπνιστική συνήθεια της μητέρας πριν από την εγκυμοσύνη και η ηλικία στην οποία πραγματοποιείται η κύηση, συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση ως πρόσθετοι συμπαράγοντες που προκαλούν σύγχυση και εμποδίζουν την εξαγωγή ενός σαφέστερου συμπεράσματος, κατά τη διερεύνηση της πραγματικής επίδρασης του κινδύνου της προγεννητικής έκθεσης στον καπνό (Jansone et al., 2023).

Αξιοποιώντας το ΗΕΓ, τη συμπεριφορά και τα κλινικά δεδομένα με κοινωνικοδημογραφικές συνδέσεις, όπως η ψυχοπαθολογία της μητέρας, οι Jansone et al. (2023) βρήκαν από ένα μεγαλύτερο δείγμα μητέρων και των παιδιών τους, σημαντικές αλλαγές στο ΗΕΓ σε κατάσταση ηρεμίας, ως απόκριση στον καπνό προγεννητικά. Σε παιδιά σχολικής ηλικίας, τα οποία εκτέθηκαν στον καπνό, η δέλτα και θήτα εγκεφαλική δραστηριότητα ήταν αυξημένη στο ΗΕΓ σε κατάσταση ηρεμίας, σε σύγκριση με παιδιά που δεν εκτέθηκαν. Η εγκεφαλική δραστηριότητα σε αυτές τις ζώνες συχνοτήτων συσχετίστηκε επίσης σε σημαντική έκταση με τον αριθμό των τσιγάρων που

καταναλώθηκαν. Αυτό είναι σύμφωνο με τις μελέτες που αναφέρθηκαν και πιο πάνω, στις οποίες αναφέρθηκε συσχέτιση μεταξύ της προγεννητικής έκθεσης στον καπνό και των αλλαγών στον εγκέφαλο νεογνών και μικρών παιδιών (Dong et al., 2018; Albers et al., 2018). Ορισμένες προηγούμενες μελέτες έχουν επίσης υπογραμμίσει αυτό το σημείο, τονίζοντας ότι η συσχέτιση της ΔΕΠ-Υ με τα προγεννητικά συμπτώματα έκθεσης στον καπνό μπορεί να μην επηρεάζεται άμεσα, αλλά μπορεί μάλλον να κυμαίνεται με παράγοντες που ισχύουν παράλληλα και σχετίζονται με ό,τι μπορεί να συμβαίνει στο σπίτι (Langley et al., 2011). Οι Rice et al. (2018) δήλωσαν ότι η αρνητική αιτιώδης σύνδεση μεταξύ του καπνίσματος από τη μητέρα και των χαρακτηριστικών της φυσιολογίας όπως το βάρος γέννησης του παιδιού, φαινόταν να δημιουργούν μια μάλλον άμεση επίδραση (Rice et al., 2018). Ωστόσο, όταν πρόκειται για την ψυχοπαθολογία των παιδιών, ένα ευρύτερο σύνολο παραγόντων κινδύνου, όπως η κοινωνικοοικονομική κατάσταση (π.χ. εισοδηματικές συνθήκες), η γονική ψυχοπαθολογία, το άγχος και η ηλικία της μητέρας, συμβάλλουν επίσης. Αυτό υποδείχθηκε και από μια μεγάλη προοπτική μελέτη κοόρτης γεννήσεων, όπου η συσχέτιση μεταξύ της προγεννητικής έκθεσης στον καπνό και της ΔΕΠ-Υ των απογόνων βρέθηκε ότι σχετίζεται σημαντικά με τους συγχυτικούς παράγοντες. Η συσχέτιση μπορεί επομένως να μην είναι απαραίτητα ενδεικτική των αιτιακών ενδομήτριων επιδράσεων (Jansone et al., 2023).

2.1.1 Επίδραση της καπνιστικής συνήθειας της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στην εκτελεστική λειτουργία των παιδιών προσχολικής ηλικίας

Η μελέτη των Daseking et al. (2015) εξέτασε εάν είναι δυνατό να ανιχνευθεί η επίδραση της καπνιστικής συνήθειας της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, στην εκτελεστική λειτουργία των παιδιών προσχολικής ηλικίας και ποια σχέση θα μπορούσε να υπάρχει με την κοινωνικοοικονομική κατάσταση της οικογένειας. Οι Daseking et al. (2015) εξέτασαν επίσης τη συσχέτιση μεταξύ της οπτικής γωνίας των γονέων και της οπτικής γωνίας των δασκάλων προσχολικής ηλικίας των παιδιών, σε σχέση με τις περιγραφές της συμπεριφοράς του παιδιού.

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η χρήση νικοτίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει πολυάριθμες δυσμενείς επιπτώσεις τόσο στη μέλλουσα μητέρα, όσο και στο αγέννητο παιδί. Εκτός από διάφορες επιπλοκές της εγκυμοσύνης όπως η πρόωρη αποκόλληση πλακούντα, η υπέρταση, ο πρόωρος τοκετός και η αποβολή, το κάπνισμα από τη μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει βρεθεί ότι συνδέεται μακροπρόθεσμα με τη στειρότητα. Για το αγέννητο παιδί, η καπνιστική συνήθεια της μητέρας ενέχει

αυξημένο κίνδυνο ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης (χαμηλό βάρος γέννησης, περιορισμένη ανάπτυξη) και μακροχρόνιας βλάβης της υγείας. Αλλά βρέθηκε επίσης ότι η γνωστική και συμπεριφορική ανάπτυξη βλάπτεται από την ενδομήτρια έκθεση στη νικοτίνη. Σε σχέση με την καπνιστική συνήθεια της μητέρας έχουν αναφερθεί και προβλήματα εξωτερίκευσης συμπεριφοράς όπως η ΔΕΠ-Υ ή ελλείμματα στην εκτελεστική λειτουργία (Daseking et al., 2015). Σε παλαιότερη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, οι Clifford, Lang και Chen (2012) έδειξαν ότι παρόμοια αποτελέσματα στην ανάπτυξη του παιδιού θα μπορούσαν να ανιχνευθούν ακόμη και αν η μητέρα ήταν μόνο παθητική καπνίστρια.

Ο όρος εκτελεστική λειτουργία περιλαμβάνει διάφορες ανώτερες γνωστικές διεργασίες που επιτρέπουν σε ένα άτομο να προσαρμόζεται ευέλικτα σε νέα και πολύπλοκα καθήκοντα και να ρυθμίζει ανεξάρτητα την απόδοση των δραστηριοτήτων. Οι εκτελεστικές λειτουργίες περιλαμβάνουν ικανότητες όπως ανασταλτικός έλεγχος, ικανότητα προγραμματισμού ενεργειών, ικανότητα ευέλικτης (επανα)κατεύθυνσης της προσοχής, ικανότητα αναγνώρισης και διόρθωσης λαθών και κάποια ανθεκτικότητα απέναντι σε περισπασμούς. Οι βασικές ικανότητες που αναφέρονται, συνήθως περιλαμβάνουν την απόδοση της μνήμης εργασίας, τον ανασταλτικό έλεγχο και τη γνωστική ευελιξία.

Για την ανάπτυξη της εκτελεστικής λειτουργίας στα παιδιά έχει διεξαχθεί ένας αριθμός μελετών, οι οποίες έχουν δείξει ότι η εκτελεστική λειτουργία είναι μια πολυδιάστατη κατασκευή. Δεν βρέθηκε μόνον ότι η αλληλεπίδραση μεταξύ της εκτελεστικής λειτουργίας, της βιολογικής ωρίμανσης και της περιβαλλοντικής εμπειρίας συσχετίστηκε με την ετοιμότητα των παιδιών για το σχολείο και την επίδοση στα μαθήματα, αλλά και ότι η κοινωνικοοικονομική κατάσταση είχε σημαντικό αντίκτυπο στην ανάπτυξη αυτών των γνωστικών ικανοτήτων (Daseking et al., 2015).

Τα αποτελέσματα της μελέτης των Daseking et al. (2015) στη γνωστική και συμπεριφορική ανάπτυξη παιδιών, μητέρων που κάπνιζαν, δείχνουν ότι η χρήση νικοτίνης από τη μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει αρνητικό αντίκτυπο σε διάφορες πτυχές των εκτελεστικών λειτουργιών του παιδιού. Σύμφωνα με την εκτίμηση των γονέων, τα παιδιά μητέρων που κάπνιζαν είχαν υψηλότερες μέσες τιμές *t* (κατανομή *t*, στατιστικό μέγεθος για την κατανόηση διαφορών) σε όλες τις κλίμακες του ερωτηματολογίου BRIEF-P [το οποίο αποτελεί τη γερμανική εκδοχή του ερωτηματολογίου για την εκτελεστική λειτουργία παιδιών προσχολικής ηλικίας “the Behavior Rating Inventory of Executive Function – Preschool Version” των Gioia, Espy and Isquith (2003)].

Η διαφορά στην ομάδα των παιδιών των μη καπνιστών μητέρων ήταν έως και μισή τυπική απόκλιση [ιδιαίτερα για την πρωτογενή κλίμακα “Inhibit” (αναστέλλω)]. Οι ερωτήσεις που αναφέρονται στην κλίμακα “Inhibit” περιγράφουν την ικανότητα του παιδιού να ρυθμίζει τη συμπεριφορά του, δηλαδή την ικανότητα του παιδιού να αναστέλλει τις δικές του παρορμήσεις και να σταματήσει τη δική του συμπεριφορά. Η περιορισμένη ικανότητα αυτορρύθμισης θεωρείται ένα από τα βασικά ελλείμματα που σχετίζονται με τη ΔΕΠ-Υ. Γι’ αυτό, μπορεί να υποτεθεί ότι υπάρχει σχέση μεταξύ της χρήσης νικοτίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, των ελλειμμάτων στην εκτελεστική λειτουργία και της ΔΕΠ-Υ, καθώς δεν είναι όλες οι πτυχές της εκτελεστικής λειτουργίας εξίσου μειωμένες σε παιδιά με ΔΕΠ-Υ. Η πιο προφανής σχέση μεταξύ της εκτελεστικής λειτουργίας και της ΔΕΠ-Υ είναι όσον αφορά τον έλεγχο των παρορμήσεων, δηλαδή την αναστολή. Η σχέση μεταξύ εκτελεστικής λειτουργίας και ΔΕΠ-Υ είναι ήδη καλά τεκμηριωμένη για παιδιά σχολικής ηλικίας. Ωστόσο, για παιδιά προσχολικής ηλικίας έχει γίνει πολύ λιγότερη έρευνα. Φαίνεται ότι υπάρχει κάποια συσχέτιση με τη ΔΕΠ-Υ, ιδιαίτερα για διανοητικές εργασίες ελέγχου των παρορμήσεων, αλλά δεν βρέθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της ΔΕΠ-Υ και άλλων πτυχών της εκτελεστικής λειτουργίας, όπως η μνήμη εργασίας ή ο προγραμματισμός. Τα ευρήματα της μελέτης των Daseking et al. (2015) που βασίστηκαν σε αξιολογήσεις γονέων και δασκάλων που ελήφθησαν με τη συμπλήρωση του BRIEF-P, υποδεικνύουν κάτι παρόμοιο. Καθώς οι αξιολογήσεις τόσο των γονέων όσο και των δασκάλων κατέληξαν σε παρόμοια αποτελέσματα όσον αφορά το επίπεδο ελέγχου/αναστολής παρορμήσεων του παιδιού, πρέπει να συναχθεί το συμπέρασμα ότι ο μειωμένος έλεγχος των παρορμήσεων ήταν ένα γενικό πρόβλημα συμπεριφοράς που εμφανίστηκε σε μια σειρά από διαφορετικά περιβάλλοντα. Αυτό ικανοποιεί ένα περαιτέρω κριτήριο για τη διάγνωση της ΔΕΠ-Υ: τα συμπτώματα πρέπει να εμφανίζονται σε διαφορετικές καταστάσεις. Επομένως, ελλείμματα όπως η έλλειψη ελέγχου αναστολής/παρόρμησης πρέπει να παρατηρούνται τόσο στο σπίτι, όσο και αλλού (στην περίπτωση αυτή, στο νηπιαγωγείο). Ένα άλλο διαγνωστικό κριτήριο της ΔΕΠ-Υ είναι ότι τα συμπτώματα πρέπει να εμφανίζονται πριν από την ηλικία των 7 ετών (Daseking et al., 2015).

Θετική συσχέτιση έχει δειχθεί και μεταξύ των ελλειμμάτων στην αναστολή/έλεγχο παρορμήσεων και της σοβαρότητας της ΔΕΠ-Υ. Η Skogan και οι συνεργάτες της (2014) βρήκαν επίσης μια σαφή συσχέτιση μεταξύ της ΔΕΠ-Υ και των ελλειμμάτων σε κεντρικές περιοχές της εκτελεστικής λειτουργίας, για άλλη μια φορά στον τομέα της αναστολής/ελέγχου παρορμήσεων. Υπέθεσαν ότι θα μπορούσε να υπάρχει σύνδεση

μεταξύ των ελλειμμάτων στις εκτελεστικές λειτουργίες και των διαφόρων διαταραχών συμπεριφοράς, με την έννοια ότι τα προβλήματα συμπεριφοράς που αναφέρθηκαν σε παιδιά σχολικής ηλικίας αναπτύχθηκαν από ελλείμματα εκτελεστικών λειτουργιών που ήταν ήδη αναγνωρίσιμα στην προσχολική ηλικία. Το BRIEF-P θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σε αυτό το πλαίσιο ως ένας τρόπος ανίχνευσης αυτών των προσχολικών ενδείξεων για επακόλουθα προβλήματα συμπεριφοράς (Daseking et al., 2015).

Οι Roberts, Martel και Nigg (2017) έδειξαν ότι τα ελλείμματα εκτελεστικών λειτουργιών μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διαφοροποίηση και την περιγραφή υποτύπων της ΔΕΠ-Υ. Οι συγγραφείς μπόρεσαν να προσδιορίσουν τρεις ομάδες που θα μπορούσαν να διαφοροποιηθούν μεταξύ τους με βάση είτε (1) χαμηλότερη ικανότητα να μετατοπίζουν την προσοχή με ευελιξία, (2) ανεπαρκή ανασταλτικό έλεγχο ή (3) μη αξιοσημείωτη εκτελεστική λειτουργία.

Εάν μπορεί να υποτεθεί ότι τα ελλείμματα στον ανασταλτικό έλεγχο ή τον έλεγχο των παρορμήσεων είναι προγνωστικοί παράγοντες για τη ΔΕΠ-Υ, τότε το συμπέρασμα για τη μελέτη των Daseking et al. (2015) είναι ότι τα παιδιά μητέρων που κάπνιζαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο ΔΕΠ-Υ σε σύγκριση με τα παιδιά των μη καπνιστών. Αυτό ισχύει κυρίως για τον υπότυπο της ΔΕΠ-Υ που σχετίζεται με ελλείμματα στον ανασταλτικό έλεγχο.

Ωστόσο, δεν είναι δυνατόν να υποστηριχθεί μια αιτιώδης σχέση μεταξύ προγεννητικών παραγόντων όπως η χρήση νικοτίνης από τη μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και η μεταγεννητική ανάπτυξη των παιδιών σε διάφορους τομείς (πρόκειται για ελλείμματα που εμποδίζουν την επίτευξη αναστολής, ως υποτομέας της εκτελεστικής λειτουργίας) με βάση τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται σ' αυτή η μελέτη. Το πρόβλημα είναι ότι οι μητέρες που καπνίζουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί επίσης να προκαλούν μια σειρά από πρόσθετους παράγοντες κινδύνου που μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά την ανάπτυξη του παιδιού. Αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν μια συμπεριφορά που επιδρά στη διατροφική ή στην υγεία γενικότερα. Ωστόσο, φαίνεται ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της χρήσης νικοτίνης από τη μητέρα και των ελλειμμάτων που παρουσιάζει το παιδί στον έλεγχο αναστολής. Αλλά ο βαθμός στον οποίο η ίδια η χρήση νικοτίνης είναι υπεύθυνη για τα ελλείμματα, ή εάν τα ελλείμματα οφείλονται σε γενετική προδιάθεση, σε άλλες τοξίνες από το περιβάλλον όπως τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια (polychlorinated biphenyls, PCBs) ή ο μόλυβδος, ή διευκολύνονται από χαρακτηριστικά όπως η κοινωνικοοικονομική κατάσταση της οικογένειας, είναι ένα θέμα το οποίο εξακολουθεί να συζητείται. Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ γενετικών και διαφόρων

περιβαλλοντικών παραγόντων θα μπορούσαν να συμβάλουν στην ΔΕΠ-Υ. Διάφορες μελέτες έχουν αναφέρει συσχέτιση μεταξύ της προγεννητικής έκθεσης στη νικοτίνη μέσω της μητέρας και σημαντικών νευροβιολογικών αλλαγών στην προγεννητική ωρίμανση του εγκεφάλου, που θα μπορούσαν να δημιουργήσουν μια βάση για γνωστικά και συμπεριφορικά προβλήματα. Ο Dwyer και οι συνεργάτες του (2009) έχουν περιγράψει λεπτομερώς τις αλλαγές στην προγεννητική ανάπτυξη του εγκεφάλου που προκαλούνται από τη νικοτίνη. Λόγω της ομοιότητάς της με τον νευροδιαβιβαστή ακετυλοχολίνη, η νικοτίνη διεγείρει τους νικοτινεριγικούς υποδοχείς ακετυλοχολίνης, οι οποίοι με τη σειρά τους επηρεάζουν τον καρδιακό παλμό και την αρτηριακή πίεση. Η νικοτίνη έχει επίσης έμμεση επίδραση στον αριθμό των νευρικών κυττάρων στον εγκέφαλο, καθώς η νικοτίνη τερματίζει πρόωρα τη φάση πολλαπλασιασμού των νευρικών κυττάρων (Daseking et al., 2015). Η νικοτίνη επηρεάζει επίσης αρνητικά την ανάπτυξη των ντοπαμινεργικών νευρώνων, οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για τον έλεγχο της κίνησης και τον έλεγχο της συμπεριφοράς (Azam et al., 2007).

Η ντοπαμίνη θεωρείται σημαντικός παράγοντας στην αιτιολογία της ΔΕΠ-Υ. Η υπόθεση ότι οι ασθενείς με ΔΕΠ-Υ έχουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις ντοπαμίνης στο συναπτικό χάσμα θεωρείται αποδεδειγμένη (Daseking et al., 2015).

Τα αποτελέσματα της μελέτης των Daseking et al. (2015) είναι σύμφωνα με τα ευρήματα των μελετών που συζητήθηκαν πιο πάνω. Οι αξιολογήσεις τόσο από τους γονείς, όσο και από τους δασκάλους παιδιών προσχολικής ηλικίας, ανέφεραν ελλείμματα στον ανασταλτικό έλεγχο ήδη από την προσχολική ηλικία, δηλαδή σε πρώιμο στάδιο πριν από την ηλικία των επτά ετών, για παιδιά μητέρων που είχαν καπνίσει κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αυτό το πρώιμο χρονικό σημείο δείχνει ότι τα αίτια είναι πιο πιθανό να είναι κυρίως βιολογικά, παρά να οφείλονται σε μεταγεννητικούς παράγοντες.

Μπορεί να υποθεθεί με ασφάλεια ότι τα ελλείμματα στον έλεγχο των παρορμήσεων, ως συνέπεια της χρήσης νικοτίνης από τη μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, θα έχουν αρνητικό αντίκτυπο στην περαιτέρω ανάπτυξη του παιδιού. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα ελλείμματα εκτελεστικών λειτουργιών σε παιδιά σχολικής ηλικίας οδηγούν σε χαμηλότερη απόδοση σε άλλους τομείς της γνωστικής λειτουργίας (Chen et al., 2013)

Τα δευτερεύοντα ευρήματα παθολογίας για τον πληθυσμό της μελέτης των Daseking et al. (2015) έδειξαν ότι τα παιδιά των μητέρων καπνιστών είχαν χαμηλότερο βάρος γέννησης αλλά και υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν αναπνευστική νόσο, σε σύγκριση με τα παιδιά μητέρων μη καπνιστών. Η διαφορά μεταξύ των ομάδων δεν έφτασε να είναι

στατιστικά σημαντική, αλλά αυτή η τάση συμφωνούσε με τα αποτελέσματα άλλων μελετών.

Το μικρό μέγεθος του πληθυσμού της μελέτης των Daseking et al. (2015) αποτελεί περιορισμό για την ερμηνεία των δεδομένων, καθώς δεν επέτρεπε τη συμπερίληψη περισσότερων μεταβλητών που θα μπορούσαν να είχαν χρησιμοποιηθεί για πολυπαραγοντική ανάλυση. Αυτό είναι ένα γενικότερο πρόβλημα μελετών με αυτό το αντικείμενο. Ένας άλλος περιορισμός ήταν η μέθοδος συνέντευξης που χρησιμοποιήθηκε: τα δεδομένα για τη χρήση νικοτίνης ελήφθησαν μόνο από ένα ερωτηματολόγιο για τους γονείς. Η αξιοπιστία και η ακρίβεια των πληροφοριών που παρέχονται σχετικά με την καπνιστική συμπεριφορά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, πρέπει επομένως να ελέγχονται προσεκτικά. Επιπλέον, λείπουν λεπτομερείς πληροφορίες για το εάν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης η μητέρα εκτέθηκε σε παθητικό κάπνισμα και εάν το παιδί εκτέθηκε μεταγεννητικά σε παθητικό κάπνισμα και ποιες ήταν οι περαιτέρω συνθήκες ανάπτυξης (Daseking et al., 2015).

2.2 Επίδραση στα τελομερή των χρωμοσωμάτων

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί των ευρέων συνεπειών της προγεννητικής καπνιστικής συνήθειας της μητέρας δεν έχουν γίνει ακόμη κατανοητοί. Ωστόσο, οι αλλαγές στη λειτουργία των μιτοχονδρίων, το οξειδωτικό στρες και η απόπτωση του πλακούντα υποτίθεται ότι συμβάλλουν. Ένας μοριακός δείκτης που συνδέεται με το οξειδωτικό στρες και την κυτταρική απόπτωση που σχετίζεται επίσης με το κάπνισμα είναι το μήκος των τελομερών (TL) (Astuti et al., 2017).

Τα τελομερή είναι το προστατευτικό «καπάκι» (cap) νουκλεοπρωτεϊνών στο άκρο κάθε χρωμοσώματος τα οποία, λόγω του προβλήματος τερματισμού της αντιγραφής, γίνονται βραχύτερα με κάθε κυτταρικό κύκλο.

Τα τελομερή είναι πολύπλοκες δομές νουκλεοπρωτεϊνών που προστατεύουν τα άκρα των γραμμικών χρωμοσωμάτων. Η αντιγραφή των τελομερών είναι μια μεγάλη πρόκληση επειδή πολλά εμπόδια συσσωρεύονται στα άκρα των χρωμοσωμάτων, καθώς προχωρά προς αυτά κατά μήκος η διακλάδωση, πάνω στην οποία γίνεται η αντιγραφή του νέου κλώνου DNA. Η υπόθεση του προβλήματος τερματισμού της αντιγραφής προτείνει ότι τα άκρα του γραμμικού DNA δεν μπορούν να αντιγραφούν πλήρως κατά τη διάρκεια της

σύνθεσης ενός νέου και ατελούς ακόμη κλώνου DNA (Ohki et al., 2001; Maestroni et al., 2017).

Τόσο το οξειδωτικό στρες όσο και η βλάβη του DNA, επιταχύνουν την απώλεια τελομερών. Στους ενήλικες, τα βραχύτερα TL σχετίζονται με το κάπνισμα (Astuti et al., 2017) και υπάρχουν ορισμένες ενδείξεις ότι η επίδραση είναι δόσοεξαρτώμενη. Μια μετα-ανάλυση βρήκε βραχύτερα TL σε ενήλικες καπνιστές, σε σύγκριση με ενήλικες μη καπνιστές. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος και του ρυθμού τριβής των TL σε όλη τη διάρκεια της ζωής. Οι συγγραφείς πρότειναν ότι στους ενήλικες, η παρατηρούμενη σχέση μεταξύ του μικρότερου μήκους των TL και του καπνίσματος, οφειλόταν σε μη μετρήσιμες επιπτώσεις, σε νεαρές ηλικίες (Bateson et al., 2019).

Πέρα από αυτές τις άμεσες επιπτώσεις σε ένα άτομο, η προγεννητική καπνιστική συνήθεια της μητέρας είχε συσχετιστεί με βραχύτερα TL στους απογόνους της (Factor-Litvak et al., 2016).

Σε μελέτη των Howell et al. (2022) εξετάστηκε η συσχέτιση μεταξύ της προγεννητικής καπνιστικής συνήθειας της μητέρας και της πορείας των TL του βρέφους κατά τους πρώτους 18 μήνες της ζωής και πώς μπορεί η αλλαγή στα TL να επηρεάσει τη σχέση μεταξύ της προγεννητικής καπνιστικής συνήθειας της μητέρας και της αναφοράς συμπτωμάτων ΔΕΠ-Υ από τη μητέρα, σε παιδιά ηλικίας 18 μηνών. Μέχρι σήμερα, επτά μελέτες έχουν αναφέρει σχετικά στοιχεία για τη σχέση μεταξύ της προγεννητικής καπνιστικής συνήθειας της μητέρας και των TL στους απογόνους της, σε διαφορετικές ηλικίες, από διαφορετικές πηγές DNA. Από αυτές τις μελέτες, έξι διαπίστωσαν ότι η έκθεση στον καπνό προγεννητικά συσχετίστηκε με βραχύτερο TL στους απογόνους. Ωστόσο, μια μελέτη ανέφερε ότι η καπνιστική συνήθεια της μητέρας συσχετίστηκε με μεγαλύτερο μήκος των TL του νεογνού. Έχουν επίσης αναφερθεί βραχύτερα TL σε αίμα που ελήφθη από ομφάλιο λώρο βρεφών που γεννήθηκαν από μητέρες οι οποίες εκτέθηκαν σε παθητικό κάπνισμα προγεννητικά. Το ίδιο ισχύει και για μητέρες με υψηλότερες συγκεντρώσεις καδμίου στα ούρα, ένα από τα κύρια τοξικά συστατικά του καπνού του τσιγάρου. Η καπνιστική συνήθεια της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει συσχετιστεί με βραχύτερα TL αίματος ομφάλιου λώρου. Ωστόσο, η προγεννητική καπνιστική συνήθεια της μητέρας αναφέρθηκε επίσης ότι σχετίζεται με μεγαλύτερου μήκους TL σε υποπληθυσμούς λεμφοκυττάρων. Στη μελέτη των Howell et al. (2022), οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι τα μεγαλύτερου μήκους TL ήταν η συνέπεια μιας αλλαγής στο ιστορικό αναδιπλασιασμού συγκεκριμένων υποπληθυσμών λεμφοκυττάρων. Οι ίδιοι

αναφέρουν και δύο άλλες μελέτες, συγχρονικές, σε μεγαλύτερα παιδιά και εφήβους, στις οποίες πέρα από τις επιπτώσεις στα TL του νεογνού, η προγεννητική καπνιστική συνήθεια της μητέρας έχει επίσης συσχετιστεί με βραχύτερα TL. Συλλογικά, αυτές οι μελέτες υποδεικνύουν τόσο έναν αρχικό, όσο και επίμονο στη συνέχεια αντίκτυπο της προγεννητικής καπνιστικής συνήθειας της μητέρας στα TL των απογόνων. Ωστόσο, η κατευθυντικότητα και οι πιθανές διαφορές στη σχέση λόγω του τύπου ιστού στον οποίο μετρήθηκαν τα TL οδηγούν στην ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση. Μέχρι σήμερα, δεν έχει γίνει μελέτη με αντικείμενο τη διερεύνηση της πορείας της κατάστασης των TL των απογόνων σε σχέση με το προγεννητικό κάπνισμα, ούτε υπάρχει μελέτη που περιέχει δοκιμασίες της συσχέτισης μεταξύ της προγεννητικής καπνιστικής συνήθειας, των TL και των εκβάσεων της υγείας του παιδιού (Howell et al., 2022).

Η επιταχυνόμενη βράχυνση των TL, τόσο σε πληθυσμούς ενήλικων όσο και παιδιών, έχει συσχετιστεί με πολλές ασθένειες που σχετίζονται με τη γήρανση, κυρίως με καρδιαγγειακές παθήσεις, παχυσαρκία και διαβήτη. Αν επιταχυνθεί περισσότερο η απώλεια TL, έχει βρεθεί ότι μπορεί να συσχετιστεί με εκθέσεις σε παράγοντες κινδύνου από το περιβάλλον, οι οποίοι σχετίζονται με αυξημένο οξειδωτικό στρες. Τέλος, τα TL σε προκλινικά και ζωικά μοντέλα έχει συσχετιστεί με κυτταρική διαφοροποίηση, μόνιμη διακοπή της αύξησης των κυττάρων (senescence) και κυτταρική γήρανση (aging). Εκτός από την καθιερωμένη σχέση μεταξύ του προγεννητικού καπνίσματος από τη μητέρα και της ΔΕΠ-Υ στους απογόνους της, μελέτες έχουν αναφέρει συσχετίσεις μεταξύ ΔΕΠ-Υ και TL. Οι Costa et al. (2015) έδειξαν ότι υψηλότερα επίπεδα υπερκινητικότητας-παρορμητικότητας συσχετίστηκαν με βραχύτερα TL, τόσο στα παιδιά όσο και στις μητέρες τους.

Αντίθετα, οι Momany et al. (2021) έδειξαν ότι συμπτώματα παιδικής υπερκινητικότητας και παρορμητικότητας που είχαν προηγηθεί, συσχετίστηκαν με μεγαλύτερου μήκους TL, αλλά αυτός ο συσχετισμός με τα τρέχοντα συμπτώματα των ενηλίκων ή η επιμονή των συμπτωμάτων ΔΕΠ-Υ δεν ήταν εφικτός. Η συγγενής δυσκεράτωση είναι μια πάθηση των τελομερών με υψηλότερη επίπτωση ΔΕΠ-Υ, υποδηλώνοντας μια σύνδεση μεταξύ της παθολογίας των τελομερών και της ΔΕΠ-Υ. Λόγω αυτών των αποτελεσμάτων, πρέπει να γίνουν προοπτικές μελέτες για να διερευνηθεί η σχέση μεταξύ TL και ΔΕΠ-Υ, ιδίως γιατί υπάρχουν τα στοιχεία που τα συσχετίζουν με την καπνιστική συνήθεια της μητέρας (Howell et al., 2022).

Οι Howell et al. (2022) υπέθεσαν ότι η έκθεση του εμβρύου στην προγεννητική καπνιστική συνήθεια της μητέρας θα συνδεόταν με επιταχυνόμενη απώλεια TL κατά τους

πρώτους 18 μήνες της ζωής του βρέφους. Δεύτερον, υπέθεσαν ότι, σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες, το μητρικό προγεννητικό κάπνισμα θα συνδεόταν με υψηλότερα συμπτώματα ΔΕΠ-Υ σε παιδιά ηλικίας 18 μηνών. Τέλος, έκαναν την υπόθεση ότι η αλλαγή στο TL θα μετριάσει τη συσχέτιση μεταξύ του της προγεννητικής καπνιστικής συνήθειας της μητέρας και των συμπτωμάτων ΔΕΠ-Υ (Howell et al., 2022).

Η αναφορά από τη μητέρα ότι έχει προγεννητικά καπνιστική συνήθεια, συσχετίστηκε σημαντικά με τη μείωση του μήκους των TL των βρεφών κατά τους πρώτους 18 μήνες της ζωής τους. Ακόμη και μετά τον υπολογισμό της SES (κοινωνικοοικονομικής κατάστασης), της φυλής, του βάρους γέννησης και του φύλου βρεφικού, η προγεννητική καπνιστική συνήθεια της μητέρας συσχετίστηκε με μεγαλύτερο ποσοστό βράχυνσης των TL από τους 4 έως 18 μήνες της βρεφικής ηλικίας. Αυτά τα αποτελέσματα συμφωνούν με άλλα συγχρονικών μελετών που συνδέουν την προγεννητική καπνιστική συνήθεια της μητέρας με τα TL μικρότερου μήκους και ενισχύουν τα προηγούμενα ευρήματα που συνδέουν της προγεννητική καπνιστική συνήθεια της μητέρας, την έκθεση στο παθητικό κάπνισμα και τα επίπεδα καδμίου στη μητέρα με μεταβολές στα TL των απογόνων τόσο στα νεογνά, όσο και στην παιδική ηλικία. Επιπλέον, τα ευρήματα των Howell et al. (2022) παρέχουν αρχικά αποδεικτικά στοιχεία ότι οι αλλοιωμένες πορείες εξέλιξης των TL, ως συνάρτηση της προγεννητικής καπνιστικής συνήθειας της μητέρας, συμβάλλουν στις μόνιμες αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία από αυτή τη συνήθεια, για τις εκβάσεις της υγείας των απογόνων.

Σε συμφωνία με τα μετα-αναλυτικά ευρήματα, σε αυτή τη σχετικά μικρή κοόρτη, το προγεννητικό κάπνισμα συσχετίστηκε με αναφορά συμπτωμάτων ΔΕΠ-Υ από τη μητέρα για το παιδί της, ηλικίας 18 μηνών. Σε αυτή την κοόρτη, βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της αναφοράς συμπτωμάτων κατάθλιψης από τη μητέρα και τόσο της προγεννητικής καπνιστικής συνήθειας, όσο και των συμπτωμάτων ΔΕΠ-Υ στο νήπιό της στους 18 μήνες.

Καθώς η κύρια αρχική υπόθεση ήταν να εξεταστούν τα TL ως βιολογική οδός που συνδέει την προγεννητική καπνιστική συνήθεια της μητέρας και τη ΔΕΠ-Υ των απογόνων, οι Howell et al. (2022) αναφέρουν στη συνέχεια ότι η αλλαγή στα TL κατά τους πρώτους 18 μήνες της ζωής μετρίασε τη σχέση μεταξύ της προγεννητικής καπνιστικής συνήθειας και των πρώιμων συμπτωμάτων της ΔΕΠ-Υ σε μη καταθλιπτικές μητέρες. Για τα παιδιά των οποίων οι μητέρες ανέφεραν προγεννητική καπνιστική συνήθεια, η υψηλότερη αναφορά συμπτωμάτων ΔΕΠ-Υ από τη μητέρα σε βρέφος ηλικίας 18 μηνών, συσχετίστηκε με μειωμένη απώλεια μήκους των TL. Αν και αρχικά ήταν αντίθετα, αυτά τα ευρήματα

συμβαδίζουν με τα υπάρχοντα νευροαναπτυξιακά μοντέλα ΔΕΠ-Υ που υποδηλώνουν ότι η καθυστερημένη ωρίμανση του φλοιού συμβάλλει στα συμπτώματα ΔΕΠ-Υ και επίσης με προηγούμενες αναφορές TL μεγαλύτερου μήκους σε υποπληθυσμούς λεμφοκυττάρων αίματος ομφάλιου λώρου ενώ υπάρχει προγεννητική καπνιστική συνήθεια της μητέρας. Οι Almanzar et al. (2013) πρότειναν ότι η προγεννητική καπνιστική συνήθεια της μητέρας έχει ως αποτέλεσμα την κατά προτίμηση απώλεια παλαιότερων λεμφοκυττάρων, με αποτέλεσμα έναν νεότερο πληθυσμό κυκλοφορούντων κυττάρων με μεγαλύτερου μήκους TL. Εναλλακτικά, παρόμοια με προηγούμενες μελέτες που συσχέτισαν τη βιολογία των τελομερών με την ωρίμανση των ολιγοδενδροκυττάρων, μια υπόθεση που προτείνεται είναι ότι η καθυστερημένη ωρίμανση και διαφοροποίηση των νευρώνων στον προμετωπιαίο φλοιό που σχετίζεται με ΔΕΠ-Υ, μπορεί να σχετίζεται με μεγαλύτερου μήκους TL. Εάν τα TL αντανακλούν το ιστορικό αναδιπλασιασμού του κυττάρου (Almanzar et al., 2013), το εύρημα της μικρότερης απώλειας μήκους των TL μπορεί να αντανακλά βραδύτερες συνολικές νευροαναπτυξιακές διεργασίες που αντικατοπτρίζουν μειωμένη κυτταρική διαφοροποίηση και λιγότερους ώριμους κυτταρικούς πληθυσμούς. Συγκεκριμένα, καθώς αυτή η μελέτη αναφέρει τα TL που μετρώνται από επιθηλιακά κύτταρα του στόματος, τα οποία προέρχονται από το νευροεκτόδερμα (εξελικτικό στάδιο του εμβρύου), ενώ προηγούμενες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει λεμφοκύτταρα προερχόμενα από μεσόδερμα, η σχέση μεταξύ των νευροαναπτυξιακών πορειών και των παρειακών TL μπορεί να είναι πιο στενά ευθυγραμμισμένη. Πιο πρόσφατα, οι Uzun Cicek et al. (2020) ανέφεραν συσχέτιση μεταξύ της τελομεράσης, του ενζύμου που επιμηκύνει τα τελομερή, και τόσο των συμπτωμάτων της ΔΕΠ-Υ, όσο και της γνωστικής λειτουργίας που σχετίζεται με τη ΔΕΠ-Υ. Οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι η νευροφλεγμονή, ένας μηχανισμός που συνδέεται όλο και περισσότερο με τη ΔΕΠ-Υ, είχε ως αποτέλεσμα αυξημένη τελομεράση, η οποία, αν και δεν μετρήθηκε σε αυτή τη μελέτη, θα μπορούσε θεωρητικά να προβλέψει την αύξηση του μήκους των τελομερών.

Αν και πρόκειται για εικασία με πολύ μικρές πιθανότητες να επαληθευτεί, ο μετριάσμος μέσω μεγαλύτερου μήκους TL μπορεί να αντανακλά την επίδραση της φλεγμονής που προκαλείται από το κάπνισμα, που προκαλεί αύξηση της τελομεράσης και ΔΕΠ-Υ, υποδηλώνοντας ίσως ότι ενώ το κάπνισμα συμβάλλει σε αυτή την οδό, η επίδραση στα TL γίνεται μέσω της τελομεράσης και η σχέση μεταξύ καπνίσματος και ΔΕΠ-Υ μπορεί να οφείλεται σε φλεγμονή. Γι' αυτό, τα ευρήματα των Howell et al. (2022) αντικατοπτρίζουν συνδυασμένες συνέπειες της φλεγμονής, παρά άλλες πιο τυπικές εκτιμήσεις για αυξημένο οξειδωτικό στρες και ως επακόλουθο βραχύτερα TL. Θα

χρειαστεί να γίνουν νέες μελέτες, με στόχο την εύρεση πρόσθετων δεικτών κυτταρικής διαφοροποίησης, όπως η τελομεράση και οι κυτταρικοί δείκτες βλάβης του DNA, καθώς και διερευνήσεις της σχέσης με τη φλεγμονή, που συμπληρώνονται από προκλινικά ζωικά μοντέλα, για την καλύτερη αποσαφήνιση και διαχωρισμό αυτών των πολύπλοκων οδών (Howell et al., 2022).

Αν και το προγεννητικό κάπνισμα της μητέρας συσχετίστηκε θετικά με το μεταγεννητικό κάπνισμα της μητέρας, το μεταγεννητικό κάπνισμα της μητέρας δεν συσχετίστηκε με τη βρεφική TL σε καμία στιγμή ούτε με συμπτώματα ΔΕΠ-Υ. Δεδομένου ότι οι μετα-αναλύσεις που αξιολογούν τα ποσοστά φθοράς των τελομερών σε ενήλικες καπνιστές δεν καταδεικνύουν μεγαλύτερη τριβή στους καπνιστές σε σύγκριση με τους μη καπνιστές (Bateson et al., 2019), απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την αξιολόγηση της τριβής των TL σε διάφορα στάδια της ζωής για να βοηθήσουν τους κλινικούς ιατρούς να κατευθύνουν στο πλέον επιδραστικό σημείο έκθεσης, καθώς σχετίζεται με μακροπρόθεσμες εκβάσεις. Δεδομένου του πιθανού ρόλου της προωρότητας στη δυναμική των TL των βρεφών και των συμπτωμάτων ΔΕΠ-Υ ως συνάρτηση της προγεννητικής καπνιστικής συνήθειας της μητέρας, οι Howell et al. (2022) έκαναν αναλύσεις που εξαιρούσαν βρέφη με ηλικία κύησης μικρότερης των 37 εβδομάδων και τα ευρήματα ήταν συνεπή. Οι Howell et al. (2022) δεν εξέτασαν κοινούς γενετικούς παράγοντες που θα σχετίζονταν με τις καπνιστικές συμπεριφορές και το TL, και παρ' όλο που υπάρχουν ενδείξεις κληρονομικότητας στο μήκος των τελομερών μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν στοιχεία κοινού γενετικού κινδύνου με τις καπνιστικές συμπεριφορές και το μήκος των τελομερών. μελλοντικές μελέτες που θα λογιστικοποιούν γενετικές συνεισφορές είναι δικαιολογημένες. Τέλος, η αναφορά συμπτωμάτων από τη μητέρα έγινε σε πολύ νεαρή ηλικία και βασίστηκε στις βαθμολογίες της υποκλίμακας CBCL (Λίστα Ελέγχου Παιδικής Συμπεριφοράς για γονείς ή/και καθηγητές), οι οποίες δεν αποτελούν διαγνωστικά στοιχεία της ΔΕΠ-Υ, καθώς απαιτείται προσοχή. Ωστόσο, η συσχέτιση μεταξύ των βαθμολογιών της υποκλίμακας ΔΕΠ-Υ και της μεταγενέστερης διάγνωσης της ΔΕΠ-Υ είναι υψηλή, αν και είναι δυνατή η μεταγενέστερη μεταβλητότητα. Απαιτούνται πρόσθετες μελέτες για την καλύτερη κατανόηση της σχέσης μεταξύ της προγεννητικής έκθεσης στο κάπνισμα, της πορείας που διαγράφει η φθορά του μήκους των τελομερών και των κοινωνικο-συναισθηματικών και συμπεριφορικών αποτελεσμάτων σε όλη την παιδική ηλικία (Howell et al., 2022).

2.3 Σχέση με την καπνιστική συνήθεια του πατέρα

Υποκινούμενοι από την υπόθεση της αναπτυξιακής προέλευσης της υγείας και της ασθένειας (DOHaD, δηλ. επιβλαβείς εκθέσεις σε παράγοντες κινδύνου, οι οποίες συμβαίνουν νωρίς στη ζωή, ενώ αναπτύσσονται ιστοί και όργανα, μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ασθένειας αργότερα) (Larahn & Paquette, 2022), ότι οι εκβάσεις της υγείας των απογόνων μπορεί να προκαλούνται από την έκθεση της μητέρας σε κίνδυνο στο χρονικό διάστημα γύρω από την εγκυμοσύνη, οι ερευνητές συνήθιζαν να δίνουν μεγαλύτερη προσοχή στον αντίκτυπο της έκθεσης της μητέρας στις εκβάσεις της υγείας των απογόνων, παρά σ' αυτόν από τις εκθέσεις του πατέρα σε κίνδυνο. Στοιχεία που έχουν εντοπιστεί προηγούμενα αποκάλυψαν ότι η καπνιστική συνήθεια των γονέων ή η έκθεση στη νικοτίνη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ήταν οι παράγοντες κινδύνου για τους απογόνους, για την ανάπτυξη ΔΕΠ-Υ. Πρόσφατα, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι η συσχέτιση της καπνιστικής συνήθειας της μητέρας με τον κίνδυνο ΔΕΠ-Υ των απογόνων ήταν ισχυρότερη από αυτή της καπνιστικής συνήθειας του πατέρα. Σε σύγκριση με τον παγκόσμιο μέσο επιπολασμό του καπνίσματος (33,5% για τους άνδρες και 6,7% για τις γυναίκες) (Flor et al., 2021), υπήρχε πολύ υψηλότερος επιπολασμός του καπνίσματος στους άνδρες (47,2%) και χαμηλότερος επιπολασμός μεταξύ των γυναικών (2,7%) στην Κίνα. Επιπλέον, περίπου το 83% των Κινέζων καπνιστών σταμάτησαν το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Σε πρόσφατη μελέτη σε παιδιά στην Κίνα (Lin et al., 2021) διαπιστώθηκε ότι η έκθεση της μητέρας σε SHS (δευτερογενής καπνός, second-hand smoke) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συσχετίστηκε με τους απογόνους που ανέπτυξαν ΔΕΠ-Υ.

Ωστόσο, τα δεδομένα και τα στοιχεία σχετικά με τον βαθμό στον οποίο η έκθεση του πατέρα στο κάπνισμα έναν χρόνο πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης επηρεάζει τον κίνδυνο των απογόνων για ΔΕΠ-Υ στον κινεζικό πληθυσμό, είναι σπάνια. Αντιφατικά, μια πρόσφατη μελέτη διαπίστωσε ότι ο SHS από τη μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και η διακοπή του καπνίσματος από αυτή πριν από την εγκυμοσύνη δεν συσχετίστηκαν με τον κίνδυνο των απογόνων για ΔΕΠ-Υ. Επομένως, παραμένει άγνωστο κατά πόσο η διακοπή του καπνίσματος από τους γονείς πριν από την εγκυμοσύνη συσχετίστηκε με τον κίνδυνο των απογόνων για ΔΕΠ-Υ, ή πώς τα πρότυπα έκθεσης των γονέων στο κάπνισμα πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα μπορούσαν να επηρεάσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης ΔΕΠ-Υ μεταξύ παιδιών στην Κίνα (Liu et al., 2022).

Στη μελέτη τους, οι Liu et al. (2022) βρήκαν τις συσχετίσεις μεταξύ της έκθεσης του πατέρα στο κάπνισμα πριν/κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του κινδύνου ΔΕΠ-Υ των απογόνων. Τα παιδιά των οποίων οι πατέρες κάπνιζαν πριν από την εγκυμοσύνη ή τα παιδιά των οποίων οι γονείς είχαν εκτεθεί στο κάπνισμα πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είχαν περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν ΔΕΠ-Υ κατά την παιδική ηλικία από εκείνα των οποίων οι πατέρες ή και οι δύο γονείς δεν είχαν εκτεθεί ποτέ στο κάπνισμα. Τα ευρήματά μας υποστηρίζονται από προηγούμενες μελέτες που ανέφεραν ότι το κάπνισμα από τους γονείς κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αύξησε τον κίνδυνο για τους απογόνους να αναπτύξουν ΔΕΠ-Υ. Είναι ενδιαφέρον ότι λόγω της υψηλής συσχέτισης μεταξύ της καπνιστικής συνήθειας του πατέρα και της έκθεσης της μητέρας σε SHS στη μελέτη τους οι Liu et al. (2022) διαπίστωσαν ότι η έκθεση της μητέρας σε SHS κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν συσχετίστηκε με τον κίνδυνο ΔΕΠ-Υ των απογόνων μετά την προσαρμογή για την καπνιστική συνήθεια του πατέρα.

Οι ερευνητές ανακάλυψαν ότι το κάπνισμα θα μπορούσε να επηρεάσει την ποιότητα του σπέρματος και των σπερματοζωαρίων (π.χ. μειωμένος όγκος σπέρματος, μειωμένη συγκέντρωση και κινητικότητα σπερματοζωαρίων, θραύσματα κλώνου δεοξυριβονουκλεϊκού οξέος (DNA), μεταλλάξεις DNA ή υψηλότερος κατακερματισμός του DNA), τα οποία θα μπορούσαν να προκαλέσουν τους απογόνους σε κίνδυνο δυσμενών εκβάσεων (Rehman et al., 2019).

Προηγούμενο πείραμα σε ζώα έδειξε ότι αρσενικοί ποντικοί που εκτέθηκαν στη νικοτίνη θα μπορούσαν να δημιουργήσουν απογόνους με προβλήματα συμπεριφοράς. Σημειώνεται ότι, αυξημένα επίπεδα δραστικών μορφών οξυγόνου και μειωμένα επίπεδα αντιοξειδωτικών, τα οποία επηρέασαν την ποιότητα του σπέρματος και προκάλεσαν βλάβη στο DNA του σπέρματος, παρατηρήθηκαν στο σπερματικό πλάσμα των καπνιστών (Liu et al., 2022).

Επιπλέον, η αλλαγή των επιπέδων των ορμονών του πατρικού φύλου μπορεί να διαδραματίσει πιθανούς μεσολαβητικούς ρόλους μεταξύ του πατρικού καπνίσματος και της ποιότητας του σπέρματος. Πρόσφατες μελέτες παρατήρησαν αντίστροφες συσχετίσεις μεταξύ της ωχρινότροπου ορμόνης (luteinizing hormone, LH) και της κινητικότητας ή της μορφολογίας του σπέρματος (Rehman et al., 2019), και αυξημένα επίπεδα LH στον ορό και σφαιρίνης που δεσμεύει τη σεξουαλική ορμόνη παρατηρήθηκαν σε άνδρες καπνιστές περισσότερο από ό,τι σε άνδρες μη καπνιστές. Επιπλέον, η συσσώρευση στοιχείων υποστήριξε ότι το κάπνισμα έχει αντίκτυπο στη μεθυλίωση του DNA του σπέρματος. Συνολικά, το κάπνισμα από τον πατέρα πριν από την εγκυμοσύνη μπορεί να επηρεάσει την

ποιότητα του σπέρματος και θα μπορούσε να είναι ένας πιθανός παράγοντας κινδύνου για τους απογόνους να αναπτύξουν ΔΕΠ-Υ (Liu et al., 2022).

Στη μελέτη των Liu et al. (2022) προτάθηκε ότι τα παιδιά που αναπτύσσουν ΔΕΠ-Υ μπορεί να επηρεάζονται από την έκθεση των γονέων στο κάπνισμα, κυρίως από το κάπνισμα από τον πατέρα, πριν από την εγκυμοσύνη. Ως εκ τούτου, δικαιολογούνται μελλοντικές μεγαλύτερες και προοπτικές μελέτες, με έμφαση στον αντίκτυπο των χρονικών σημείων διακοπής του καπνίσματος στον κίνδυνο ΔΕΠ-Υ των απογόνων.

Η μελέτη των Liu et al. (2022) έχει μια σειρά από δυνατά σημεία. Πρώτον, αυτή η μελέτη κοόρτης έχει μεγάλο μέγεθος δείγματος στην αστική περιοχή της Κίνας. Δεύτερον, οι πληροφορίες διάγνωσης της ΔΕΠ-Υ των παιδιών λήφθηκαν μέσω του νοσοκομείου, γεγονός που θα μπορούσε να ελαχιστοποιήσει την προκατάληψη από εσφαλμένη ταξινόμηση (misclassification bias). Τρίτον, λίγες περιπτώσεις καπνίσματος από τη μητέρα και ο υψηλός επιπολασμός του καπνίσματος από τον πατέρα παρέχουν μια μοναδική ευκαιρία για την αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ του καπνίσματος από τον πατέρα και του κινδύνου ΔΕΠ-Υ των απογόνων. Τέλος, ένα υψηλό ποσοστό απόκρισης των συμμετεχόντων στην έρευνα στο ξεκίνημα των μετρήσεων (πάνω από 90%) θα μπορούσε να ελαχιστοποιήσει την πιθανή μεροληψία επιλογής (Liu et al., 2022).

Υπάρχουν αρκετοί περιορισμοί στη μελέτη των Liu et al. (2022). Πρώτον, δεδομένα σχετικά με τις πληροφορίες διάγνωσης της παιδικής ΔΕΠ-Υ των γονέων δεν ήταν διαθέσιμα σε αυτή τη μελέτη λόγω έλλειψης προτύπων διάγνωσης ΔΕΠ-Υ στην Κίνα όταν αυτοί οι γονείς ήταν παιδιά πριν από δεκαετίες. Για το λόγο αυτό, ελέγξαμε το οικογενειακό ιστορικό ψυχικής ασθένειας των γονέων και διαπιστώσαμε ότι αυτή η μεταβλητή δεν μπερδέψε τη συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος από τους γονείς και του κινδύνου ΔΕΠ-Υ των απογόνων στη μελέτη μας. Δεύτερον, οι πληροφορίες για την έκθεση στην εγκυμοσύνη αναφέρθηκαν από τους ίδιους τους γονείς αναδρομικά. Ως εκ τούτου, η μεροληψία ανάκλησης στη μνήμη είναι αναπόφευκτη, αν και έγιναν προσπάθειες όπως οι επαγγελματίες δημόσιας υγείας που σχεδίασαν όλα τα ερωτηματολόγια και οι καλά εκπαιδευμένοι εργαζόμενοι στο χώρο που διεξήγαγαν τη συλλογή δεδομένων, τον καθαρισμό δεδομένων και τον ποιοτικό έλεγχο, για να ελαχιστοποιηθεί η μεροληψία ανάκλησης. Τρίτον, δεν ήταν διαθέσιμες λεπτομερείς πληροφορίες για το κάπνισμα από τους γονείς κατά τη διάρκεια διαφορετικών περιόδων εγκυμοσύνης (Liu et al., 2022).

2.4 Άλλες συνέπειες, εκτός της ΔΕΠ-Υ

Αν και η εγκυμοσύνη είναι ένα από τα ισχυρότερα κίνητρα για τη διακοπή του καπνίσματος, ένα σημαντικό ποσοστό των γυναικών εξακολουθεί να καπνίζει κατά τη διάρκεια της κύησης. Μια σημαντική πτυχή που πρέπει να ληφθεί υπόψη, είναι ότι οι γυναίκες που συνεχίζουν να καπνίζουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μειώνουν την κατανάλωση καπνού, με την πεποίθηση ότι αυτό μπορεί να ελαχιστοποιήσει ή να εξαλείψει τον κίνδυνο για το έμβρυο, παρά τις ενδείξεις ότι δεν υπάρχει κανένα όριο κάτω από το οποίο η έκθεση στον καπνό είναι ακίνδυνη (Inoue-Choi et al., 2017; Míguez & Pereira, 2021).

Το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (SDP) αποτελεί σοβαρή ανησυχία για τη δημόσια υγεία, παρά τις συνεχείς αναφορές για τις επιβλαβείς επιπτώσεις της έκθεσης σε SDP στο έμβρυο και τις προσπάθειες για παρέμβαση που στοχεύουν στη μείωση των ποσοστών καπνίσματος. Το SDP σχετίζεται με ένα ευρύ φάσμα εκβάσεων της υγείας των απογόνων. Ειδικότερα, πρόκειται για πολυάριθμες μελέτες που υποστηρίζουν μια σχέση μεταξύ συμπεριφοράς με την οποία εξωτερικεύονται τα παιδιά και του SDP (Tiesler and Heinrich, 2014).

Η κατανάλωση καπνού στην περιγεννητική περίοδο είναι ένας από τους λίγους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με δυσμενή έκβαση. Η κατανάλωση καπνού κατά τη διάρκεια της σύλληψης και της εγκυμοσύνης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο παθήσεων του πλακούντα, έκτοπης κύησης και αυτόματης αποβολής. Επίσης, εγκυμονεί κινδύνους για την υγεία του μωρού. Ο πρόωρος τοκετός και το χαμηλό βάρος γέννησης ή το μικρό για την ηλικία κύησης έμβρυο (small for gestational age, SGA), είναι από τις πιο συχνές συνέπειες. Μωρά που γεννιούνται από μητέρες που καπνίζουν, έχουν βάρος περίπου 150 έως 250 g λιγότερο από τα μωρά που γεννιούνται από μητέρες που δεν καπνίζουν (Timur Taşhan et al., 2017).

Υπάρχει επίσης αυξημένος κίνδυνος περιγεννητικής θνησιμότητας και καθυστέρησης της ανάπτυξης. Αντίθετα, η διακοπή του καπνίσματος πριν ή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μειώνει αυτούς τους κινδύνους (Míguez & Pereira, 2021).

Στη μεταγεννητική περίοδο, σε περίπτωση θηλασμού, το βρέφος εκτίθεται στη νικοτίνη μέσω του μητρικού γάλακτος, γεγονός το οποίο μπορεί να προκαλέσει ναυτία και διάρροια. Πολλές καπνίστριες μητέρες επιλέγουν να μην θηλάσουν για να αποτρέψουν

πιθανές επιβλαβείς επιπτώσεις στο μωρό, παραιτούμενες έτσι από τα οφέλη του θηλασμού (Míguez & Pereira, 2021).

Από την άλλη πλευρά, η παρουσία ενός καπνιστή στο άμεσο περιβάλλον εκθέτει τους μη καπνιστές στον καπνό του τσιγάρου. Αυτή η ακούσια ή παθητική έκθεση στον καπνό αυξάνει επίσης τον κίνδυνο ασθένειας. Τα βρέφη μπορεί να γίνουν παθητικά καπνιστές λόγω της κατανάλωσης καπνού είτε από τους γονείς, είτε από άλλα μέλη του νοικοκυριού, γεγονός που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο, μεταξύ άλλων, για αναπνευστικές ασθένειες (U.S. Department of Health and Human Services, 2014).

Το SDP έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο για διαταραχή συμπεριφοράς, εγκληματικότητα και ΔΕΠ-Υ. Υπάρχει σημαντικό ενδιαφέρον για την κατανόηση της φύσης αυτών των αναφερόμενων συσχετισμών, ιδιαίτερα υπό το φως πιο πρόσφατων γενετικά ενημερωμένων μελετών, στις οποίες υποδηλώνεται ότι η σχέση της SDP με την εξωτερική συμπεριφορά είναι λιγότερο σαφής. Ορισμένες γενετικά ευαίσθητες προσεγγίσεις, υποδηλώνουν ότι το SDP συνδέεται αιτιωδώς με μια συμπεριφορά που αποδιοργανώνει και διασπά την προσοχή. Για παράδειγμα, οι Gaysina et al. εξέτασαν το 2013 τη συσχέτιση μεταξύ SDP και προβλημάτων συμπεριφοράς των απογόνων, μεταξύ παιδιών που ανατρέφονται από γενετικά συγγενείς και γενετικά μη συνδεόμενες μαζί τους μητέρες. Βρήκαν ότι υπάρχει συσχέτιση ακόμη και όταν γίνεται έλεγχος για παράγοντες που προέρχονται από το περιβάλλον μετά τη γέννηση και για συσχέτιση μεταξύ γονότυπου και περιβάλλοντος επίσης μεταγεννητικά. Ωστόσο, άλλοι προτείνουν ότι ορισμένες συσχετίσεις της SDP με τη συμπεριφορά με την οποία εξωτερικεύονται τα παιδιά, μπορεί να οφείλονται σε αδυναμία επαρκούς ελέγχου από τους ερευνητές για επιρροές που ασκούνται σε όλα τα μέλη της οικογένειας, οι οποίες περιλαμβάνουν γενετικούς και κοινούς για όλη την οικογένεια περιβαλλοντικούς παράγοντες, ιδιαίτερα όταν εξετάζεται η επίδραση της SDP στα προβλήματα συμπεριφοράς των απογόνων, στην εγκληματικότητα και στη ΔΕΠ-Υ. Με τέτοια μεταβλητότητα μεταξύ των μελετών και έντονη ανταλλαγή επιχειρημάτων για το όλο θέμα, είναι δύσκολο να καθοριστεί ο καλύτερος τρόπος επίλυσης αυτών των ασυνεπειών μεταξύ των μελετών (Khopik et al., 2016).

Στην πραγματικότητα, επί του πεδίου κλινικές δοκιμές σύμφωνες με το DSM-IV και άλλες μελέτες, έχουν προτείνει ότι οι αναφορές γονέων και δασκάλων για τα συμπτώματα της ΔΕΠ-Υ μπορεί πράγματι να αντικατοπτρίζουν σημαντικές και έγκυρες διαφορές στη συμπεριφορά και τη λειτουργική έκπτωση στο σπίτι και στο σχολείο (Narad et al., 2015).

Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι οι αξιολογήσεις γονέων και δασκάλων ευθύνονται για τη μοναδική διακύμανση της λειτουργικής έκπτωσης ενός παιδιού (unique variance, η διακύμανση σε ένα κριτήριο, η οποία εξηγείται από έναν μόνο προγνωστικό παράγοντα, ενώ η κοινή διακύμανση είναι η διακύμανση στο κριτήριο, η οποία σχετίζεται ή εξηγείται από περισσότερες από μία μεταβλητές, σε μια προσπάθεια πρόβλεψης). Έτσι, κάθε ένας από όσους αναφέρουν τέτοια στοιχεία έχει μια μοναδική προοπτική ως προς θέματα συμπεριφοράς και από μια κλινική προοπτική, η οποία είναι σημαντικό να αποτυπωθεί. Ειδικότερα, κατά την εξέταση της επίδρασης του SDP στις εκβάσεις συμπεριφοράς του παιδιού, η χωριστή εξέταση των αξιολογήσεων γονέα και δασκάλου είναι κρίσιμη, καθώς οι γονείς έχουν προσωπική γνώση της δικής τους καπνιστικής συμπεριφοράς κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης κάθε παιδιού, η οποία έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει μεροληψία στις αξιολογήσεις τους (Knozik et al., 2016).

2.5 Πιθανές οδοί έκθεσης σε SDP για την ανάπτυξη συμπτωμάτων ΔΕΠ-Υ

Υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία σε ερευνητικά μοντέλα τρωκτικών τα οποία εκτέθηκαν προγεννητικά στη νικοτίνη και σε έρευνα σε ανθρώπους για την SDP, με τα οποία προτείνεται ότι υπάρχουν εύλογες βιολογικές οδοί, μέσω των οποίων η προγεννητική έκθεση στη νικοτίνη δρα στις νευρικές οδούς και στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο με τέτοιο τρόπο, που θα μπορούσε να οδηγήσει σε ελλείμματα μεταγενέστερα στη μάθηση, μνήμη, συμπεριφορά και ανάπτυξη (π.χ. με δέσμευση σε νικοτινικούς χολινεργικούς υποδοχείς και δυνητικά με αποτέλεσμα την πρόωρη έναρξη της διαφοροποίησης των κυττάρων, που οδηγεί σε θάνατο των εγκεφαλικών κυττάρων, δομικές αλλαγές σε περιφερειακές περιοχές και αλλοιωμένα συστήματα νευροδιαβιβαστών. Παρά τα στοιχεία από μοντέλα ζώων που υποδηλώνουν ότι η προγεννητική έκθεση μπορεί να ασκήσει μοναδική και συγκεκριμένη επίδραση στα συμπτώματα ΔΕΠ-Υ, υπάρχει ουσιαστική συζήτηση ως προς το εάν αυτή η συσχέτιση είναι δυνητικά αιτιολογική (Knozik et al., 2016). ή εάν η συσχέτιση προκύπτει λόγω αδυναμίας επαρκούς ελέγχου στις έρευνες, για κοινές οικογενειακές επιρροές, συμπεριλαμβανομένων γενετικών και οικογενειακών περιβαλλοντικών παραγόντων (Estabrook et al., 2015).

Έτσι, αν και η βιβλιογραφία γενικά προτείνει τη δυνατότητα μιας συγκεκριμένης SDP επίδρασης σε συμπεριφορές τύπου ΔΕΠ-Υ, λόγω των σχεδιασμών δειγματοληψίας που δεν λαμβάνουν πάντα υπόψη άλλους συγχυτικούς παράγοντες, είναι αδύνατο να ειπωθεί σε ποιο βαθμό αυτές οι επιδράσεις είναι ειδικές για το SDP ή οφείλονται σε άλλες, δυνητικά συσχετιζόμενες μεταβλητές, όπως η μετάδοση ως γενετικό χαρακτηριστικό (κληρονομικότητα), άλλους παράγοντες που είναι κοινοί για τα μέλη μιας οικογένειας ή άλλες εκθέσεις σε παράγοντες, οι οποίες έχουν συμβεί προγεννητικά (Marceau et al., 2018).

3. Τρόποι για τη διακοπή του καπνίσματος προγεννητικά

3.1 Παρέμβαση για τη διακοπή του καπνίσματος

Τα τρέχοντα στοιχεία δείχνουν ότι τα ποσοστά διακοπής του καπνίσματος μέχρι το τέλος της εγκυμοσύνης, κυμαίνονται σε μεγάλο εύρος. Παρ' όλο που ορισμένες μελέτες έχουν δείξει τα ποσοστά διακοπής του καπνίσματος έως και 75%, άλλες μελέτες με διαφορετικά πληθυσμιακά χαρακτηριστικά έχουν βρει απογοητευτικά ποσοστά διακοπής, σχεδόν κάτω από 35% (Siu, 2015).

Οι περισσότερες γυναίκες που μπορούν να κόψουν μόνες τους το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, τείνουν να σταματήσουν το κάπνισμα πριν από την πρώτη προγεννητική επίσκεψη σε γιατρό. Δυστυχώς, αν δεν γίνει ιατρική παρέμβαση, οι γυναίκες που δεν σταματούν το κάπνισμα μετά την πρώτη τους προγεννητική επίσκεψη είναι πιθανό να συνεχίσουν το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Τέσσερις τρόποι μέτρησης της εξάρτησης που χρησιμοποιούνται συχνά, όπως ο αριθμός των τσιγάρων που καπνίζονται ανά ημέρα, οι βαθμολογίες στο τεστ Fagerstrom (ερωτηματολόγιο με έξι ερωτήσεις) για την εξάρτηση από το τσιγάρο και η συχνότητα των παρορμήσεων και το επίπεδο του εκπνεόμενου μονοξειδίου του άνθρακα (CO), προβλέπουν την αποχή από το κάπνισμα βραχυπρόθεσμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και προς το τέλος της, με παρόμοια προγνωστική εγκυρότητα (Riaz et al., 2016).

Ένα σημαντικό πρόβλημα που επηρεάζει την πρόθεση διακοπής του καπνίσματος είναι η αύξηση βάρους. Σε μια διαχρονική μελέτη που εξέτασε την αύξηση βάρους κατά την κύηση με βάση την κατάσταση της καπνιστικής συνήθειας, οι γυναίκες που διέκοψαν το κάπνισμα παρουσίασαν γρήγορο ρυθμό αύξησης βάρους κατά τα δύο τελευταία τρίμηνα, υποδηλώνοντας έτσι ότι αυτή η ομάδα υψηλού κινδύνου μπορεί να επωφεληθεί από στοχευμένες παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής για να διασφαλιστεί ότι το βάρος τους θα αυξηθεί μόνο σύμφωνα με στις πρόσφατες συστάσεις για την εγκυμοσύνη, του Ινστιτούτου Ιατρικής (Institute of Medicine, IOM) (Ioakeimidis et al., 2019).

3.1.1 Τα οφέλη από τη διακοπή του καπνίσματος

Η εγκυμοσύνη παρέχει μια μοναδική ευκαιρία για ιατρική παρέμβαση για τη διακοπή του καπνίσματος, επειδή οι γυναίκες σε προγεννητική φροντίδα επισκέπτονται συχνά τους γιατρούς τους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους, δίνοντας έτσι πολλαπλές ευκαιρίες

αξιολόγησης και ενίσχυσης της αποχής. Είναι σημαντικό ότι οι ανησυχίες σχετικά με τους κινδύνους του καπνίσματος για το έμβρυο χρησιμεύουν ως πρόσθετο κίνητρο για τη διακοπή του καπνίσματος. Οι βελτιώσεις στην υγεία περιλαμβάνουν μεγαλύτερη επιβίωση του εμβρύου στα αρχικά στάδια της εγκυμοσύνης, όπως λιγότερες πρώιμες αποβολές, μειωμένες πιθανότητες να γεννηθεί νεκρό ως θνησιγένεια και μακροπρόθεσμη επιβίωση, δηλαδή μείωση του ξαφνικού απροσδόκητου θανάτου στη βρεφική ηλικία. Ένα ενδιαφέρον εύρημα είναι ότι τα μελλοντικά οφέλη περιλαμβάνουν τη μείωση της πιθανότητας (σχεδόν 50%) των απογόνων να αρχίσουν να καπνίζουν, εάν η μητέρα είναι μη καπνίστρια. Αυτό θα σταματήσει τελικά τον κύκλο της κληρονομικής συνήθειας καπνίσματος από τη μια γενιά στην άλλη (Ioakeimidis et al., 2019).

3.1.2 Στρατηγικές για τη διακοπή του καπνίσματος - Αποχή ή μείωση του τσιγάρου

Αν και η αποχή που ξεκινά νωρίς στην εγκυμοσύνη θα αποδώσει τα μεγαλύτερα οφέλη για το έμβρυο και τη μητέρα, η διακοπή του καπνίσματος σε οποιοδήποτε σημείο της εγκυμοσύνης μπορεί να αποφέρει οφέλη. Από την άλλη πλευρά, η μείωση του αριθμού των τσιγάρων που καπνίζονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, δεν οδήγησε σε σταθερή βελτίωση στα περιγεννητικά αποτελέσματα. Αυτό το εύρημα, σε συνδυασμό με τις ανησυχίες ότι οι γυναίκες που μειώνουν τον αριθμό των τσιγάρων που καπνίζουν μπορεί να αντισταθμίσουν εισπνέοντας καπνό βαθύτερα, οδήγησε στη σύσταση ότι πρωταρχικός στόχος πρέπει να είναι η διακοπή του καπνίσματος και όχι η μείωση του αριθμού των καπνιστών τσιγάρων. Ωστόσο, τα πιθανά οφέλη της «περικοπής» δεν πρέπει να υποτιμηθούν. Σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο τυχαιοποιημένη δοκιμή «τσιγλάς» νικοτίνης (nicotine gum) για διακοπή του καπνίσματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οι γυναίκες στην ομάδα που χρησιμοποίησε την «τσιγλά» νικοτίνης κάπνιζαν λιγότερα τσιγάρα και τα νεογνά είχαν υψηλότερα βάρη γέννησης από εκείνα της ομάδας που έλαβε εικονικό φάρμακο (Oncken et al., 2008). Τα ευρήματα αυτής της δοκιμής μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να ενθαρρυνθούν οι έγκυες γυναίκες να μειώσουν τον αριθμό των τσιγάρων που καπνίζουν κάθε μέρα, εάν αποδειχθεί ότι δεν μπορούν να κόψουν εντελώς το κάπνισμα (Ioakeimidis et al., 2019).

4. Αποτελέσματα Μελετών

Η φλεγμονή αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ως αιτία ή συνέπεια κοινών προβλημάτων της ανθρωπότητας, όπως η παχυσαρκία, το στρες, η κατάθλιψη, η ρύπανση και ασθενειών όπως η αυτοανοσία, το άσθμα και οι μολύνσεις. Η ενεργοποίηση του μητρικού ανοσοποιητικού συστήματος (MIA), που προκαλείται τόσο από οξεία όσο και από συστηματική χρόνια φλεγμονή, θεωρείται ότι είναι ένας από τους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην παθογένεση των νευροαναπτυξιακών διαταραχών (NDD). Αν και υπάρχουν σημαντικά προκλινικά στοιχεία που υποστηρίζουν την υπόθεση για το MIA, τα αποδεικτικά στοιχεία στον άνθρωπο είναι ανόμοια (Han et al., 2021).

Η διαταραχή συμπεριφοράς είναι ένα ψυχιατρικό σύνδρομο που εμφανίζεται συχνότερα στην παιδική ηλικία και την εφηβεία. Χαρακτηρίζεται από συμπτώματα επιθετικότητας προς ανθρώπους ή ζώα, καταστροφή περιουσίας, εξαπάτηση ή διάπραξη κλοπών και σοβαρές παραβιάσεις κανόνων. Οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν το ανδρικό φύλο, την καπνιστική συνήθεια της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, τη φτώχεια στην παιδική ηλικία, την έκθεση σε σωματική ή σεξουαλική κακοποίηση ή ενδοοικογενειακή βία και τις διαταραχές χρήσης ουσιών από τους γονείς ή την εγκληματική συμπεριφορά (Lillig, 2018).

Η καπνιστική συνήθεια της μητέρας συνδέεται με μια σειρά αρνητικών αποτελεσμάτων για την υγεία, συμπεριλαμβανομένου του αυξημένου κινδύνου που διατρέχουν τα παιδιά να αναπτύξουν ΔΕΠ-Υ (Miller et al., 2022).

Η ΔΕΠ-Υ είναι μια εξαιρετικά διαδεδομένη παιδική ψυχιατρική διαταραχή. Γενικά, ένα παιδί με ΔΕΠ-Υ έχει σημαντικά προβλήματα προσοχής με δυσκολία συγκέντρωσης σε ένα θέμα και γενικά συνδέεται με παρορμητικότητα και υπερβολική δραστηριότητα. Η αιτιολογία της ΔΕΠ-Υ στους περισσότερους ασθενείς είναι άγνωστη, αν και θεωρείται πολυπαραγοντική νόσος που προκαλείται από συνδυασμό γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων (Noori et al., 2022).

Διάφοροι παράγοντες, όπως η ύπαρξη ψυχικών, διατροφικών ή γενικών προβλημάτων υγείας κατά την παιδική ηλικία, καθώς και το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΔΕΠ-Υ. Τα συμπεριφορικά και ψυχολογικά χαρακτηριστικά της ΔΕΠ-Υ περιλαμβάνουν άγχος, διαταραχές της διάθεσης, διαταραχές συμπεριφοράς, γλωσσικές διαταραχές και μαθησιακές δυσκολίες. Αυτά τα συμπτώματα επηρεάζουν τα άτομα, τις οικογένειες και τις

κοινότητες, μεταβάλλοντας αρνητικά τα εκπαιδευτικά και κοινωνικά αποτελέσματα, τις τεταμένες σχέσεις γονέα-παιδιού και την αυξημένη χρήση των υπηρεσιών υγείας (Noori et al., 2022).

Τουλάχιστον τρία συμπτώματα θα πρέπει να έχουν παρατηρηθεί τους τελευταίους 12 μήνες, με τουλάχιστον ένα τους τελευταίους έξι μήνες, για τη διάγνωση διαταραχής της διαγωγής. Οι παρεμβάσεις συνίστανται στη θεραπεία συννοσηρών καταστάσεων όπως η ΔΕΠ-Υ, στην υποστήριξη σαφούς, άμεσης και θετικής επικοινωνίας μέσα στην οικογένεια και στην ενθάρρυνση της οικογένειας και των νέων να αποκτήσουν επαφή με ειδικούς και μέσα που διατίθενται στην κοινότητα (Lillig, 2018).

Η έκθεση *in utero* στον καπνό του τσιγάρου έχει συσχετιστεί με πολυάριθμες δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία των νεογνών, των βρεφών, των παιδιών, των εφήβων και των ενηλίκων (Tiesler & Heinrich, 2014).

Επισημαίνεται ο τρόπος ζωής της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ιδιαίτερα η έκθεσή της στη νικοτίνη, το αλκοόλ, την καφεΐνη και τα ναρκωτικά, ακόμη και σε φαινομενικά καλοήγη φάρμακα όπως η ακεταμινοφαΐνη, τείνουν να σχετίζονται με τη ΔΕΠ-Υ (Weissenberger et al., 2017).

Το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αποτελεί παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας. Η πλειοψηφία των εγκύων καπνιστών χρειάζονται βοήθεια για να σταματήσουν το κάπνισμα. Οι περισσότερες επιστημονικές εταιρείες συστήνουν θεραπεία αντικατάστασης νικοτίνης (nicotine replacement therapy, NRT) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αλλά αυτή η σύσταση παραμένει αμφιλεγόμενη λόγω της γνωστής εμβρυϊκής τοξικότητας της νικοτίνης (Blanc et al., 2021).

Μελέτες	Σκοπός	Είδος μελέτης	Αποτελέσματα
1. Haan et al., 2022.	Να προσδιοριστεί: (1) εάν η βιβλιογραφία υποστηρίζει τον αιτιώδη ρόλο της χρήσης ουσιών από τη μητέρα προγεννητικά, στη διάγνωση διαταραχών των απογόνων που εξωτερικεύονται και (2) εάν αυτές οι συσχετίσεις διαφέρουν μεταξύ των διαταραχών αυτών, μέσω της συμπεριφοράς.	Συστηματική ανασκόπηση. Περιλήφθηκαν μελέτες που εξέταζαν το κάπνισμα, τη χρήση αλκοόλ ή καφεΐνης προγεννητικά.	63 μελέτες, 46 από τις οποίες διερεύνησαν το κάπνισμα και τη ΔΕΠ-Υ. Μετα-αναλύθηκαν επτά μελέτες. Η μεγαλύτερη μετα-ανάλυση, με γενετικά ευαίσθητο σχεδιασμό, περιλάμβανε 1.011.546 συμμετέχοντες και δεν βρήκε στοιχεία για συσχέτιση.
2. Han, et al., 2021.	Να προσδιοριστεί η συσχέτιση μεταξύ φλεγμονωδών παθήσεων της μητέρας και των απογόνων, με νευροαναπτυξιακές διαταραχές (NDDs), όπως η ΔΕΠ-Υ.	Συστηματική ανασκόπηση. 32 μετα-αναλύσεις και 26 μεμονωμένες μελέτες.	Η ενεργοποίηση του μητρικού ανοσοποιητικού συστήματος (ΜΙΑ), τόσο από οξεία όσο και από συστηματική χρόνια φλεγμονή, εμπλέκεται στην παθογένεση των NDDs.
3. Lillig, 2018.	Ποια είναι η αντιμετώπιση της διαταραχής συμπεριφοράς στην παιδική ηλικία και την εφηβεία. και ποιοι είναι παράγοντες κινδύνου	Περιλήφθηκαν μετα-αναλύσεις, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, κλινικές δοκιμές και ανασκοπήσεις.	Οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν την καπνιστική συνήθεια της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι παρεμβάσεις συνίστανται στη θεραπεία συννοσηρών παθήσεων όπως η ΔΕΠ-Υ. Η ρισπεριδόνη φέρει μια υπό όρους σύσταση για τη θεραπεία της διασπαστικής και επιθετικής συμπεριφοράς σε ασθενείς με μέσο δείκτη νοημοσύνης και ODD ή διαταραχή συμπεριφοράς, με ή χωρίς ταυτόχρονη ΔΕΠ-Υ. Το μόνο επιπλέον φάρμακο με ευνοϊκή σύσταση υπό όρους, είναι το βαλπροϊκό.
4. Marcelle et al., 2020.	Η σχέση μεταξύ παραγόντων κινδύνου για μειωμένη γνωστική λειτουργία και	Ερευνητική εργασία Δείγμα 140 κοριτσιών με ΔΕΠ-Υ,	Η παρουσία υψηλής αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης βρέθηκε ότι είναι θετικός προγνωστικός

	κάπνισμα- υπέρταση στην κύηση.	στα πλαίσια ευρύτερης έρευνας.	παράγοντας της γνωστικής λειτουργίας των απογόνων σε ένα από τα τρία δείγματα (δείγμα όλων των κοριτσιών με ΔΕΠ-Υ).
5. Rice et al., 2018.	Σχέσεις μεταξύ καπνιστικής συνήθειας της μητέρας στην εγκυμοσύνη και των απογόνων, της ΔΕΠ-Υ, ή των προβλημάτων συμπεριφοράς.	Συστηματική ανασκόπηση.	Είναι απίθανο να υπάρχει ουσιαστική αιτιώδης επίδραση της καπνιστικής συνήθειας της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη, είτε σε ΔΕΠ-Υ, είτε σε προβλήματα συμπεριφοράς. Αντίθετα, για το βάρος γέννησης των απογόνων, τα ευρήματα υποστηρίζουν έντονα μια αρνητική αιτιώδη επίδραση της καπνιστικής συνήθειας της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη.
6. Blanc et al., 2021.	Αποτελέσματα των μελετών για την εφαρμογή θεραπείας αντικατάστασης νικοτίνης (nicotine replacement therapy, NRT) στην εγκυμοσύνη.	Συστηματική ανασκόπηση.	Η συνταγογράφηση NRT φαίνεται ότι σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο κολικού του βρέφους στους 6 μήνες, όπως στην περίπτωση του καπνίσματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, και με κίνδυνο ΔΕΠ-Υ.
7. Easey & Sharp, 2021.	Ο αντίκτυπος που μπορούν να έχουν οι συμπεριφορές του πατέρα που επηρεάζουν την υγεία του κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, στην ψυχική υγεία των απογόνων.	Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση μελετών για δυνητικά τροποποιήσιμες συμπεριφορές του πατέρα (κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ, κατανάλωση καφεΐνης και σωματική δραστηριότητα) στην προγεννητική περίοδο.	Με βάση τη συμπεριφορά του πατέρα για την υγεία και την έκβαση ψυχικής υγείας των απογόνων, βρέθηκαν αποδεικτικά στοιχεία συσχέτισης μεταξύ των συμπεριφορών του πατέρα γύρω από την εγκυμοσύνη και των προβλημάτων ψυχικής υγείας των απογόνων. Τα ισχυρότερα στοιχεία να εμφανίζονται για τη χρήση καπνού. Δύο μετα-αναλύσεις έδειξαν ότι η καπνιστική συνήθεια του πατέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σχετίζεται με

			μεγαλύτερες πιθανότητες για ΔΕΠ-Υ στους απογόνους.
8. Weissenberger et al., 2017.	Ποιες είναι οι διάφορες μορφές με τις οποίες παρουσιάζεται η ΔΕΠ-Υ (υπερκινητική, παρορμητική, με έλλειψη προσοχής και συνδυασμένη) με ιδιαίτερη έμφαση στους περιβαλλοντικούς (συμπεριλαμβάνονται κοινωνικοί παράγοντες), τον τρόπο ζωής και τις συννοσηρότητες.	Ανασκόπηση.	Οι τρόποι ζωής συχνά διαιωνίζονται στις οικογένειες και μερικές φορές προκαλούν άμεσα φαύλους κύκλους. Οι μητέρες εκθέτουν τα έμβρυα στη νικοτίνη και αυξάνουν τον κίνδυνο της διαταραχής στο παιδί τους. Τονίζεται η σημασία των τρόπων ζωής που σχετίζονται με τη διαταραχή και προτείνεται αντιμετώπιση με την ίδια προσοχή, όπως της ίδιας της διαταραχής.
9. Fageera et al., 2018.	Η ποσοτικοποίηση της απόκρισης σε εικονικό φάρμακο (placebo response, PR) σε παιδιά με ΔΕΠ-Υ, όπως αξιολογείται από τους γονείς και τους δασκάλους και διερεύνηση καθοριστικών παραγόντων της	Τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή διασταύρωσης με μεθυλφαινιδάτη. Παιδιά με ΔΕΠ-Υ (ηλικίες 6-12 ετών).	Για τους γονείς, το εισόδημα, η οικογενειακή κατάσταση, η εκπαίδευση, η καπνιστική συνήθεια της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και η προηγούμενη έκθεση σε ψυχοδιεγερτικά (prior psychostimulant exposure, PPE) έδειξαν σημαντική επίδραση στην PR. Για τους εκπαιδευτικούς, μόνο η εθνικότητα και η PPE είχαν αποτέλεσμα.
10. Noori et al., 2022.	Ποια είναι η αιτιολογία της ΔΕΠ-Υ και ποια η θεραπευτική προσέγγιση	Ανασκόπηση.	Έχει αναφερθεί ότι η χρόνια έκθεση σε αλκοόλ και/ή καπνό τσιγάρου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, είναι και αυτοί σχετικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση ΔΕΠ-Υ. Τα διαθέσιμα δεδομένα φαίνεται να υποστηρίζουν ότι οι φυσικοί και συνθετικοί αναστολείς της οδού σηματοδότησης των PI3K θα μπορούσαν να αποτελέσουν

			<p>μα θεραπευτική προσέγγιση που δίνει πολλές ελπίδες για νευρολογικές ασθένειες, συμπεριλαμβανομένης της ΔΕΠ-Υ. Οι διαθέσιμες πληροφορίες είναι σε πολύ προκαταρκτικό στάδιο.</p>
11. Chao et al., 2014.	<p>Σύνδρομο Tourette (TS) περιβαλλοντικοί παράγοντες και ΔΕΠ-Υ</p>	<p>Συστηματική ανασκόπηση και ποιοτική ανάλυση.</p>	<p>Η πλειοψηφία των αποτελεσμάτων για δημογραφικούς παράγοντες από την πλευρά των γονέων, όπως η ηλικία, η εκπαίδευση, η κοινωνικοοικονομική και η οικογενειακή κατάσταση, δεν αποκάλυψε σημαντική συσχέτιση με την εμφάνιση του TS ή την παρουσία συννοσηρότητας. Οι πιο σταθερά αναφερόμενοι παράγοντες ήταν η καπνιστική συνήθεια της μητέρας και το χαμηλό βάρος γέννησης.</p>
12. Tiesler & Heinrich, 2014.	<p>Να συνοψιστούν τα ευρήματα σχετικά με την προγεννητική έκθεση στη νικοτίνη και τη σχέση της με προβλήματα συμπεριφοράς στους απογόνους.</p>	<p>Ανασκόπηση.</p>	<p>Η πλειοψηφία των μελετών, και ιδιαίτερα αρκετές πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες, παρατήρησαν υψηλότερη πιθανότητα για ΔΕΠ-Υ ή συμπτώματά της σε εκτεθειμένα άτομα. Ωστόσο, τόσο οι μελέτες σε ανθρώπους όσο και σε ζώα, δεν παρέχουν σαφή στοιχεία αιτιώδους συνάφειας.</p>
13. Zhou et al., 2014.	<p>Να εξεταστεί η βιβλιογραφία σχετικά με τις επιπτώσεις της έκθεσης στον καπνό προγεννητικά και το μεταγεννητικό παθητικό ή δευτερογενές κάπνισμα (secondhand smoke, SHS) στην υγεία και την ανάπτυξη των παιδιών.</p>	<p>Ανασκόπηση.</p>	<p>Τα αποδεικτικά στοιχεία που υποστηρίζουν τις δυσμενείς επιπτώσεις της έκθεσης στο SHS είναι εκτεταμένα και επεκτείνονται, λόγω της βελτίωσης της τεχνολογίας και της αυξημένης ευαισθητοποίησης για το πρόβλημα δημόσιας υγείας. Συζητείται επίσης η αυξανόμενη</p>

			χρήση εναλλακτικών προϊόντων καπνού, και η ελάχιστη βιβλιογραφία σχετικά με τις πιθανές επιπτώσεις από την προγεννητική έκθεση σ' αυτά και στο παθητικό κάπνισμα.
14. Thapar & Rice, 2021.	Ο εντοπισμός των εκθέσεων σε κινδύνους από το περιβάλλον και προστατευτικούς παράγοντες που έχουν αιτιώδεις επιπτώσεις στην υγεία.	Ανασκόπηση.	Υπάρχουν συστηματικές διαφορές που σχετίζονται με την έκθεση της μητέρας στο κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Έτσι, οι μητέρες που καπνίζουν στην εγκυμοσύνη διαφέρουν από εκείνες που το διακόπτουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή δεν καπνίζουν καθόλου. Στη διαφορά περιλαμβάνονται κοινωνικοδημογραφικοί παράγοντες που σχετίζονται με τα αίτια ΔΕΠ-Υ και αντικοινωνικής συμπεριφοράς.
15. Miller et al., 2022.	Να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα των μηνυμάτων υγείας που διαδόθηκαν μέσω διαφημίσεων στο Facebook και επικεντρώθηκαν στη μείωση της έκθεσης στον καπνό του τσιγάρου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.	Δημιουργήθηκε ένα infographic στο οποίο επισημάνθηκαν οι επιπτώσεις της έκθεσης στον καπνό του τσιγάρου, στην πρόωμη γενετική ανάπτυξη (π.χ. επιγενετική) και τη συσχέτισή της με τη ΔΕΠ-Υ και τα συμπτώματα που σχετίζονται με τη ΔΕΠ-Υ. Σε μια πιλοτική δοκιμή, οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν στο infographic.	Οι χρήστες του Facebook ανταποκρίθηκαν περισσότερο στο διάγραμμα (σε σύγκριση με το βίντεο) και οι στατικές αναρτήσεις αποτέλεσαν έναν διάυλο επικοινωνίας που προτιμήθηκε (δηλαδή, υψηλότερη αφοσίωση με χαμηλότερο κόστος) για τη διάδοση μηνυμάτων.

5. Συζήτηση

Η ΔΕΠ-Υ είναι μια νευροαναπτυξιακή κατάσταση που επηρεάζει μεταξύ 5 και 8% όλων των παιδιών και των εφήβων, που χαρακτηρίζεται από μειωμένα επίπεδα απροσεξίας, υπερκινητικότητας και παρορμητικότητας. Τα υπάρχοντα γνωστικά μοντέλα της ΔΕΠ-Υ έχουν τοποθετήσει τα ελλείμματα της μνήμης εργασίας (working memory, WM) στον πυρήνα της ΔΕΠ-Υ και υποδηλώνουν ότι τα πρωτογενή ελλείμματα WM μπορεί επίσης να αποτελούν τη βάση των πρόσθετων ελλειμμάτων που σχετίζονται με την πάθηση. Αν και δεν παρουσιάζουν όλα τα παιδιά με ΔΕΠ-Υ ελλείμματα WM, εκείνα που αντιμετωπίζουν τελικά τέτοιο πρόβλημα, έχει βρεθεί ότι έχουν χειρότερες εκβάσεις για τη λειτουργικότητα, σε σύγκριση με τους διαγνωσμένους συνομηλίκους τους με τυπική λειτουργικότητα της WM (Marcelle et al., 2020).

Ακόμα κι έτσι, οι παράγοντες που συμβάλλουν στη μεταβλητότητα της απομειωμένης λειτουργικότητας της WM που παρατηρείται σε αυτό τον πληθυσμό, παραμένουν άγνωστοι. Στη μελέτη των Marcelle et al. (2020) εξετάστηκε η σχέση μεταξύ δύο γνωστών προγεννητικών και περιγεννητικών παραγόντων κινδύνου για μειωμένη γνωστική λειτουργία, το κάπνισμα στην κύηση και η υπέρταση, σε τρία ανεξάρτητα δείγματα παιδιών και εφήβων με ΔΕΠ-Υ (τα δείγματα ποικίλλουν σε σχέση με το μέγεθος του δείγματος και τις διαδικασίες μέτρησης της WM) (Marcelle et al., 2020).

Σε αντίθεση με τις υποθέσεις και την υπάρχουσα βιβλιογραφία, απροσδόκητα, η παρουσία υψηλής αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης βρέθηκε ότι είναι θετικός προγνωστικός παράγοντας της χωρητικότητας της WM των απογόνων σε ένα από τα τρία δείγματα (δείγμα όλων των κοριτσιών με ΔΕΠ-Υ) (Marcelle et al., 2020).

Οι Tiesler & Heinrich (2014), στην πλειοψηφία των μελετών και ιδιαίτερα σε αρκετές πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες, παρατήρησαν υψηλότερη πιθανότητα για ΔΕΠ-Υ ή συμπτώματά της σε άτομα εκτεθειμένα σε παράγοντες κινδύνου. Ωστόσο, τόσο οι μελέτες σε ανθρώπους όσο και σε ζώα δεν έχουν παράσχει σαφή στοιχεία σχετικά με την αιτιώδη συνάφεια.

Στον άνθρωπο, η προγεννητική έκθεση στη νικοτίνη έχει συσχετιστεί με αλλοιωμένη δομή και λειτουργία του εγκεφάλου στους απογόνους και ένας προτεινόμενος βιολογικός μηχανισμός σχετίζεται με τη δυσμενή επίδραση της νικοτίνης στα συστήματα νευροδιαβιβαστών κατά την ανάπτυξη του εγκεφάλου (Tiesler & Heinrich, 2014).

Οι Zhou et al. (2014) εξέτασαν την αυξανόμενη βιβλιογραφία σχετικά με τις επιπτώσεις της έκθεσης στον καπνό προγεννητικά και το μεταγεννητικό, παθητικό (ή δευτερογενές, secondhand smoke, SHS) κάπνισμα στην υγεία και την ανάπτυξη των παιδιών.

Εξετάστηκαν οι μηχανισμοί έκθεσης στο SHS, συμπεριλαμβανομένων των κρίσιμων περιόδων κατά τις οποίες η έκθεση σε προϊόντα καπνού φαίνεται ότι είναι ιδιαίτερα επιβλαβής για το αναπτυσσόμενο έμβρυο και το παιδί. Συζητήθηκαν οι δυσμενείς σωματικές εκβάσεις: σύνδρομο αιφνίδιου βρεφικού θανάτου, χαμηλό βάρος γέννησης, μειωμένη περιφέρεια κεφαλής, λοιμώξεις του αναπνευστικού, μέση ωτίτιδα, άσθμα, παιδικός καρκίνος, απώλεια ακοής, τερηδόνα και μεταβολικό σύνδρομο. Επιπλέον, περιγράφεται η συσχέτιση μεταξύ δυσμενών γνωστικών και συμπεριφορικών αποτελεσμάτων και εκθέσεων, όπως: διαταραχή διαγωγής, ΔΕΠ-Υ, χαμηλή επίδοση στο σχολείο και γνωστική εξασθένηση (Zhou et al., 2014).

Οι Thapar & Rice (2021) εξετάζουν σχεδιασμούς έρευνας που επικεντρώνονται στην οικογένεια, οι οποίοι μπορούν να διαχωρίσουν την επίδραση της έκθεσης σε παράγοντες που έρχονται από το περιβάλλον, από τις επιρροές της κληρονομικότητας που περνούν από έναν γονέα στους απογόνους. Εστιάζουν στην προγεννητική έκθεση σε παράγοντες και επισημαίνουν ότι οι σχεδιασμοί που επικεντρώνονται στην οικογένεια και μπορούν να διαχωρίσουν το προγεννητικό περιβάλλον των εμβρύων από συγχύσεις που οφείλονται στην κληρονομικότητα, είναι διαφορετικοί από εκείνους που είναι σε θέση να διαχωρίσουν τις εκθέσεις σε παράγοντες από το περιβάλλον αργότερα στη ζωή, από τις συγχύσεις λόγω κληρονομικότητας.

Παρέχουν μια σύντομη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με την καπνιστική συνήθεια της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και τη ΔΕΠ-Υ και τα προβλήματα συμπεριφοράς (Thapar & Rice, 2021).

Στη μελέτη των Liu et al. (2022) διαπιστώθηκε ότι οι απόγονοι διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν ΔΕΠ-Υ όταν οι πατέρες τους κάπνιζαν εντός ενός έτους πριν από την εγκυμοσύνη. Επιπλέον, η έκθεση των γονέων στο κάπνισμα από ένα έτος πριν από την εγκυμοσύνη έως τη γέννηση, ήταν ένας παράγοντας κινδύνου να αναπτύξουν ΔΕΠ-Υ οι απόγονοι.

Τα ευρήματα των Howell et al. (2022) επιβεβαιώνουν προηγουμένως δημοσιευμένες μελέτες που συνδέουν το TL απογόνων και το προγεννητικό κάπνισμα της μητέρας και υποστηρίζουν τη βιβλιογραφική βάση που καταδεικνύει τις διαγενεακές συνέπειες της προγεννητικής έκθεσης στον καπνό. Δεδομένα προηγούμενων μελετών επαναλαμβάνουν

ότι η συνέχιση του καπνίσματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή το κάπνισμα στο τρίτο τρίμηνο, συνδέεται με χειρότερες εκβάσεις από εκείνες τις μητέρες που είτε δεν κάπνισαν ποτέ, είτε διέκοψαν το κάπνισμα νωρίς στην εγκυμοσύνη. Στο μέλλον, το TL μπορεί να χρησιμεύσει ως προγνωστικός δείκτης των μεταγενέστερων κινδύνων για την υγεία των απογόνων. Τα ευρήματα των Howell et al. (2022) παρέχουν τη βάση για να το διερευνήσουν περαιτέρω τόσο από κλινική, όσο και από μηχανιστική άποψη. Για την καλύτερη κατανόηση αυτών των οδών απαιτούνται λεπτομερείς προοπτικές μελέτες που αξιολογούν την πορεία που διαγράφει η φθορά των TL σε παιδιά μητέρων που καπνίζουν προγεννητικά, από τη γέννηση έως την ενηλικίωση, και τη συσχέτιση με μακροπρόθεσμα αρνητικές εκβάσεις για την υγεία. Επιπλέον, μεγαλύτερες μελέτες με επαρκή ισχύ για τη διερεύνηση της δόσης και της διάρκειας έκθεσης μπορεί να καθορίσουν ευαίσθητες περιόδους αυξημένου κινδύνου για την νευροανάπτυξη και πρόσθετους παράγοντες τόσο στο προγεννητικό, όσο και στο μεταγεννητικό περιβάλλον (δηλ. διαβήτη κύησης, προεκλαμψία) που μπορούν να μετριάσουν τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα (Howell et al., 2022).

Ο εντοπισμός των προγεννητικών περιβαλλοντικών παραγόντων που έχουν πραγματικά αιτιώδεις επιπτώσεις στην ψυχοπαθολογία, αποτελεί σημαντική ερευνητική προτεραιότητα, αλλά είναι ζωτικής σημασίας να επιλεγεί ένας κατάλληλος ερευνητικός σχεδιασμός. Στην ανασκόπησή τους οι Rice et al. (2018) εξηγούν γιατί και τι είδους σχεδιασμοί είναι προτιμότεροι και εστιάζουν σε επικαιροποιημένους / ευαίσθητους σε θέματα γενετικής σχεδιασμούς. Στον τομέα της αναπτυξιακής ψυχοπαθολογίας, τα αιτιώδη συμπεράσματα σχετικά με τους προγεννητικούς κινδύνους δεν βασίζονταν πάντοτε σε αποδεικτικά στοιχεία που παράγονται από κατάλληλους σχεδιασμούς.

Εστιάζουν στις αναφερόμενες σχέσεις μεταξύ συνήθειας καπνίσματος της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και των απογόνων, της διαταραχής ελλειμματικής προσοχής / υπερκινητικότητας ή των προβλημάτων συμπεριφοράς. Πραγματοποιώντας μια συστηματική ανασκόπηση των ευρημάτων από σχεδιασμούς ερευνών γενετικά επικαιροποιημένους, και «τριγωνοποιώντας» ("triangulating") αποδεικτικά στοιχεία από μελέτες με διαφορετικά πρότυπα μεροληψίας, καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι είναι απίθανο να υπάρχει ουσιαστική αιτιώδης επίδραση της καπνιστικής συνήθειας της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη, είτε σε διαταραχή ελλειμματικής προσοχής/υπερκινητικότητας, είτε σε προβλήματα συμπεριφοράς. Αντίθετα, για το βάρος γέννησης των απογόνων (το οποίο χρησιμεύει ως θετικός

μάρτυρας, positive control) τα ευρήματα υποστηρίζουν έντονα μια αρνητική αιτιώδη επίδραση της καπνιστικής συνήθειας της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη (Rice et al., 2018).

Για το στρες της μητέρας στην εγκυμοσύνη, πολύ λίγες μελέτες εφαρμόζουν γενετικά ευαίσθητους σχεδιασμούς για να βγάλουν ασφαλή συμπεράσματα, αλλά μια συνέχεια που καταλήγει σε μεταγεννητικό στρες φαίνεται ότι έχει σημασία. Οι Rice et al. (2018) τονίζουν τη σημασία μιας υπέρβασης, πέρα από τους σχεδιασμούς μελετών παρατήρησης, για να γίνει συστηματική αξιολόγηση του εύρους των διαθέσιμων αποδεικτικών στοιχείων και να προκύψουν καινοτόμοι σχεδιασμοί ερευνών (Rice et al., 2018).

Η μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη των Andersson et al. (2020) σε εθνικό επίπεδο, δείχνει ότι οι γυναίκες με ΔΕΠ-Υ είναι πιο πιθανό να καπνίζουν τόσο στην αρχή, όσο και στο τέλος της εγκυμοσύνης και έχουν μικρότερη πιθανότητα διακοπής του καπνίσματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, σε σύγκριση με γυναίκες χωρίς ΔΕΠ-Υ. Η ύπαρξη ενός αδελφού με ΔΕΠ-Υ σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα καπνίσματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, υποδηλώνοντας μια κοινή οικογενειακή ευθύνη. Ο σημαντικά αυξημένος κίνδυνος καπνίσματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μεταξύ των γυναικών με ΔΕΠ-Υ υπογραμμίζει τη σημασία των πρώιμων παρεμβάσεων και της επαγγελματικής υποστήριξης σε αυτή την ομάδα, ειδικά καθώς η αποφυγή ή/και η διακοπή του καπνίσματος θα διασφάλιζε καλύτερα αποτελέσματα για τη μητέρα και το παιδί (Andersson et al., 2020).

Τα ευρήματα παρέχουν ένα σημείο εκκίνησης για πρόληψη και παρέμβαση. Τα προληπτικά μέτρα θα επικεντρωθούν κυρίως στη χρήση νικοτίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Σε αυτό το πλαίσιο, θα ήταν απαραίτητο να συγκεντρωθούν δεδομένα σχετικά με τη χρήση νικοτίνης ήδη κατά την προγεννητική φροντίδα των εγκύων γυναικών, όχι απλώς ως παράγοντα κινδύνου αλλά διαφοροποιημένα ανάλογα με την ημερήσια δόση νικοτίνης, για την παροχή κατάλληλων συμβουλών στη μητέρα.

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει μια συσχέτιση μεταξύ της προγεννητικής χρήσης ουσιών από τη μητέρα και των διαταραχών των απογόνων που εξωτερικεύονται μέσω της συμπεριφοράς τους. Ωστόσο, είναι αβέβαιο αν η σχέση αυτή είναι αιτιώδης. Η ανασκόπηση των Haan et al. (2022) έδειξε ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της προγεννητικής καπνιστικής συνήθειας της μητέρας και της ΔΕΠ-Υ των απογόνων, αλλά μελέτες που αντιπροσώπευαν κοινούς γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες σύγχυσης υποδηλώνουν ότι αυτή η συσχέτιση είναι απίθανο να είναι αιτιολογική. Δεδομένου ότι η πλειονότητα των μελετών που προσδιορίστηκαν διερεύνησαν τη

συσχέτιση μεταξύ της ΔΕΠ-Υ και της έκθεσης στο κάπνισμα, τα ευρήματα για την έκθεση σε αλκοόλ και καφεΐνη και τις CD και ODD χρειάζονται περισσότερη έρευνα, ειδικά εφαρμόζοντας σχεδιασμούς μελετών ευαίσθητους ως προς γενετικούς παράγοντες. Οι μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να χρησιμοποιούν πιο προοπτικά και ποσοτικά μέτρα έκθεσης κατά τη διάρκεια κάθε τριμήνου της εγκυμοσύνης, καθώς και να λαμβάνουν υπόψη τις συννοσηρότητες μεταξύ εξωτερικευτικών διαταραχών, διαφορών φύλου και αλλαγές στην παρουσίαση και την εκδήλωση των συμπτωμάτων της εξωτερίκευσης της διαταραχής κατά την ανάπτυξη (Haan et al., 2022).

Οι ποικίλες φλεγμονώδεις παθήσεις της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη σχετίζονται με κοινές NDDs στους απογόνους. Δεδομένου του αυξημένου επιπολασμού των NDDs, υπάρχει επείγουσα ανάγκη να διερευνηθούν σχετικοί και σωρευτικοί παράγοντες κινδύνου της μητέρας και μηχανισμοί ασθένειας. Ο καθορισμός παραγόντων κινδύνου που μπορούν να προληφθούν σε εγκυμοσύνες υψηλού κινδύνου θα μπορούσε να μετριάσει την έκφραση και τη σοβαρότητα των NDDs (Han et al., 2021).

Υπάρχουν αρκετές τεκμηριωμένες ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις που ένας ψυχολόγος ή θεραπευτής μπορεί να εφαρμόσει ως μέρος της μακροχρόνιας θεραπείας. Δεν έχουν ακόμη εγκριθεί φάρμακα από την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων για τη θεραπεία της διαταραχής συμπεριφοράς (Lillig, 2018).

Τα ευρήματα συμβάλλουν σε αυξημένο αριθμό μελετών που εξετάζουν την επίδραση των παραγόντων προγεννητικού κινδύνου στη γνωστική ικανότητα των απογόνων, όπως φάνηκε σε τρία ανεξάρτητα δείγματα παιδιών και εφήβων με ΔΕΠ-Υ (Marcelle et al., 2020).

Οι Rice et al. (2018) καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι θα πρέπει να εξεταστεί ένα ευρύτερο σύνολο προγεννητικών παραγόντων κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που σχετίζονται με περιβάλλοντα χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος. Οι μελλοντικές κατευθύνσεις περιλαμβάνουν μεγαλύτερη χρήση μοριακών, γενετικά επικαιροποιημένων σχεδιασμών, όπως η Μενδελική τυχαιοποίηση, για τον έλεγχο αιτιωδών υποθέσεων σχετικά με την προγεννητική έκθεση και την έκβαση των απογόνων.

Δεν έχει αναφερθεί συσχέτιση μεταξύ της NRT κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και άλλων διαταραχών της υγείας των βρεφών ή σοβαρών συγγενών ανωμαλιών. Απαιτούνται καλά σχεδιασμένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές με επαρκή παρακολούθηση για την παροχή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με τη χρήση της NRT ή άλλων φαρμακοθεραπειών για τη διακοπή του καπνίσματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, σχετικά με τις εκβάσεις της υγείας των παιδιών μετά τον τοκετό (Blanc et al., 2021).

Η συνταγογράφηση NRT φαίνεται ότι σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο κολικού του βρέφους στους 6 μήνες, όπως στην περίπτωση του καπνίσματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, και με κίνδυνο διαταραχής ελλειμματικής προσοχής / υπερκινητικότητας (Blanc et al., 2021).

Υπάρχουν κάποια αποδεικτικά στοιχεία ότι οι συμπεριφορές του πατέρα που επηρεάζουν την υγεία του κατά τη διάρκεια και γύρω από την εγκυμοσύνη, θα μπορούσαν να συσχετιστούν με τις εκβάσεις της υγείας των απογόνων. Ωστόσο, ο αντίκτυπος που μπορούν να έχουν οι συμπεριφορές αυτές στην ψυχική υγεία των απογόνων, δεν έχει μελετηθεί επαρκώς και παραμένει ασαφής (Easey & Sharp, 2021).

Βρέθηκαν αποδεικτικά στοιχεία συσχέτισης μεταξύ των συμπεριφορών του πατέρα για την υγεία γύρω από την εγκυμοσύνη και των προβλημάτων ψυχικής υγείας των απογόνων, με τα ισχυρότερα στοιχεία να εμφανίζονται για τη χρήση καπνού. Η καπνιστική συνήθεια του πατέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σχετίζεται με μεγαλύτερες πιθανότητες για ΔΕΠ-Υ στους απογόνους (Easey & Sharp, 2021).

Δε βρέθηκε οποιαδήποτε μελέτη με αντικείμενο τη μέτρηση της χρήσης καφεΐνης από τον πατέρα, ή τη σωματική δραστηριότητα γύρω από την εγκυμοσύνη. Υπογραμμίζεται η έλλειψη έρευνας για τη σχέση μεταξύ των τροποποιήσιμων συμπεριφορών υγείας από τον πατέρα στο χρονικό διάστημα γύρω από την εγκυμοσύνη και της ψυχικής υγείας των απογόνων. Παρά το γεγονός ότι συμπεριλήφθηκαν τέσσερις διαφορετικοί τύποι συμπεριφορών πατρικής υγείας και ένας ευρύς ορισμός της ψυχικής υγείας των απογόνων σε οποιαδήποτε ηλικία, παρουσιάστηκαν μόνο οκτώ μελέτες (Easey & Sharp, 2021).

Ο μικρός αριθμός μελετών που έχουν διερευνήσει τις προγεννητικές επιδράσεις από τον πατέρα στην ψυχική υγεία των απογόνων και τα περιορισμένα μεγέθη δειγμάτων αυτών των μελετών, καθιστούν δύσκολη την εξαγωγή σταθερών συμπερασμάτων. Αν και οι υπάρχουσες μελέτες δείχνουν ότι το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ κατά την προγεννητική περίοδο από τον πατέρα σχετίζονται με χαμηλότερου επιπέδου ψυχική υγεία των απογόνων (ιδιαίτερα υπερκινητικότητα /ΔΕΠ-Υ), απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση των πιθανών επιδράσεων από τον πατέρα, χρησιμοποιώντας μεθόδους που επιτρέπουν ισχυρότερο συμπέρασμα για να προσδιοριστεί εάν οι συσχετίσεις είναι αιτιώδεις (Easey & Sharp, 2021).

Η ανασκόπηση των Easey & Sharp (2021) υποδηλώνει ότι απαιτείται περαιτέρω έρευνα σε αυτόν τον τομέα, η οποία μπορεί να επηρεάσει τις προειδοποιήσεις για την υγεία

στους άνδρες που πρόκειται να γίνουν πατέρες τόσο πριν από τη σύλληψη, όσο και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Η ανασκόπηση των Weissenberger et al. (2017) εξετάζει τη ΔΕΠ-Υ στη μορφή της για παιδιά και ενήλικες και τις διάφορες μορφές με τις οποίες παρουσιάζεται (υπερκινητική παρορμητική, με έλλειψη προσοχής και συνδυασμένη), με ιδιαίτερη έμφαση στους περιβαλλοντικούς (συμπεριλαμβάνονται κοινωνικοί παράγοντες), τον τρόπο ζωής και τις συννοσηρότητες.

Υποστηρίζεται ότι η ΔΕΠ-Υ γίνεται καλύτερα κατανοητή σε ένα ολιστικό και διαδραστικό πλαίσιο και παρουσιάζεται μια εκτεταμένη εμπειρική βιβλιογραφία, για να επεξηγηθεί το εξής σημείο: οι περιβαλλοντικοί παράγοντες περιλαμβάνουν το στρες γενικά καθώς και την έκθεση σε τοξίνες (φθαλικές ενώσεις, δισφαινόλη Α). Οι κοινωνικοί παράγοντες απεικονίζονται από τις επιπτώσεις της κοινωνικής στέρησης και της έλλξης που ασκούν ανθυγιεινοί τρόποι ζωής (Weissenberger et al., 2017).

Οι Weissenberger et al. (2017) εστιάζουν συγκεκριμένα στον τρόπο ζωής, (όπως γίνεται και σε έρευνες για καρδιαγγειακά νοσήματα ή τον διαβήτη). Τον αντιλαμβάνονται ως κλειδί για την εκδήλωση ΔΕΠ-Υ, τη διαχείρισή της και σε μεγάλο βαθμό επίσης ως σημαντικό για την υποκίνηση της ΔΕΠ-Υ.

Το οικογενειακό περιβάλλον συζητείται σε σχέση με την προστατευτική επίδραση των (κυρίως εξουσιαστικών και αυταρχικών) στυλ ανατροφής των παιδιών. Οι κοινωνικοί παράγοντες περιλαμβάνουν κυρίως οικονομικά και πολιτικά ζητήματα: εισοδηματική ανισότητα και φτώχεια (το χαμηλό SES είναι ένας παράγοντας κινδύνου για ΔΕΠ-Υ) και ένα αυξανόμενο ηθικό δίλημμα μεταξύ μιας ανθρωπιστικής προσπάθειας για την παγκόσμια διάδοση της γνώσης για την ΔΕΠ-Υ και της ιατροποίησης και εμπορευματοποίησης της διαταραχής (Weissenberger et al., 2017).

Από τον τρόπο ζωής που σχετίζεται με τη ΔΕΠ-Υ προκύπτουν συννοσηρότητες όπως ο εθισμός στα τρόφιμα και παχυσαρκία, η κατάχρηση ουσιών, οι εξαρτήσεις από ηλεκτρονικά μέσα και οι διαταραχές συμπεριφοράς και προσωπικότητας (Weissenberger et al., 2017).

Οι Fageera et al. (2018) στοχεύουν στην ποσοτικοποίηση της απόκρισης σε εικονικό φάρμακο (placebo response, PR) σε παιδιά με ΔΕΠ-Υ, όπως αξιολογείται από τους γονείς και τους δασκάλους και να διερευνήσει μερικούς από τους καθοριστικούς παράγοντές της.

Η κύρια μεταβλητή αποτελέσματος των Fageera et al. (2018) ήταν ο Παγκόσμιος Δείκτης Connors (Connors' Global Index, CGI), με βάση την αξιολόγηση της συμπεριφοράς από τους γονείς (CGI-P) και τον δάσκαλο (CGI-T). Η PR υπολογίστηκε ως

η διαφορά μεταξύ των βαθμολογιών CGI-P/T κατά την έναρξη και την εβδομάδα χορήγησης εικονικού φαρμάκου.

Υπήρξε μια πολύ σημαντική PR όπως αξιολογήθηκε από τους γονείς και τους δασκάλους ($p < 0,001$). Το μέγεθος της PR όπως αξιολογήθηκε από τους γονείς ήταν ευρύτερο (10,57 μονάδες), σε σύγκριση με αυτό που αξιολογήθηκε από τους εκπαιδευτικούς (3,93 μονάδες). Οι καθοριστικοί παράγοντες για την PR ήταν διαφορετικοί μεταξύ γονέων και δασκάλων. Για τους γονείς, το εισόδημα, η οικογενειακή κατάσταση, η εκπαίδευση, η καπνιστική συνήθεια της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και η προηγούμενη έκθεση σε ψυχοδιεγερτικά (prior psychostimulant exposure, PPE) έδειξαν σημαντική επίδραση στην PR. Για τους εκπαιδευτικούς, μόνο η εθνικότητα και η PPE είχαν αποτέλεσμα (Fageera et al., 2018).

Το μοτίβο της PR αποκάλυψε δύο ξεχωριστά προφίλ που μπορεί να ρίξουν φως στους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην PR. Η PR σε παιδιά με ΔΕΠ-Υ ποικίλλει ανάλογα με το περιβάλλον στο οποίο έγιναν οι παρατηρήσεις και τον αξιολογητή. Αρκετοί ψυχοκοινωνικοί παράγοντες έχουν αναγνωριστεί ως ρυθμιστές της PR. Αυτό είναι σημαντικό για τον σχεδιασμό και την ερμηνεία των κλινικών δοκιμών και για την κλινική πρακτική (Fageera et al., 2018).

Η ΔΕΠ-Υ μπορεί να σχετίζεται με ελλείμματα σε ανασταλτικούς μετωπιαίους και ραβδωτού σώματος, νοραδρενεργικούς νευρώνες, σε χαμηλότερα εντοπιζόμενες δομές του ραβδωτού, που παρωθούνται (driven) κυρίως από ντοπαμινεργικούς νευρώνες. Οι φωσφοινοσιτιδικές 3-κινάσες (phosphoinositide 3-kinases, PI3Ks) είναι μια διατηρημένη οικογένεια λιπιδικών κινασών που ελέγχουν έναν αριθμό κυτταρικών διεργασιών, που συμπεριλαμβάνουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, τη διαφοροποίηση, τη μετανάστευση, το μεταβολισμό της ινσουλίνης και την απόπτωση (Noori et al., 2022).

Η ανασκόπηση των Noori et al. (2022) επιχειρεί να συγκεντρώσει τις διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με την πιθανή θεραπευτική χρησιμότητα της PI3K και ορισμένων από τους φυσικούς και συνθετικούς ρυθμιστές της, όπως Oxymatrine (OMT), Notoginsenoside R1 (NGR1), Epigallocatechin-3-gallate (EGCG), Taxifolin και FTY720 (ένας ρυθμιστής υποδοχέα σφιγγοσίνο-1-φωσφορικού), στη θεραπεία της ΔΕΠ-Υ.

Τα διαθέσιμα δεδομένα φαίνεται να υποστηρίζουν ότι οι φυσικοί και συνθετικοί αναστολείς της οδού σηματοδότησης των PI3Ks θα μπορούσαν να αποτελέσουν μια θεραπευτική προσέγγιση για νευρολογικές ασθένειες, συμπεριλαμβανομένης της ΔΕΠ-Υ (Noori et al., 2022).

Η χρησιμότητα της ΡΙ3Κ και των ρυθμιστικών παραγόντων (modulators) της ως θεραπεία για τη ΔΕΠ-Υ, είναι πιθανή. Ωστόσο, οι διαθέσιμες πληροφορίες είναι προκαταρκτικές και είναι απαραίτητες νέες μελέτες για να επιβεβαιωθούν τα πρώτα δεδομένα.

Στη μελέτη των Miller et al. (2022) αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα των μηνυμάτων για θέματα υγείας, που διαδόθηκαν μέσω διαφημίσεων στο Facebook και επικεντρώθηκαν στη μείωση της έκθεσης στον καπνό του τσιγάρου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Δύο εκδοχές μηνυμάτων προωθήθηκαν μέσω διαφημίσεων στο Facebook: ένα στατικό διάγραμμα και ένα βίντεο που περιείχε μια κινούμενη έκδοση του διαγράμματος. Αξιολογήθηκε η εμβέλεια και η αλληλεπίδραση με κάθε εκδοχή μηνύματος. Τα σχόλια που έγιναν στις αναρτήσεις αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας ανάλυση περιεχομένου.

Το infographic έφτασε σε περίπου 60.000 άτομα και το βίντεο έφτασε σε περίπου 16.000 άτομα. Το μέσο κόστος ήταν 10.00\$ και 40.00\$ ανά 1.000 άτομα που προσεγγίστηκαν, για τις αναρτήσεις που βασίζονται σε γραφήματα και βίντεο, αντίστοιχα. Αν και δεν υπήρξε ενασχόληση με το βίντεο, το infographic άρεσε ($n = 157$), δόθηκαν εναλλακτικές επισημάνσεις «μου αρέσει» ($n = 59$), κοινοποιήθηκε ($n = 171$ έως 341) και σχολιάστηκε ($n = 221$). Περίπου το ένα τέταρτο των σχολίων περιείχαν μια προσωπική αφήγηση και αναφορές ιστορικού υγείας που σχετίζονται με τη ΔΕΠ-Υ ή / και το κάπνισμα. Τα σχόλια ήταν πιο συχνά αρνητικά (παρά θετικά) (16,6% έναντι 3,9%) και εξέφρασαν σκεπτικισμό συχνότερα από την αποδοχή μηνυμάτων (21,5% έναντι 12,2%). Οι χρήστες του Facebook ανταποκρίθηκαν περισσότερο στο διάγραμμα (σε σύγκριση με το βίντεο) και οι στατικές αναρτήσεις ήταν ένας διάυλος επικοινωνίας που προτιμήθηκε (δηλαδή, υψηλότερη αφοσίωση με χαμηλότερο κόστος) για τη διάδοση μηνυμάτων όταν χρησιμοποιούσαν τη λειτουργία προώθησης δημοσιεύσεων στο Facebook για την εκπαίδευση υγείας (Miller et al., 2022).

Το σύνδρομο Tourette (TS) φαίνεται ότι είναι μια κληρονομική διαταραχή, αν και γενετικές ανωμαλίες έχουν εντοπιστεί σε λιγότερο από το 1% των ασθενών και ο τρόπος κληρονομικότητας είναι αβέβαιος. Πολλές μελέτες έχουν διερευνήσει περιβαλλοντικούς παράγοντες που μπορεί να συμβάλλουν στην εμφάνιση και τη σοβαρότητα των τικ και των συναφών συννοσηροτήτων, όπως η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή (OCD) και η ΔΕΠ-Υ. Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση και ποιοτική ανάλυση για να δοθεί μια ευρεία εικόνα (Chao et al., 2014).

Οι 22 μελέτες ήταν περιορισμένης μεθοδολογικής ποιότητας, με τα περισσότερα δείγματα να προέρχονται από εξειδικευμένες κλινικές και οι περισσότερες εκθέσεις να διαπιστώνονται αναδρομικά. Η πλειοψηφία των αποτελεσμάτων για δημογραφικούς παράγοντες των γονέων, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας, της εκπαίδευσης, της κοινωνικοοικονομικής κατάστασης και της οικογενειακής κατάστασης, δεν αποκάλυψε σημαντική συσχέτιση με την εμφάνιση του TS ή την παρουσία συννοσηρότητας. Πολλοί παράγοντες αναφέρθηκε ότι σχετίζονται σημαντικά με την εμφάνιση του TS, την παρουσία συννοσηρότητας και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων, αλλά οι πιο σταθερά αναφερόμενοι παράγοντες ήταν η καπνιστική συνήθεια της μητέρας και το χαμηλό βάρος γέννησης (Chao et al., 2014).

Υπάρχουν λίγες μελέτες που αξιολογούν τη σχέση μεταξύ προγεννητικών και περιγεννητικών συμβάντων και TS, και οι υπάρχουσες μελέτες έχουν σημαντικούς περιορισμούς, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης κλινικών και όχι επιδημιολογικά παραγόμενων δειγμάτων, αναδρομικής συλλογής δεδομένων σχετικά με προγεννητικά και περιγεννητικά συμβάντα και πολλαπλών υποθέσεων χωρίς κατάλληλη στατιστική διόρθωση (Chao et al., 2014).

Ο μηχανισμός με τον οποίο οι προγεννητικές και περιγεννητικές αντιξοότητες θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε εμφάνιση TS ή σοβαρότητα συμπτωμάτων είναι άγνωστος, αλλά μπορεί να σχετίζεται με αλλαγές στο ντοπαμινεργικό σύστημα ως αποτέλεσμα πρώιμης εγκεφαλικής βλάβης (Chao et al., 2014).

Η ρισπεριδόνη φέρει μια υπό όρους σύσταση για τη θεραπεία της διασπαστικής και επιθετικής συμπεριφοράς σε ασθενείς με μέσο δείκτη νοημοσύνης και ODD ή διαταραχή συμπεριφοράς, με ή χωρίς ταυτόχρονη ΔΕΠ-Υ. Η ρισπεριδόνη φέρει επίσης μια υπό όρους σύσταση για τη θεραπεία ασθενών με IQ κάτω του μέσου όρου.

Η θεραπεία με ψυχοδιεγερτικά συνιστάται ιδιαίτερα για ασθενείς που έχουν τόσο ΔΕΠ-Υ, όσο και προβλήματα συμπεριφοράς. Υπάρχουν κάποια στοιχεία που υποστηρίζουν τη θεραπεία της διαταραχής συμπεριφοράς και της επιθετικότητας με ρισπεριδόνη, αλλά οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να σταθμίσουν τα πιθανά οφέλη του φαρμάκου έναντι των δυσμενών μεταβολικών επιδράσεων του (Lillig, 2018).

Το μόνο επιπλέον φάρμακο που συνοδεύεται από ευνοϊκή σύσταση υπό όρους, είναι το βαλπροϊκό. Στις δύο τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές του divalproex (Depakote), του αναλόγου νατρίου του βαλπροϊκού, για τη θεραπεία της διαταραχής συμπεριφοράς, ODD ή ΔΕΠ-Υ και επιθετικότητας, τα μέσα επίπεδα στο αίμα ήταν 82 mcg ανά mL και 68 mcg ανά mL, 34,35 που είναι σύμφωνα με

τα αποδεκτά επίπεδα όταν το divalproex ή το βαλπροϊκό χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της διπολικής διαταραχής. Οι ασθενείς έδειξαν βελτίωση στον έλεγχο των παρορμήσεων, στην κατάθλιψη και στην επιθετική συμπεριφορά. Το βαλπροϊκό μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες δράσεις όπως ηπατοτοξικότητα, παγκρεατίτιδα, θρομβοπενία, αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικού ιδεασμού και εμβρυϊκούς κινδύνους, συμπεριλαμβανομένων ελαττωμάτων του νευρικού σωλήνα και χαμηλότερο IQ. Τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα θα πρέπει να παρακολουθούνται και θα πρέπει να γίνονται δοκιμές ηπατικής λειτουργίας, μετρήσεις αίματος και εξετάσεις πήξης (Lillig, 2018).

6. Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, η εδραίωση μιας δήλωσης σχετικά με την αιτιότητα της σχέσης μεταξύ της προγεννητικής έκθεσης στη νικοτίνη και των προβλημάτων συμπεριφοράς στα παιδιά, παραμένει ένα δύσκολο έργο. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα ενός αυξανόμενου αριθμού μελετών που συνδέουν την προγεννητική έκθεση στη νικοτίνη με προβλήματα που εξωτερικεύονται, εφαρμόζοντας διαφορετικές μεθοδολογίες για να ληφθεί υπόψη η σύγχυση και λαμβάνοντας υπόψη άλλες δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία που είναι γνωστό ότι προκαλούνται από αυτή την έκθεση, οι γονείς θα πρέπει να εξετάσουν το ενδεχόμενο διακοπής του καπνίσματος (Tiesler & Heinrich, 2014).

Τα αποδεικτικά στοιχεία που υποστηρίζουν τις δυσμενείς επιπτώσεις της έκθεσης στο SHS είναι εκτεταμένα και επεκτείνονται γρήγορα, λόγω της βελτίωσης της τεχνολογίας και της αυξημένης ευαισθητοποίησης για αυτό το βαθύ πρόβλημα δημόσιας υγείας. Συζητείται επίσης η αυξανόμενη χρήση εναλλακτικών προϊόντων καπνού και η ελάχιστη βιβλιογραφία σχετικά με τις πιθανές επιπτώσεις από την έκθεση σ' αυτά τα προϊόντα προγεννητικά και στο παθητικό κάπνισμα. Μια ανασκόπηση της τρέχουσας γνώσης αυτού του σημαντικού θέματος έχει επιπτώσεις στη μελλοντική έρευνα, καθώς και στη δημόσια πολιτική και την κλινική πρακτική (Zhou et al., 2014).

Ο εντοπισμός των εκθέσεων σε κινδύνους από το περιβάλλον και σε προστατευτικούς παράγοντες που έχουν αιτιώδεις επιπτώσεις στην υγεία, αποτελεί σημαντικό επιστημονικό στόχο. Πολλές εκθέσεις σε παράγοντες από το περιβάλλον δεν κατανέμονται τυχαία και επηρεάζονται από παράγοντες που ασκούν επιρροή στη διάθεση, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται οι κληρονομικοί (Thapar & Rice, 2021).

Οι αναλύσεις των Weissenberger et al. (2017) οδηγούν σε μια αυξανόμενη πεποίθηση ότι σε σχέση με όλες τις ηλικίες ασθενών με ΔΕΠ-Υ, τόσο η διάγνωση όσο και η θεραπεία θα πρέπει να περιλαμβάνουν μια ευρεία, ολιστική προσέγγιση. Αυτή η προσέγγιση δεν πρέπει να παραμελεί κοινωνικούς και οικονομικούς παράγοντες. Το χαμηλό SES και το υψηλό στρες (και η σχετική έκθεση σε επιβλαβείς ουσίες και τρόπος ζωής) έχει αποδειχθεί σταθερά ότι συμβάλλουν σημαντικά στη διαταραχή από την προγεννητική περίοδο και μετά. Η επαρκής επικοινωνία από τους κλινικούς γιατρούς και η επίγνωση αυτών των παραγόντων είναι πολύ σημαντική. Οι παιδίατροι και οι γενικοί γιατροί θα πρέπει να γνωρίζουν καλά τους περιβαλλοντικούς κινδύνους για το

αναπτυσσόμενο έμβρυο και να προειδοποιούν τις μελλοντικές μητέρες για κινδύνους που μπορούν να προληφθούν.

Η έρευνα έχει επικεντρωθεί περισσότερο στον αντίκτυπο που μπορεί να έχουν οι συμπεριφορές των μητέρων (όπως το κάπνισμα ή η χρήση αλκοόλ) κατά τη διάρκεια και γύρω από την εγκυμοσύνη στην υγεία των παιδιών τους. Λιγότερες έρευνες ασχολούνται με το ρόλο που μπορεί να διαδραματίσουν οι συμπεριφορές υγείας από τον πατέρα (Easey & Sharp, 2021).

Η ανασκόπηση των Easey & Sharp (2021) κατέγραψε τις έρευνες που είχαν διερευνήσει την επίδραση από την πλευρά του πατέρα, της χρήσης αλκοόλ, καπνού, καφεΐνης και της σωματικής δραστηριότητας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, στην ψυχική υγεία των παιδιών (Easey & Sharp, 2021).

Αυτό το πεδίο βρίσκεται υπό έρευνα, αλλά βρέθηκαν μόνον οκτώ μελέτες. Ωστόσο, από την έρευνα που έχει ήδη δημοσιευθεί, οι Easey & Sharp (2021) βρήκαν στοιχεία για συμπεριφορές του πατέρα που αφορούν στην υγεία, που έχουν αντίκτυπο στην ψυχική υγεία των παιδιών. Τα ισχυρότερα αποδεικτικά στοιχεία έδειξαν ότι το κάπνισμα από τον πατέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, έχει αρνητικό αντίκτυπο στην υπερκινητικότητα / ΔΕΠ-Υ των παιδιών.

Αν και η ΔΕΠ-Υ είναι μια νευροαναπτυξιακή διαταραχή, η αξιολόγηση και η θεραπεία της συνδέονται και με περιβαλλοντικούς, συμπεριφορικούς και κοινωνικούς παράγοντες και τις αλληλεπιδράσεις τους (Weissenberger et al., 2017).

Οι τρόποι ζωής συχνά διαιωνίζονται στις οικογένειες και μερικές φορές προκαλούν άμεσα φαύλους κύκλους. Για παράδειγμα, οι μητέρες εκθέτουν τα αγέννητα παιδιά τους στη νικοτίνη και αυξάνουν τον κίνδυνο της διαταραχής στο παιδί τους. Οι Weissenberger et al. (2017) τονίζουν τη σημασία των τρόπων ζωής που σχετίζονται με τη διαταραχή και προτείνουν στους κλινικούς γιατρούς να τους αντιμετωπίζουν με την ίδια προσοχή όπως την ίδια τη διαταραχή.

Οι Weissenberger et al. (2017) συνιστούν ανεπιφύλακτα, σε νέα έρευνα να περιληφθούν ο υγιεινός τρόπος ζωής, η ενίσχυση της επικοινωνίας μεταξύ των μελών της οικογένειας, καθώς και υγιείς (αβλαβείς) κοινωνικές πολιτικές, εκτός από την αναπόφευκτη εστίαση στη νευρολογική ουσία της διαταραχής. Μια θετική αλλαγή για τους εκπαιδευτικούς και τα σχολεία είναι να έχουν μεγαλύτερο χρόνο στην ύπαιθρο για τα παιδιά και να τονίζουν τη σημασία της φυσικής αγωγής καθώς αυτό ήταν πολύ χρήσιμο για υπερκινητικά παιδιά και παιδιά με ΔΕΠ-Υ.

Με δεδομένες τις συσσωρευμένες ανησυχίες για τη δημόσια υγεία που σχετίζονται με πολλαπλές εκθέσεις σε ουσίες προγεννητικά, η αξιολόγηση της ανεξάρτητης και αλληλεπιδραστικής επίδρασης πολλαπλών ουσιών μετά από κατάχρηση (π.χ. μαριχουάνα, οπιούχα) στα ΤΛ και στις μακροχρόνιες εκβάσεις της υγείας των βρεφών, είναι μια σημαντική μελλοντική ερευνητική κατεύθυνση. Παρά τις καλά τεκμηριωμένες αρνητικές συνέπειες του προγεννητικής καπνιστικής συνήθειας, δυστυχώς παραμένει και είναι διαδεδομένη. Για την καλύτερη κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών με τους οποίους το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης επηρεάζει την επόμενη γενιά, μελέτες σε πολλές διαδοχικές γενιές θα μπορούσαν διαφωτίσουν κρίσιμα γεγονότα και αποτελέσματα, κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του εμβρύου και στη συνέχεια (Howell et al., 2022).

Από τους Haan et al. (2022), δεν φαίνεται ότι υπάρχουν σαφή στοιχεία που να υποστηρίζουν μια αιτιώδη σχέση μεταξύ της προγεννητικής καπνιστικής συνήθειας της μητέρας και της ΔΕΠ-Υ των απογόνων (Haan, et al., 2022).

Οι ασυνέπειες στη βιβλιογραφία καθιστούν χρήσιμη μια ανασκόπηση και αυτό δείχνει ότι τα αποτελέσματα των γενετικά ενημερωμένων μελετών με βάση την οικογένεια είναι ασυμβίβαστα με μια αιτιώδη ερμηνεία γι' αυτή την έκθεση και αυτές τις δύο εκβάσεις για τους απογόνους (Thapar & Rice, 2021).

Η ανασκόπηση των σχολίων παρείχε πληροφορίες σχετικά με την αποδοχή μηνυμάτων και την καθοδήγηση για μελλοντικές καμπάνιες μηνυμάτων για θέματα υγείας που διεξάγονται στα μέσα κοινωνικής δικτύωσης. Ωστόσο, δεν είναι γνωστό κατά πόσο και αν ναι, πώς, αυτά τα ευρήματα σχετικά με την έκθεση σε μηνύματα θα συσχετιστούν με συμπεριφορικές προθέσεις ή αλλαγές στη συμπεριφορά, όπως προθέσεις διακοπής του καπνίσματος ή παύσης του καπνίσματος (Miller et al., 2022).

Όταν εξετάζονται τα προβλήματα συμπεριφοράς των παιδιών, αρκετές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι η συμπεριφορική θεραπεία είχε θετικό αντίκτυπο στην εκτελεστική λειτουργία, ιδιαίτερα στον ανασταλτικό έλεγχο. Η βελτίωση της αυτορρύθμισης, ειδικά ο γνωστικός έλεγχος, έπαιξε σημαντικό ρόλο. Ο γνωστικός έλεγχος είναι ένα υποσύστημα αυτορρύθμισης και ορίζεται σε σημαντικό βαθμό από την εκτελεστική λειτουργία. Οι συνεδρίες με εφαρμογή του λεγόμενου «αν-τότε» προγραμματισμού (if-then planning, γνωστός και ως «προθέσεις υλοποίησης», καθορίζουν πότε, πού και πώς θα επιτευχθεί ένας στόχος) ως στρατηγική για την αυτορρύθμιση και για την αναστολή των αντιδράσεων, οδήγησαν σε βελτιωμένη ανασταλτική απόδοση σε παιδιά με ΔΕΠ-Υ. Η έγκαιρη παρέμβαση θα μπορούσε να βοηθήσει στην πρόληψη δευτερογενών ελλειμμάτων κατά τη

μετέπειτα ανάπτυξη του παιδιού, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια των σχολικών μαθημάτων (Daseking et al., 2015).

Θα ήταν χρήσιμο εάν οι στρατηγικές πρόληψης για την προώθηση της διακοπής του καπνίσματος προσαρμόζονταν στις ανάγκες της κάθε εγκύου και για την προστασία της μητέρας από την εισπνοή του παθητικού καπνίσματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Θα ήταν επίσης χρήσιμο εάν οι πληροφορίες για την πρόληψη και την υποστήριξη για τη διακοπή του καπνίσματος δεν απευθύνονταν μόνο σε γυναίκες όταν ήταν έγκυες, αλλά περιλάμβανε και τον χρόνο μετά τον τοκετό. Θα άξιζε να διερευνηθεί εάν και με ποια μορφή οι πληροφορίες σχετικά με τη χρήση νικοτίνης από έγκυες γυναίκες (και του συντρόφου της, εάν είναι απαραίτητο) θα μπορούσαν να διαβιβαστούν στον παιδίατρο του παιδιού σε έντυπο περίπτωση ή επιστολή γιατρού. Τα μέτρα παρέμβασης που στοχεύουν σε εγκύους έχειδειχθεί ότι έχουν τουλάχιστον βραχυπρόθεσμο αποτέλεσμα αλλά είναι σαφές ότι αυτά τα μέτρα εξακολουθούν να μην καλύπτουν αρκετές γυναίκες. Επιπλέον, παρά τις πολλές πληροφορίες που παρέχονται, οι γυναίκες λαμβάνουν συχνά διαφορετικές και αντιφατικές πληροφορίες σχετικά με το κάπνισμα. Από το ιατρικό προσωπικό, κυρίως τους γυναικολόγους, πρέπει να βρεθεί ένας τρόπος για να βελτιωθεί η κατανόηση της έννοιας του εθισμού από τις γυναίκες (Daseking et al., 2015).

Η υπάρχουσα βιβλιογραφία σχετικά με μελέτες που διερευνούν τη σχέση μεταξύ της προγεννητικής έκθεσης στη νικοτίνη και των προβλημάτων συμπεριφοράς ή εξωτερίκευσης στους απογόνους, υποδηλώνει αιτιώδη επίδραση. Η εξαγωγή τελικού συμπεράσματος σχετικά με τη σχέση μεταξύ της προγεννητικής έκθεσης στη νικοτίνη και των προβλημάτων εσωτερίκευσης στους απογόνους περιπλέκεται από ανεπαρκή δεδομένα και μικτά αποτελέσματα σε επιδημιολογικές μελέτες (Tiesler & Heinrich, 2014).

Βιβλιογραφία

Albers, L., Sobotzki, C., Kuß, O., Ajslev, T., Batista, R. F., Bettiol, H., Brabin, B., Buka, S. L., Cardoso, V. C., Clifton, V. L., Devereux, G., Gilman, S. E., Grzeskowiak, L. E., Heinrich, J., Hummel, S., Jacobsen, G. W., Jones, G., Koshy, G., Morgen, C. S., Oken, E., ... von Kries, R. (2018). Maternal smoking during pregnancy and offspring overweight: is there a dose-response relationship? An individual patient data meta-analysis. *International journal of obesity (2005)*, 42(7), 1249–1264.

Almanzar, G., Eberle, G., Lassacher, A., Specht, C., Koppelstaetter, C., Heinz-Erian, P., Trawöger, R., Bernhard, D., & Prelog, M. (2013). Maternal cigarette smoking and its effect on neonatal lymphocyte subpopulations and replication. *BMC pediatrics*, 13, 57.

American Psychological Association (2023). *APA Dictionary of Psychology*. Available online: <https://dictionary.apa.org/social-desirability>

Andersson, A., Hegvik, T. A., Chen, Q., Rosenqvist, M. A., Kvalvik, L. G., Almqvist, C., D'Onofrio, B. M., Hartman, C., Klungsøyr, K., Haavik, J., Tuvblad, C., & Larsson, H. (2020). Attention-deficit/hyperactivity disorder and smoking habits in pregnant women. *PloS one*, 15(6), e0234561.

Astuti, Y., Wardhana, A., Watkins, J., Wulaningsih, W., & PILAR Research Network (2017). Cigarette smoking and telomere length: A systematic review of 84 studies and meta-analysis. *Environmental research*, 158, 480–489.

Azam, L., Chen, Y., & Leslie, F. M. (2007). Developmental regulation of nicotinic acetylcholine receptors within midbrain dopamine neurons. *Neuroscience*, 144(4), 1347–1360.

Banderali, G., Martelli, A., Landi, M., Moretti, F., Betti, F., Radaelli, G., Lassandro, C., & Verduci, E. (2015). Short and long term health effects of parental tobacco smoking during pregnancy and lactation: a descriptive review. *Journal of translational medicine*, 13, 327.

Bateson, M., Aviv, A., Bendix, L., Benetos, A., Ben-Shlomo, Y., Bojesen, S. E., Cooper, C., Cooper, R., Deary, I. J., Hägg, S., Harris, S. E., Kark, J. D., Kronenberg, F., Kuh, D., Labat, C., Martin-Ruiz, C. M., Meyer, C., Nordestgaard, B. G., Penninx, B. W. J. H., Pepper, G. V., ... Nettle, D. (2019). Smoking does not accelerate leucocyte telomere attrition: a meta-analysis of 18 longitudinal cohorts. *Royal Society open science*, 6(6), 190420.

Blanc, J., Tosello, B., Ekblad, M. O., Berlin, I., & Netter, A. (2021). Nicotine Replacement Therapy during Pregnancy and Child Health Outcomes: A Systematic Review. *International journal of environmental research and public health*, 18(8), 4004.

Buck, J. M., Sanders, K. N., Wageman, C. R., Knopik, V. S., Stitzel, J. A., & O'Neill, H. C. (2019). Developmental nicotine exposure precipitates multigenerational maternal transmission of nicotine preference and ADHD-like behavioral, rhythmometric, neuropharmacological, and epigenetic anomalies in adolescent mice. *Neuropharmacology*, 149, 66–82.

Caye, A., Swanson, J., Thapar, A., Sibley, M., Arseneault, L., Hechtman, L., Arnold, L. E., Niclasen, J., Moffitt, T., & Rohde, L. A. (2016). Life Span Studies of ADHD-Conceptual Challenges and Predictors of Persistence and Outcome. *Current psychiatry reports*, 18(12), 111.

Chao, T. K., Hu, J., & Pringsheim, T. (2014). Prenatal risk factors for Tourette Syndrome: a systematic review. *BMC pregnancy and childbirth*, 14, 53.

Chen, R., Clifford, A., Lang, L., & Anstey, K. J. (2013). Is exposure to secondhand smoke associated with cognitive parameters of children and adolescents?--a systematic literature review. *Annals of epidemiology*, 23(10), 652–661.

Clifford, A., Lang, L., & Chen, R. (2012). Effects of maternal cigarette smoking during pregnancy on cognitive parameters of children and young adults: a literature review. *Neurotoxicology and teratology*, 34(6), 560–570.

Costa, D.deS., Rosa, D. V., Barros, A. G., Romano-Silva, M. A., Malloy-Diniz, L. F., Mattos, P., & de Miranda, D. M. (2015). Telomere length is highly inherited and associated with hyperactivity-impulsivity in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Frontiers in molecular neuroscience*, 8, 28.

Daseking, M., Petermann, F., Tischler, T., & Waldmann, H. C. (2015). Smoking during Pregnancy Is a Risk Factor for Executive Function Deficits in Preschool-aged Children. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 75(1), 64–71.

Demontis, D., Walters, R. K., Martin, J., Mattheisen, M., Als, T. D., Agerbo, E., Baldursson, G., Belliveau, R., Bybjerg-Grauholm, J., Bækvad-Hansen, M., Cerrato, F., Chambert, K., Churchhouse, C., Dumont, A., Eriksson, N., Gandal, M., Goldstein, J. I., Grasby, K. L., Grove, J., Gudmundsson, O. O., ... Neale, B. M. (2019). Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nature genetics*, 51(1), 63–75.

Dong, T., Hu, W., Zhou, X., Lin, H., Lan, L., Hang, B., Lv, W., Geng, Q., & Xia, Y. (2018). Prenatal exposure to maternal smoking during pregnancy and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: A meta-analysis. *Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 76, 63–70.

Dwyer, J. B., McQuown, S. C., & Leslie, F. M. (2009). The dynamic effects of nicotine on the developing brain. *Pharmacology & therapeutics*, 122(2), 125–139.

Easey, K. E., & Sharp, G. C. (2021). The impact of paternal alcohol, tobacco, caffeine use and physical activity on offspring mental health: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive health*, 18(1), 214.

Elkins, I. J., Saunders, G. R. B., Malone, S. M., Keyes, M. A., Samek, D. R., McGue, M., & Iacono, W. G. (2018). Increased Risk of Smoking in Female Adolescents Who Had Childhood ADHD. *The American journal of psychiatry*, 175(1), 63–70.

Ekblad, M., Korkeila, J., Parkkola, R., Lapinleimu, H., Haataja, L., Lehtonen, L., & PIPARI Study Group (2010). Maternal smoking during pregnancy and regional brain volumes in preterm infants. *The Journal of pediatrics*, 156(2), 185–90.e1.

Estabrook, R., Massey, S. H., Clark, C. A., Burns, J. L., Mustanski, B. S., Cook, E. H., O'Brien, T. C., Makowski, B., Espy, K. A., & Wakschlag, L. S. (2016). Separating Family-Level and Direct Exposure Effects of Smoking During Pregnancy on Offspring Externalizing Symptoms: Bridging the Behavior Genetic and Behavior Teratologic Divide. *Behavior genetics*, 46(3), 389–402.

Fageera, W., Traicu, A., Sengupta, S. M., Fortier, M. E., Choudhry, Z., Labbe, A., Grizenko, N., & Joobar, R. (2018). Placebo response and its determinants in children with ADHD across multiple observers and settings: A randomized clinical trial. *International journal of methods in psychiatric research*, 27(1), e1572.

Factor-Litvak, P., Susser, E., Kezios, K., McKeague, I., Kark, J. D., Hoffman, M., Kimura, M., Wapner, R., & Aviv, A. (2016). Leukocyte Telomere Length in Newborns: Implications for the Role of Telomeres in Human Disease. *Pediatrics*, 137(4), e20153927.

Flor, L. S., Reitsma, M. B., Gupta, V., Ng, M., & Gakidou, E. (2021). The effects of tobacco control policies on global smoking prevalence. *Nature medicine*, 27(2), 239–243.

Gard, A. M., Owens, E. B., & Hinshaw, S. P. (2016). Prenatal Smoke Exposure Predicts Hyperactive/Impulsive but Not Inattentive ADHD Symptoms in Adolescent and Young Adult Girls. *Infant and child development*, 25(4), 339–351.

Gaysina, D., Fergusson, D. M., Lave, L. D., Horwood, J., Reiss, D., Shaw, D. S., Elam, K. K., Natsuaki, M. N., Neiderhiser, J. M., & Harold, G. T. (2013). Maternal smoking during pregnancy and offspring conduct problems: evidence from 3 independent genetically sensitive research designs. *JAMA psychiatry*, 70(9), 956–963.

Gioia G A, Espy K A, Isquith P K. Odessa, FL: PAR; 2003. *Behavior Rating Inventory of Executive Function – Preschool version (BRIEF-P)*. Available online: <https://www.parinc.com/Products/Pkey/>.

Gustavson, K., Ystrom, E., Stoltenberg, C., Susser, E., Surén, P., Magnus, P., Knudsen, G. P., Smith, G. D., Langley, K., Rutter, M., Aase, H., & Reichborn-Kjennerud, T. (2017). Smoking in Pregnancy and Child ADHD. *Pediatrics*, 139(2), e20162509.

Haan, E., Westmoreland, K. E., Schellhas, L., Sallis, H. M., Taylor, G., Zuccolo, L., & Munafò, M. R. (2022). Prenatal smoking, alcohol and caffeine exposure and offspring externalizing disorders: a systematic review and meta-analysis. *Addiction (Abingdon, England)*, 117(10), 2602–2613.

Han, V. X., Patel, S., Jones, H. F., Nielsen, T. C., Mohammad, S. S., Hofer, M. J., Gold, W., Brilot, F., Lain, S. J., Nassar, N., & Dale, R. C. (2021). Maternal acute and chronic inflammation in pregnancy is associated with common neurodevelopmental disorders: a systematic review. *Translational psychiatry*, 11(1), 71.

Holz, N. E., Boecker, R., Baumeister, S., Hohm, E., Zohsel, K., Buchmann, A. F., Blomeyer, D., Jennen-Steinmetz, C., Hohmann, S., Wolf, I., Plichta, M. M., Meyer-Lindenberg, A., Banaschewski, T., Brandeis, D., & Laucht, M. (2014). Effect of prenatal exposure to tobacco smoke on inhibitory control: neuroimaging results from a 25-year prospective study. *JAMA psychiatry*, 71(7), 786–796.

Howell, M. P., Jones, C. W., Herman, C. A., Mayne, C. V., Fernandez, C., Theall, K. P., Esteves, K. C., & Drury, S. S. (2022). Impact of prenatal tobacco smoking on infant telomere length trajectory and ADHD symptoms at 18 months: a longitudinal cohort study. *BMC medicine*, 20(1), 153.

Huang, L., Wang, Y., Zhang, L., Zheng, Z., Zhu, T., Qu, Y., & Mu, D. (2018). Maternal Smoking and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring: A Meta-analysis. *Pediatrics*, 141(1), e20172465.

Inoue-Choi, M., Liao, L. M., Reyes-Guzman, C., Hartge, P., Caporaso, N., & Freedman, N. D. (2017). Association of Long-term, Low-Intensity Smoking With All-Cause and Cause-Specific Mortality in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *JAMA internal medicine*, 177(1), 87–95.

Ioakeimidis, N., Vlachopoulos, C., Katsi, V., & Tousoulis, D. (2019). Smoking cessation strategies in pregnancy: Current concepts and controversies. *Hellenic journal of cardiology: HJC = Hellenike kardiologike epitheorese*, 60(1), 11–15.

Jansone, K., Eichler, A., Fasching, P. A., Kornhuber, J., Kaiser, A., Millenet, S., Banaschewski, T., Nees, F., & On Behalf of The Imac-Mind Consortium (2023). Association of Maternal Smoking during Pregnancy with Neurophysiological and ADHD-Related Outcomes in School-Aged Children. *International journal of environmental research and public health*, 20(6), 4716.

Knopik, V. S., Marceau, K., Bidwell, L. C., Palmer, R. H., Smith, T. F., Todorov, A., Evans, A. S., & Heath, A. C. (2016). Smoking during pregnancy and ADHD risk: A genetically informed, multiple-rater approach. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 171(7), 971–981.

Kuja-Halkola, R., Lichtenstein, P., D'Onofrio, B. M., & Larsson, H. (2015). Codevelopment of ADHD and externalizing behavior from childhood to adulthood. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 56(6), 640–647.

LaMorte, W. W. (2016). *Residual Confounding, Confounding by Indication, & Reverse Causality*. Boston University School of Public Health. Date last modified: June 3, 2016. Available online:

https://sphweb.bumc.bu.edu/otlt/mph-modules/bs/bs704-ep713_confounding-em/BS704-EP713_Confounding-EM4.html

Langley, K., Heron, J., Smith, G. D., & Thapar, A. (2012). Maternal and paternal smoking during pregnancy and risk of ADHD symptoms in offspring: testing for intrauterine effects. *American journal of epidemiology*, 176(3), 261–268.

Lapehn, S., & Paquette, A. G. (2022). The Placental Epigenome as a Molecular Link Between Prenatal Exposures and Fetal Health Outcomes Through the DOHaD Hypothesis. *Current environmental health reports*, 9(3), 490–501.

Leppert, B., Havdahl, A., Riglin, L., Jones, H. J., Zheng, J., Davey Smith, G., Tilling, K., Thapar, A., Reichborn-Kjennerud, T., & Stergiakouli, E. (2019). *Association of Maternal Neurodevelopmental Risk Alleles With Early-Life Exposures*. *JAMA psychiatry*, 76(8), 834–842.

Lillig, M. (2018). Conduct Disorder: Recognition and Management. *American family physician*, 98(10), 584–592.

Lin, L. Z., Xu, S. L., Wu, Q. Z., Zhou, Y., Ma, H. M., Chen, D. H., Chen, G. B., Yu, H. Y., Yang, B. Y., Zeng, X. W., Hu, L. W., & Dong, G. H. (2021). Association of Prenatal, Early Postnatal, or Current Exposure to Secondhand Smoke With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Children. *JAMA network open*, 4(5), e2110931.

Liu, D., Ren, Y., Wu, T., Shen, H., Yan, P., Meng, Y., Zhang, Q., Zhang, J., Bai, P., & Zhao, J. (2022). Parental smoking exposure before and during pregnancy and offspring attention-deficit/hyperactivity disorder risk: A Chinese child and adolescent cohort study. *Frontiers in public health*, 10, 1017046.

Madley-Dowd, P., Rai, D., Zammit, S., & Heron, J. (2020). Simulations and directed acyclic graphs explained why assortative mating biases the prenatal negative control design. *Journal of clinical epidemiology*, 118, 9–17.

Maestroni, L., Matmati, S., & Coulon, S. (2017). Solving the Telomere Replication Problem. *Genes*, 8(2), 55.

Marceau, K., Cinnamon Bidwell, L., Karoly, H. C., Evans, A. S., Todorov, A. A., Palmer, R. H., Heath, A. C., & Knopik, V. S. (2018). Within-Family Effects of Smoking during Pregnancy on ADHD: the Importance of Phenotype. *Journal of abnormal child psychology*, 46(4), 685–699.

Marcelle, E. T., Oliva, M. T., & Hinshaw, S. P. (2020). Gestational Smoking and Hypertension as Predictors of Working Memory Functioning in Childhood Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Frontiers in psychology*, 11, 1950.

Míguez, M. C., & Pereira, B. (2021). Effects of active and/or passive smoking during pregnancy and the postpartum period. *Anales de pediatria*, 95(4), 222–232.

Miller, C. A., Jung Kim, S., Schwartz-Bloom, R. D., Bloom, P. N., Murphy, S. K., & Fuemmeler, B. F. (2022). Informing women about the risks of exposing babies to tobacco smoke: outreach and education efforts using Facebook "boost posts". *Translational behavioral medicine*, 12(5), 714–720.

Modabbernia, A., Reichenberg, A., Ing, A., Moser, D. A., Doucet, G. E., Artiges, E., Banaschewski, T., Barker, G. J., Becker, A., Bokde, A. L. W., Quinlan, E. B., Desrivières, S., Flor, H., Fröhner, J. H., Garavan, H., Gowland, P., Grigis, A., Grimmer, Y., Heinz, A., Insensee, C., ... IMAGEN Consortium (2021). Linked patterns of biological and environmental covariation with brain structure in adolescence: a population-based longitudinal study. *Molecular psychiatry*, 26(9), 4905–4918.

Moffitt, T. E., Houts, R., Asherson, P., Belsky, D. W., Corcoran, D. L., Hammerle, M., Harrington, H., Hogan, S., Meier, M. H., Polanczyk, G. V., Poulton, R., Ramrakha, S., Sugden, K., Williams, B., Rohde, L. A., & Caspi, A. (2015). Is Adult ADHD a Childhood-Onset Neurodevelopmental Disorder? Evidence From a Four-Decade Longitudinal Cohort Study. *The American journal of psychiatry*, 172(10), 967–977.

Momany, A. M., Lussier, S., Nikolas, M. A., & Stevens, H. (2021). Telomere Length and ADHD Symptoms in Young Adults. *Journal of attention disorders*, 25(7), 906–919.

Narad, M. E., Garner, A. A., Peugh, J. L., Tamm, L., Antonini, T. N., Kingery, K. M., Simon, J. O., & Epstein, J. N. (2015). Parent-teacher agreement on ADHD symptoms across development. *Psychological assessment*, 27(1), 239–248.

Noori, T., Sahebgharani, M., Sureda, A., Sobarzo-Sanchez, E., Fakhri, S., & Shirooie, S. (2022). Targeting PI3K by Natural Products: A Potential Therapeutic Strategy

for Attention-deficit Hyperactivity Disorder. *Current neuropharmacology*, 20(8), 1564–1578.

Ohki, R., Tsurimoto, T., & Ishikawa, F. (2001). In vitro reconstitution of the end replication problem. *Molecular and cellular biology*, 21(17), 5753–5766.

O'Keeffe, L. M., Kearney, P. M., McCarthy, F. P., Khashan, A. S., Greene, R. A., North, R. A., Poston, L., McCowan, L. M., Baker, P. N., Dekker, G. A., Walker, J. J., Taylor, R., & Kenny, L. C. (2015). Prevalence and predictors of alcohol use during pregnancy: findings from international multicentre cohort studies. *BMJ open*, 5(7), e006323.

Oncken, C., Dornelas, E., Greene, J., Sankey, H., Glasmann, A., Feinn, R., & Kranzler, H. R. (2008). Nicotine gum for pregnant smokers: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*, 112(4), 859–867.

Palmer, R. H., Bidwell, L. C., Heath, A. C., Brick, L. A., Madden, P. A., & Knopik, V. S. (2016). Effects of Maternal Smoking during Pregnancy on Offspring Externalizing Problems: Contextual Effects in a Sample of Female Twins. *Behavior genetics*, 46(3), 403–415.

Pineles, B. L., Hsu, S., Park, E., & Samet, J. M. (2016). Systematic Review and Meta-Analyses of Perinatal Death and Maternal Exposure to Tobacco Smoke During Pregnancy. *American journal of epidemiology*, 184(2), 87–97.

Rehman, R., Zahid, N., Amjad, S., Baig, M., & Gazzaz, Z. J. (2019). Relationship Between Smoking Habit and Sperm Parameters Among Patients Attending an Infertility Clinic. *Frontiers in physiology*, 10, 1356.

Rhodes, J. D., Pelham, W. E., Gnagy, E. M., Shiffman, S., Derefinko, K. J., & Molina, B. S. (2016). Cigarette smoking and ADHD: An examination of prognostically relevant smoking behaviors among adolescents and young adults. *Psychology of addictive behaviors: journal of the Society of Psychologists in Addictive Behaviors*, 30(5), 588–600.

Riaz, M., Lewis, S., Coleman, T., Aveyard, P., West, R., Naughton, F., & Ussher, M. (2016). Which measures of cigarette dependence are predictors of smoking cessation during pregnancy? Analysis of data from a randomized controlled trial. *Addiction (Abingdon, England)*, 111(9), 1656–1665.

Rice, F., Langley, K., Woodford, C., Davey Smith, G., & Thapar, A. (2018). Identifying the contribution of prenatal risk factors to offspring development and psychopathology: What designs to use and a critique of literature on maternal smoking and stress in pregnancy. *Development and psychopathology*, 30(3), 1107–1128.

Roberts, B. A., Martel, M. M., & Nigg, J. T. (2017). Are There Executive Dysfunction Subtypes Within ADHD?. *Journal of attention disorders*, 21(4), 284–293.

Rodríguez-Martínez, E. I., Angulo-Ruiz, B. Y., Arjona-Valladares, A., Rufo, M., Gómez-González, J., & Gómez, C. M. (2020). Frequency coupling of low and high frequencies in the EEG of ADHD children and adolescents in closed and open eyes conditions. *Research in developmental disabilities*, 96, 103520.

Sciberras, E., Mulraney, M., Silva, D., & Coghill, D. (2017). Prenatal Risk Factors and the Etiology of ADHD-Review of Existing Evidence. *Current psychiatry reports*, 19(1), 1.

Schisterman, E. F., Cole, S. R., & Platt, R. W. (2009). Overadjustment bias and unnecessary adjustment in epidemiologic studies. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 20(4), 488–495.

Shuffrey, L. C., Myers, M. M., Isler, J. R., Lucchini, M., Sania, A., Pini, N., Nugent, J. D., Condon, C., Ochoa, T., Brink, L., du Plessis, C., Odendaal, H. J., Nelson, M. E., Friedrich, C., Angal, J., Elliott, A. J., Groenewald, C., Burd, L., Fifer, W. P., & PASS Network (2020). Association Between Prenatal Exposure to Alcohol and Tobacco and Neonatal Brain Activity: Results from the Safe Passage Study. *JAMA network open*, 3(5), e204714.

Siu, A. L., & U.S. Preventive Services Task Force (2015). Behavioral and Pharmacotherapy Interventions for Tobacco Smoking Cessation in Adults, Including Pregnant Women: U.S. *Preventive Services Task Force Recommendation Statement*. *Annals of internal medicine*, 163(8), 622–634.

Skogan, A. H., Zeiner, P., Egeland, J., Rohrer-Baumgartner, N., Urnes, A. G., Reichborn-Kjennerud, T., & Aase, H. (2014). Inhibition and working memory in young preschool children with symptoms of ADHD and/or oppositional-defiant disorder. *Child neuropsychology: a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence*, 20(5), 607–624.

Thapar, A., & Rice, F. (2021). Family-Based Designs that Disentangle Inherited Factors from Pre- and Postnatal Environmental Exposures: In Vitro Fertilization, Discordant Sibling Pairs, Maternal versus Paternal Comparisons, and Adoption Designs. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 11(3), a038877.

Tiesler, C. M., & Heinrich, J. (2014). Prenatal nicotine exposure and child behavioural problems. *European child & adolescent psychiatry*, 23(10), 913–929.

Timur Taşhan, S., Hotun Sahin, N., & Omaç Sönmez, M. (2017). Maternal smoking and newborn sex, birth weight and breastfeeding: a population-based study. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 30(21), 2545–2550.

Treur, J. L., Demontis, D., Smith, G. D., Sallis, H., Richardson, T. G., Wiers, R. W., Børglum, A. D., Verweij, K. J. H., & Munafò, M. R. (2021). Investigating causality between liability to ADHD and substance use, and liability to substance use and ADHD risk, using Mendelian randomization. *Addiction biology*, 26(1), e12849.

U.S. Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention,

National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014. Available at:

<https://aahb.org/Resources/Pictures/Meetings/2014-Charleston/PPT%20Presentations/Sunday%20Welcome/Abrams.AAHB.3.13.v1.o.pdf>

Uzun Cicek, A., Mercan Isik, C., Bakir, S., Ulger, D., Sari, S. A., Bakir, D., & Cam, S. (2020). Evidence supporting the role of telomerase, MMP-9, and SIRT1 in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Journal of neural transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 127(10), 1409–1418

Weissenberger, S., Ptacek, R., Klicperova-Baker, M., Erman, A., Schonova, K., Raboch, J., & Goetz, M. (2017). ADHD, Lifestyles and Comorbidities: A Call for an Holistic Perspective - from Medical to Societal Intervening Factors. *Frontiers in psychology*, 8, 454.

Wiggs, K., Elmore, A. L., Nigg, J. T., & Nikolas, M. A. (2016). Pre- and Perinatal Risk for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: Does Neuropsychological Weakness Explain the Link?. *Journal of abnormal child psychology*, 44(8), 1473–1485.

Yim, G., Roberts, A., Ascherio, A., Wypij, D., Kioumourtzoglou, M. A., & Weisskopf, A. M. G. (2022). Smoking During Pregnancy and Risk of Attention-deficit/Hyperactivity Disorder in the Third Generation. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 33(3), 431–440.

Zhou, S., Rosenthal, D. G., Sherman, S., Zelikoff, J., Gordon, T., & Weitzman, M. (2014). Physical, behavioral, and cognitive effects of prenatal tobacco and postnatal secondhand smoke exposure. *Current problems in pediatric and adolescent health care*, 44(8), 219–241.