

Katarzyna Krajewska¹, Angelika Słowińska²

Wpływ prenatalnej ekspozycji na leki z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny na rozwój zaburzeń ze spektrum autyzmu

Implications of prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors for autism spectrum disorders

¹ Klinika Psychiatrii Młodzieżowej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi. Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. prof. nadzw. Agnieszka Gmitrowicz

² Klinika Zaburzeń Psychotycznych i Psychiatrii Wieku Podeszłego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Iwona Kłoszewska

Adres do korespondencji: Katarzyna Krajewska, Klinika Psychiatrii Młodzieżowej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, tel.: +48 693 326 030,

e-mail: katarzyna.agnieszka.krajewska@gmail.com

Streszczenie

Zaburzenia ze spektrum autyzmu są grupą zaburzeń neurorozwojowych charakteryzującą się deficytami w interakcjach społecznych, nieprawidłowościami w komunikacji i powtarzającym się, ograniczonym repertuarem zainteresowań i aktywności. Etiologia autyzmu jest niejasna, choć wyniki badań sugerują interakcję czynników genetycznych i środowiskowych, która prowadzi do nieprawidłowości w neuroprzebieżności i anatomicznej budowie mózgu. Serotonina, neuroprzebieżnik obecny w ośrodkowym układzie nerwowym, obwodowo wykazujący działanie hormonu tkankowego, od dawna budzi zainteresowanie badaczy zajmujących się etiologią zaburzeń ze spektrum autyzmu. Nieprawidłowe przebieżnictwo serotoninergiczne może odgrywać zasadniczą rolę w patofizjologii zaburzeń rozwoju, co sugeruje obserwowane w wielu niezależnych badaniach zwiększone stężenie serotoniny płytkowej u średnio jednej z trzech badanych osób obciążonych zaburzeniami ze spektrum autyzmu. W związku z kluczowym znaczeniem serotoniny dla rozwoju i funkcjonowania mózgu płodu zaczęto uważniej przyglądać się prenatalnej ekspozycji na substancje zmieniające stężenie tego neurohormonu, m.in. inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny. Stanowią one najczęściej stosowaną grupę leków przeciwdepresyjnych na całym świecie, a badania wskazują, że 2–13% ciężarnych w krajach rozwiniętych przyjmuje leki przeciwdepresyjne. Sugerowany (lecz nadal kontrowersyjny) związek między prenatalną ekspozycją na selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny a wystąpieniem zaburzeń ze spektrum autyzmu może wynikać również ze wskazań do stosowania leku, takich jak depresja ciąży. W artykule przedstawiono wyniki dotychczasowych badań nad związkiem przyjmowania przez kobiety w ciąży selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny z powstawaniem zaburzeń ze spektrum autyzmu.

Słowa kluczowe: zaburzenia ze spektrum autyzmu, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, neuroprzebieżniki, ciąża

Abstract

Autism spectrum disorder is a group of neurodevelopmental disorders characterised by deficits in social relations, impairments in communication, and restricted, repetitive behaviours and interests. The aetiology of autism is unclear, but studies suggest interaction of genetic and environmental factors leading to disturbances in neurotransmission and anatomical development of the brain. Serotonin, a neurotransmitter in the central nervous system and autacoid in the periphery, has long been of interest in autism spectrum disorders. Repeated, independent findings of increased platelet serotonin levels in approximately one third of children with autism suggest that dysfunction of serotonergic system may play a causal role in the physiopathology of these disorders. Because of the critical role of serotonin in foetal brain development and function, several research groups have focused on the influence of prenatal exposure to substances that manipulate serotonin levels like selective serotonin reuptake inhibitors. They are the most commonly prescribed antidepressant medications worldwide, with studies indicating that 2–13% of pregnant women in developed countries receive antidepressant medication. A suggested (but still controversial) association between the exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and the prevalence of autism spectrum disorders may be confounded by the indications for which these drugs are prescribed such as maternal depression. This review examines evidence regarding the association between prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and autism spectrum disorders.

Key words: autism spectrum disorder, selective serotonin reuptake inhibitors, neurotransmitters, pregnancy

WPROWADZENIE

Zaburzenia ze spektrum autyzmu (*autism spectrum disorders*, ASDs) należą do grupy całościowych zaburzeń rozwoju i charakteryzują się zaburzeniami zachowań społecznych, nieprawidłowościami w komunikacji werbalnej i niewerbalnej oraz stereotypowym, powtarzającym się repertuarem dysfunkcjonalnych zainteresowań i zachowań, upośledzających wszystkie aspekty życia (Pużyński i Wciórka, 2000).

Rozpowszechnienie zaburzeń ze spektrum autyzmu wzrasta w ostatnich dekadach – szacuje się je na 1% (Croen *et al.*, 2011; Elsabbagh *et al.*, 2012). Wzrost ten tłumaczony jest większą świadomością społeczną, lepszym dostępem do diagnostyki, uściśleniem kryteriów rozpoznawania, ale i większym narażeniem na czynniki sprzyjające powstawaniu zaburzeń neurorozwojowych (Man *et al.*, 2015; Rutter, 2005). W ostatnich latach naukowcy skupiają się na poszukiwaniu predyspozycji genetycznych i epigenetycznych wywołujących zaburzenia ze spektrum autyzmu, a aktualne wnioski sugerują ich koincydencję (Hallmayer *et al.*, 2011; Kubota i Mochizuki, 2016; Sealey *et al.*, 2016).

Zainteresowanie wpływem dysregulacji serotoninerdycznej wynika z obserwowanego u około 1/3 dzieci z autyzmem podwyższonego stężenia serotoniny w płytkach krwi. Serotonina jest neuroprzekaznikiem, który w okresie prenatalnym wpływa na formowanie mózgu płodu (Sodhi i Sanders-Bush, 2004). Hipoteza, że ekspozycja w trakcie ciąży na leki serotoninerdyczne może indukować długoterminowe efekty uboczne w postaci zaburzeń rozwoju u dzieci, wymaga dalszych badań i może mieć kluczowe znaczenie w prewencji ASDs.

W artykule zostanie opisany układ serotoninerdyczny i jego wpływ na organizm, a głównym celem pracy jest podsumowanie dotychczasowych badań dotyczących wpływu prenatalnej ekspozycji na leki z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRIs) na rozwój ASDs.

UKŁAD SEROTONINERDICZNY

Serotonina (5-hydroksytryptamina), nazywana hormonem szczęścia, jest aminą biogenną syntetyzowaną z dostarczanego z pokarmem tryptofanu. Obwodowo produkcja następuje w błonie śluzowej jelit i trombocytach, a w ośrodkowym układzie nerwowym głównie w jądrze szwu i szyszynce. Serotonina wpływa na funkcjonowanie organizmu, regulując m.in. akcję serca, perystaltykę, napięcie mięśniowe, kurczliwość naczyń, nastrój, sen, apetyt, zachowania społeczne i agresywne.

W początkowym okresie embriogenezy całość oznaczanej u płodu serotoniny pochodzi od matki. Już wtedy amina ta wpływa na rozwój ośrodkowego układu nerwowego, regulując podziały, apoptozę i różnicowanie komórek, migrację neuronów i rozwój drzewa dendrytycznego. Dopiero w 5. tygodniu ciąży powstają neurony serotoninerdyczne, zdolne do niezależnej produkcji serotoniny płodowej.

W późniejszym okresie życia płodowego powstają transportery serotoniny i receptory serotoninerdyczne, obecne w wielu miejscach organizmu. Transport zwrotny serotoniny reguluje syntezę oraz ilość wydzielanej aminy. Stężenia serotoniny płodowej mają wpływ nie tylko na morfogenezę neuronów i kory mózgu, lecz także na wydzielanie innych neuroprzekazników.

U płodu bariera krew–mózg jest jeszcze niewykształcona, a nadmiar matczynej serotoniny może swobodnie przedostać się do ośrodkowego układu nerwowego. Źródłami nadmiaru serotoniny u płodu mogą być: predyspozycja rodzinna, spożywanie pokarmu, używanie kokainy i leków serotoninerdycznych, w tym z grupy SSRIs (Hadjikhani, 2010; Sodhi i Sanders-Bush, 2004).

LEKI Z GRUPY INHIBITORÓW WYCHWYTU ZWROTNEGO SEROTONINY (SSRIs)

SSRIs są lekami utrudniającymi wychwyt zwrotny serotoniny, a tym samym zwiększającymi jej ilość w szczelinie synaptycznej. Jest to niejednorodna pod względem chemicznym grupa leków, które różnią się właściwościami farmakologicznymi, drogami eliminacji oraz interakcjami z innymi lekami. Zastosowanie znajdują głównie w leczeniu depresji, zaburzeń nerwicowych i bulimii (Hiemke i Härter, 2000). Poza wymienionymi wskazaniem na uwagę zasługuje zastosowanie SSRIs w terapii dzieci z ASDs: leki te regulują nastrój, zmniejszają lęk i kompulsje, a w niektórych przypadkach – ilość zachowań agresywnych i autoagresywnych. Ponieważ SSRIs należą do bezpieczniejszych leków (stosunkowo niewielka liczba objawów niepożądanych), są najczęściej przepisywanymi lekami w psychiatrii, również u kobiet ciężarnych, u których wzrost preskrypcji jest szczególnie wyraźny w ostatnich latach (Olivier *et al.*, 2015).

HIPOTEZA SEROTONINOWA AUTYZMU

W latach 60. XX wieku naukowcy dostrzegli zwiększone stężenie serotoniny płytkowej u około 30% osób z autyzmem. Fakt ten potwierdziły dalsze badania, podkreślające korelację zwiększonego stężenia serotoniny płytkowej z nasileniem zaburzeń funkcjonowania. Ponadto często obserwuje się zwiększone stężenie tego neuroprzekaznika u krewnych osób z ASDs. Nadal niedostatecznie rozumiały jest związek przyczynowy między nadmiernym stężeniem serotoniny płytkowej a rozwojem autyzmu, zwłaszcza przy braku korelacji jej stężenia obwodowego z tym w ośrodkowym układzie nerwowym.

Drugim ważnym spostrzeżeniem było ujawnianie się cech autystycznych u osób dorosłych w przypadku eksperymentalnie wywołanego niedoboru tryptofanu, prekursora serotoniny, lub w przypadku zakłócenia jej syntezy. Spostrzeżenie to dało podwaliny hipotezie serotoninerdycznej zaburzeń autystycznych. Spekulowano, iż hiperserotonemia prenatalna, na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego, mogłaby upośledzać powstawanie neuronów

produkcujących serotoninę, a w efekcie zmniejszać jej stężenie ośrodkowe i powodować zachowania autystyczne. Związek ten potwierdzono na modelu zwierzęcym (Whitaker-Azmitia, 2005), lecz u ludzi otrzymano niejednoznaczne wyniki, zakłócone m.in. wpływem czynników środowiskowych czy polimorfizmem receptorów serotoninowych oraz licznymi zakłóceniami wynikłymi z wpływu serotoniny na inne neuromodulatory (Croen *et al.*, 2011; Hadjikhani, 2010; Hranilović *et al.*, 2008). Niewątpliwie jednak osoby z ASDs częściej w porównaniu z populacją ogólną cierpią na zaburzenia charakterystyczne dla nieprawidłowości układu serotonergicznego – mowa tu o zaburzeniach apetytu, snu i nastroju oraz zachowaniach kompulsyjnych i lękowych (Matson i Cervantes, 2014; Simonoff *et al.*, 2008). Najczęściej stosuje się wtedy leki z grupy SSRI (Hadjikhani, 2010). Konieczne są dalsze poszukiwania w tym obszarze.

ZASTOSOWANIE LEKÓW Z GRUPY SSRI U KOBIET CIĘŻARNYCH I WPŁYW TYCH LEKÓW NA POWSTAWANIE CAŁOŚCIOWYCH ZABURZEŃ ROZWOJU – PRZEGLĄD PIŚMIENICTWA

Według szacunkowych danych jedna z pięciu ciężarnych prezentuje objawy depresyjne, a depresja o klinicznie istotnym nasileniu ujawnia się u 4–7% kobiet w ciąży. Leczenie farmakologiczne bywa wówczas nieuniknione, a metody psychoterapeutyczne – niedostatecznie skuteczne. W ostatnich latach wzrasta liczba ciężarnych przyjmujących leki przeciwdepresyjne. Szacuje się, że około 2–3% kobiet w Europie i nawet ponad 13% w Stanach Zjednoczonych stosuje leki przeciwdepresyjne w trakcie ciąży. W związku z dobrą skutecznością, niewielką liczbą objawów niepożądanych oraz wysokim profilem bezpieczeństwa SSRI są najczęściej stosowaną grupą leków (Olivier *et al.*, 2015) i pierwszym wyborem farmakologicznym zwłaszcza w depresji, zaburzeniach lękowych i zaburzeniach obsesyjno-kompulsyjnych (Hiemke i Härtter, 2000; Sodhi i Sanders-Bush, 2004).

Ponieważ SSRI przechodzą przez łożysko, przeprowadzono wiele badań dotyczących ich bezpieczeństwa dla płodu. Nieliczne wyniki sugerują możliwość powstawania wad rozwojowych, opóźnień motorycznych czy zaburzeń zachowania, kontaktów społecznych i ekspresji mowy (Man *et al.*, 2015).

Z jednej strony leki z grupy SSRI mogą mieć protekcyjny wpływ na rozwój mózgu płodu w przypadku istnienia nieprawidłowości regulacji matczynej systemu serotonergicznego, z drugiej mogą nadmiernie podnosić stężenie serotoniny, zwłaszcza w pierwszym okresie ciąży, poprzez zwiększony dopływ matczynej serotoniny przez łożysko i niewykształconą barierę krew–mózg oraz hamowanie rozpadu neuroprzebieżnika, powodując nieprawidłowości rozwoju mózgu lub uwrażliwiając na niekorzystny wpływ czynników środowiskowych. Dodatkowo mogą wywierać

pośrednio negatywny wpływ na rozwój płodu – prowadzić do skurczu naczyń krwionośnych i mięśniówki macicy, a tym samym upośledzać dopływ tlenu i składników odżywczych (Harrington *et al.*, 2013).

Aby usystematyzować dotychczasową wiedzę na temat związku ASDs ze stosowaniem SSRI w trakcie ciąży, przeszukano dostępne medyczne bazy danych, używając terminów: SSRI/*selective serotonin reuptake inhibitors*, *autism/ASD* i *pregnancy*. Wykluczone z analizy zostały opisy przypadków i badania na zwierzętach (tab. 1).

Część badań wskazuje na dodatnią korelację między prenatalną ekspozycją na SSRI a zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń ze spektrum autyzmu (Croen *et al.*, 2011; El Marroun *et al.*, 2014; Gidaya *et al.*, 2014; Harrington *et al.*, 2014; Rai *et al.*, 2013). Wzrost ryzyka oscyluje w granicach 1,6–2,2. Cztery z wymienionych badań mówią o dodatkowym wzroście ryzyka – nawet blisko czterokrotnym: AOR (skorygowany iloraz szans, *adjusted odds ratio*) 3,8 – jeśli lek był stosowany w pierwszym trymestrze ciąży (Rai *et al.*, 2013).

W pierwszym z przeprowadzonych badań (Croen *et al.*, 2011) ekspozycja na SSRI w czasie ciąży dotyczyła 20 dzieci z autyzmem i 50 zdrowych. Stwierdzono ponad dwukrotnie zwiększone ryzyko wystąpienia ASDs w grupie dzieci, których matki miały przepisane SSRI w ciągu roku przed porodem; w przypadku zażywania leków w pierwszym trymestrze ryzyko było zwiększone aż trzykrotnie. Nie obserwowano podwyższonego ryzyka autyzmu u dzieci matek z zaburzeniami psychicznymi nieprzyjmujących leków z grupy SSRI. Ograniczeniami badania były: nieliczna grupa matek dzieci z ASDs, którym przepisano SSRI – 2,1% w ciągu roku przed porodem i 2,3% w pierwszym trymestrze – oraz analiza danych wyłącznie na podstawie rejestrów medycznych i preskrypcji leków, w związku z czym nie potwierdzono w warunkach klinicznych diagnozy depresji i nasilenia choroby ani autyzmu; ponadto nie sprawdzano, czy matki przyjmowały w ciąży przepisany lek, nie brano też pod uwagę czynników środowiskowych współwystępujących z depresją. Warto jednak wspomnieć, że badanie Croen i wsp., przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych, było pierwszym, w którym podjęto temat zwiększonej częstości ASDs w wyniku stosowania leków z grupy SSRI, uważanych dotąd za bezpieczne. Wywołało to niepewność co do bezpieczeństwa ich stosowania w ciąży, w związku z czym powstało szereg kolejnych doniesień.

Następne badanie (Rai *et al.*, 2013), dotyczące populacji dzieci urodzonych w Sztokholmie w latach 2001–2007, przyniosło podobne wnioski. Tym razem sprawdzono, czy matki zażywały przepisany lek. Stwierdzono wzrost ryzyka wystąpienia ASDs, gdy leki były przyjmowane w ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, a obserwowany wzrost okazał się szczególnie widoczny u dzieci z autyzmem bez towarzyszącego upośledzenia umysłowego. Odnotowano również wzrost częstości ASDs u dzieci matek z rozpoznaną depresją, niezależnie od zastosowania leczenia farmakologicznego.

Badanie (rok publikacji); rodzaj	Metodyka	Charakterystyka grupy badanych	Wyniki (dla 95% CI)
Croen <i>et al.</i> (2011); kliniczno-kontrolne	Medyczne i administracyjne bazy danych: • kryteria ICD-9 • rejestr preskrypcji określonych SSRI	• 298 – grupa kliniczna, dzieci z ASDs • 1507 – kontrolna, randomizowana grupa przypadków dzieci bez ASDs	Ryzyko ASDs u dzieci eksponowanych prenatalnie na SSRI: AOR 2,2 (1,2–4,3); w pierwszym trymestrze: AOR 3,8 (1,8–7,8)
Rai <i>et al.</i> (2013); kliniczno-kontrolne	Medyczne i administracyjne bazy danych, wywiad z ciężarną	• 4429 – grupa kliniczna, dzieci z ASDs • 43 277 – kontrolna grupa przypadków zagnieżdżona w kohorcie 589 114 niepełnoletnich badanych	• Ryzyko ASDs wzrasta, gdy LPD były przyjmowane w ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze: AOR 2,54 (1,37–2,68); dla SSRI: AOR 1,65 (0,9–3,03); u dzieci z ASDs bez upośledzenia umysłowego: AOR 2,34 (1,09–5,06) • Wzrost częstości ASDs u dzieci matek z rozpoznaną depresją
Hviid <i>et al.</i> (2013); kohortowe	Medyczne i administracyjne bazy danych: • bazy rozpoznania medycznych • rejestr preskrypcji leków	Dzieci urodzone w Danii w latach 1996–2005, w wieku 1–10 lat. Analiza obejmowała 626 875 przypadków, w tym 3892 osoby z ASDs	• Brak istotnego statystycznie związku między przyjmowaniem SSRI a rozwojem ASDs • Większe ryzyko ASDs u dzieci matek, które kiedykolwiek przyjmowały SSRI, niż w przypadku ekspozycji w ciąży
Sørensen <i>et al.</i> (2013); kohortowe	Medyczne i administracyjne bazy danych: • bazy rozpoznania psychiatrycznych • rejestr preskrypcji leków	Kohorta 655 615 dzieci urodzonych w latach 1996–2006, w tym 5437 dzieci z ASDs	• Ryzyko ASDs rośnie, gdy SSRI były przyjmowane w ciąży: AOR 1,6 (1,3–2,0), zwłaszcza w pierwszym trymestrze, a efekt zależy od dawki • Wzrost częstości ASDs u dzieci matek z depresją • Badania rodzeństwa podważyły powyższe wyniki, nie wykazując wzrostu częstości ASDs w razie prenatalnej ekspozycji na SSRI w porównaniu z rodzeństwem nieeksponowanym na SSRI: AOR 0,9 (0,4–2,0)
Gidaya <i>et al.</i> (2014); kliniczno-kontrolne	Medyczne i administracyjne bazy danych: • bazy rozpoznania medycznych • rejestr preskrypcji leków	• 5215 – grupa kliniczna, dzieci z ASDs • 52 150 – grupa kontrolna, dzieci bez ASDs	Ryzyko ASDs u dzieci matek przyjmujących SSRI w ciąży: AOR 1,8 (1,4–2,3)
Harrington <i>et al.</i> (2014); kliniczno-kontrolne	Standaryzowane wywiady telefoniczne	• 492 – grupa kliniczna, dzieci z ASDs • 320 – grupa kontrolna, dzieci bez zaburzeń rozwojowych • 154 – grupa dzieci z innymi zaburzeniami rozwoju Wiek dzieci: 2–5 lat	Ryzyko ASDs jest większe u chłopców, których matki przyjmowały SSRI w ciąży: AOR 2,92 (1,07–7,93), zwłaszcza w pierwszym trymestrze: AOR 3,22 (1,17–8,84)
Clements <i>et al.</i> (2015); kliniczno-kontrolne	Medyczne i administracyjne bazy danych	1377 przypadków klinicznych ASDs (dzieci 2–19-letnie) oraz trzykrotnie większa grupa kontrolna	Brak istotnego statystycznie związku między przyjmowaniem SSRI a występowaniem ASDs
El Marroun <i>et al.</i> (2014); kohortowe	Kwestionariusz dotyczący depresji i przyjmowania SSRI wypełniany przez ciężarne Skale oceniające objawy autyzmu: • SRS • CLBCL	376 dzieci matek z depresją w czasie ciąży; 69 dzieci eksponowanych w trakcie ciąży na SSRI oraz 5531 nieeksponowanych Wiek dzieci: 1,5–6 lat	Wzrost częstości ASDs u dzieci poddanych działaniu SSRI w ciąży: AOR 1,91 (1,13–3,47)
Malm <i>et al.</i> (2016); kohortowe	Medyczne i administracyjne bazy danych	• 15 729 – dzieci eksponowane prenatalnie na SSRI • 9651 – dzieci, których matki mają ustalone rozpoznanie zaburzenia psychicznego, ale nie przyjmują LPD • 7980 – dzieci, których matki przyjmowały SSRI wyłącznie przed zajściem w ciążę • 31 394 – dzieci zdrowych matek Dzieci do 14. roku życia	Brak istotnego statystycznie związku między przyjmowaniem SSRI a występowaniem ASDs
Boukhris <i>et al.</i> (2016); kohortowe	Bazy danych medyczne i administracyjne	• 145 456 – dzieci urodzone w latach 1998–2009 • 1054 – dzieci z ASDs	Ryzyko ASDs rośnie, gdy SSRI były przyjmowane w drugim i trzecim trymestrze ciąży: AOR 2,17 (1,20–3,93), nawet po kontroli co do przebytej depresji: AOR 1,75 (1,03–2,97)

AOR – skorygowany iloraz szans, *adjusted odds ratio*, 95% CI; LPD – leki przeciwdepresyjne; SRS – Social Responsiveness Scale; CLBCL – Child Behavior Checklist.

Tab. 1. Badania dotyczące związku między przyjmowaniem SSRI przez kobiety ciężarne a powstawaniem zaburzeń ze spektrum autyzmu

W obszernym duńskim badaniu z 2014 roku Gidaya i wsp. badali kohortę dzieci urodzonych w latach 1997–2006, łącznie 628 408 osób. Autorzy stwierdzili prawie dwukrotnie większe ryzyko wystąpienia autyzmu u dzieci eksponowanych na SSRI, niezależnie od okresu ciąży, w którym doszło do ekspozycji, ale ryzyko było tym większe, im dłużej

matka przyjmowała lek – choć i w tym badaniu nie sprawdzano przestrzegania zaleceń preskrypcji.

Z kolei zespół badawczy ze Stanów Zjednoczonych pod kierownictwem Harrington w 2014 roku porównał grupę kliniczną dzieci z autyzmem i grupę dzieci z innymi zaburzeniami rozwoju z kontrolną grupą dzieci zdrowych.

Dodatkowo oceniono inne czynniki mogące zaburzać rozwój prenatalny, takie jak stosowanie środków psychoaktywnych i alkoholu przez matkę. Stwierdzono prawie trzykrotnie większe ryzyko ASDs u chłopców – ale nie u dziewcząt – których matki przyjmowały SSRIs w ciąży, szczególnie w pierwszym trymestrze.

W tym samym roku w Holandii El Marroun z grupą badaczy przeprowadzili badanie kohortowe, w którym oceniali dzieci za pomocą Social Responsiveness Scale (SRS), odnoszącej się do objawów autyzmu, oraz Child Behavior Checklist (CLBCL) w podskalach dotyczących cech autystycznych. Autorzy zauważyli wzrost częstości ASDs u dzieci matek cierpiących na depresję w ciąży, a dodatkowo prawie dwukrotny wzrost częstości ASDs u dzieci ekspozowanych na SSRIs w porównaniu z grupą dzieci zdrowych matek. Dzieci ekspozowane prenatalnie na SSRIs miały ponadto więcej objawów autystycznych. Wzrost częstości ASDs potwierdziła zarówno ocena objawów autystycznych dokonana przez matki, jak i ocena dokonana przez ojców. Sami autorzy podkreślają deficyty badania. Zabrakło analizy historii rodzinnego występowania ASDs. Pomimo przeprowadzenia badania w warunkach klinicznych krytycyce poddano brak standaryzowanych kryteriów w diagnostyce depresji i możliwość popełnienia błędu Bergsona, czyli w tym przypadku nadmiernej koncentracji chorych matek na objawach występujących u dzieci.

Aktualne i obszerne kanadyjskie badanie kohortowe Boukhris i wsp. (2016) wskazuje na znaczący wzrost częstości ASDs u dzieci kobiet przyjmujących SSRIs w ciąży. Uwzględniało ono 145 456 dzieci urodzonych w stolicy Kanady w latach 1998–2009, z których 0,72% (1054 osoby) miało diagnozę ASDs. Stwierdzono, że ekspozycja na leki przeciwdepresyjne w drugim i trzecim trymestrze ciąży wiązała się ze zwiększonym ryzykiem autyzmu – AOR 1,87 (1,15–3,04), zwłaszcza w przypadku przyjmowania SSRIs (22 przypadki ekspozycji) – AOR 2,17 (1,20–3,93), jednak ryzyko to nie zwiększyło się w przypadku ekspozycji w pierwszym trymestrze. Ryzyko pozostawało wyższe nawet po kontroli co do przebytej przez matkę depresji (29 dzieci) – AOR 1,75 (1,03–2,97).

Dostępne są jednak również prace zaprzeczające istnieniu związku między wzrostem ryzyka ASDs u dzieci a prenatalną ekspozycją na SSRIs.

Hviid i wsp. w 2013 roku, w dużym duńskim badaniu kohortowym dotyczącym dzieci urodzonych w latach 1996–2005, nie znaleźli istotnej statystycznie zależności między przyjmowaniem SSRIs w ciąży a zwiększonym ryzykiem ASDs – AOR 1,20 (0,90–1,61). Stwierdzili wręcz wyższe ryzyko ASDs u dzieci matek, które zażywały SSRIs tylko przed ciążą, co mogłoby sugerować, że zwiększać ryzyko mogą wyłącznie same wskazania, z których kobiety stosowały leki, a nie ekspozycja prenatalna.

Jednak w analizie przeprowadzonej na podstawie tych samych baz danych, lecz dotyczącej dzieci urodzonych w latach 1996–2006, grupa badawcza pod kierownictwem Sorensen w 2013 roku zaobserwowała o 50% większe

ryzyko ASDs u dzieci ekspozowanych na SSRIs. Po kontroli co do rodzinnego występowania autyzmu i przebytych zaburzeń afektywnych u matki autorzy nie odnotowali już istotnej różnicy w częstości ASDs u dzieci ekspozowanych na SSRIs i nieekspozowanych.

Brak statystycznie istotnego związku zaobserwowali także Clements i wsp. (2015) w badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych. W badaniu brakuje klinicznej weryfikacji diagnozy.

Z kolei w najnowszym, fińskim badaniu kohortowym z 2016 roku (Malm *et al.*, 2016) porównano 15 729 dzieci, których matki przyjmowały SSRIs w ciąży, oraz 9651 dzieci matek z zaburzeniami psychicznymi nieleczonych farmakologicznie i 31 394 dzieci zdrowych matek. Obserwowana częstość zaburzeń autystycznych była zbliżona u dzieci ekspozowanych na SSRIs i dzieci matek z zaburzeniami psychiatrycznymi nieleczonych farmakologicznie, co ponownie zwraca uwagę na możliwość wspólnego dziedziczenia zaburzeń psychicznych i ASDs, niezależnie od prenatalnej ekspozycji na leki przeciwdepresyjne.

OMÓWIENIE

Pomimo rozległych badań nie powstała dotąd jedna, spójna teoria etiopatogenetyczna autyzmu. Niewątpliwy jest wpływ czynników genetycznych, najistotniejszy przecież w przypadku wszystkich zaburzeń psychicznych u dzieci, czy choćby uwrażliwienia osób podatnych genetycznie na negatywne czynniki środowiskowe. W kontekście omówionych badań należy wspomnieć, że preskrypcja leków przeciwdepresyjnych w ciąży może wiązać się z większym nasileniem zaburzeń psychicznych, przy którym nieuniknione jest zastosowanie leczenia farmakologicznego, a pacjentki z lżejszymi postaciami zaburzeń mogą pozostawać niezdiagnozowane. Dodatkowo samo zaburzenie psychiczne w trakcie ciąży lub wiążące się z nim zmiany fizjologiczne i czynniki psychospołeczne mogą zakłócać rozwój embrionalny. Trzeba tu wymienić stres, palenie papierosów, spożywanie alkoholu, brak dbałości o dietę i higienę oraz używanie innych leków, a nawet substancji psychoaktywnych. Ocena wpływu leków okazuje się szczególnie trudna, gdyż niemal niemożliwe jest rozdzielenie ich konsekwencji dla rozwoju płodowego i efektów wynikających z zaburzeń psychicznych, jak w przypadku depresji (Gentile, 2015). Niezmiernie istotne i wymagające dalszej eksploracji jest jednak spostrzeżenie, iż zaburzenia ze spektrum autyzmu częściej występują w rodzinach obciążonych depresją i zaburzeniami lękowymi (DeLong, 2004).

Etiologia zaburzeń ze spektrum autyzmu wydaje się niezwykle złożona, co znajduje odzwierciedlenie w zróżnicowanej symptomatologii. Niewykluczone, że heterogenne formy zaburzeń autystycznych mają odmienną etiologię, a dopiero badania na dużych i homogennych symptomatologicznie grupach pacjentów umożliwią jednoznaczne określenie wpływu prenatalnej ekspozycji na leki serotonergiczne na powstawanie tych zaburzeń.

Negatywny wpływ ASDs na funkcjonowanie chorych oraz cierpienie ich rodzin zmuszają do poszukiwania nowych metod leczenia i terapii. Badanie potencjalnych czynników środowiskowych, częściowo modyfikowalnych, może stanowić przełom w prewencji zaburzeń autystycznych.

Jak wynika z powyższej analizy, zalecana jest ostrożność podczas stosowania jakichkolwiek leków w trakcie ciąży, a zagadnienie dotyczące związku inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny z powstawaniem zaburzeń autystycznych wymaga dalszej eksploracji.

Konflikt interesów

Autorki nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Boukhris T, Sheehy O, Mottron L *et al.*: Antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in children. *JAMA Pediatr* 2016; 170: 117–124.
- Clements CC, Castro VM, Blumenthal SR *et al.*: Prenatal antidepressant exposure is associated with risk for attention-deficit hyperactivity disorder but not autism spectrum disorder in a large health system. *Mol Psychiatry* 2015; 20: 727–734.
- Croen LA, Grether JK, Yoshida CK *et al.*: Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 1104–1112.
- DeLong R: Autism and familial major mood disorder: are they related? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004; 16: 199–213.
- El Marroun H, White TJ, van der Knaap NJ *et al.*: Prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and social responsiveness symptoms of autism: population-based study of young children. *Br J Psychiatry* 2014; 205: 95–102.
- Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ *et al.*: Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Res* 2012; 5: 160–179.
- Gentile S: Prenatal antidepressant exposure and the risk of autism spectrum disorders in children. Are we looking at the fall of Gods? *J Affect Disord* 2015; 182: 132–137.
- Gidaya NB, Lee BK, Burstyn I *et al.*: In utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and risk for autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2014; 44: 2558–2567.
- Hadjikhani N: Serotonin, pregnancy and increased autism prevalence: is there a link? *Med Hypotheses* 2010; 74: 880–883.
- Hallmayer J, Cleveland S, Torres A *et al.*: Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 1095–1102.
- Harrington RA, Lee LC, Crum RM *et al.*: Prenatal SSRI use and offspring with autism spectrum disorder or developmental delay. *Pediatrics* 2014; 133: e1241–e1248.
- Harrington RA, Lee LC, Crum RM *et al.*: Serotonin hypothesis of autism: implications for selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy. *Autism Res* 2013; 6: 149–168.
- Hiemke C, Härtter S: Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Ther* 2000; 85: 11–28.
- Hranilović D, Novak R, Babić M *et al.*: Hyperserotonemia in autism: the potential role of 5HT-related gene variants. *Coll Antropol* 2008; 32 Suppl 1: 75–80.
- Hviid A, Melbye M, Pasternak B: Use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of autism. *N Engl J Med* 2013; 369: 2406–2415.
- Kubota T, Mochizuki K: Epigenetic effect of environmental factors on autism spectrum disorders. *Int J Environ Res Public Health* 2016; 13: E504.
- Malm H, Brown AS, Gissler M *et al.*: Gestational exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and offspring psychiatric disorders: a national register-based study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016; 55: 359–366.
- Man KK, Tong HH, Wong LY *et al.*: Exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of autism spectrum disorder in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2015; 49: 82–89.
- Matson JL, Cervantes PE: Commonly studied comorbid psychopathologies among persons with autism spectrum disorder. *Res Dev Disabil* 2014; 35: 952–962.
- Olivier JD, Åkerud H, Sundström Poromaa I: Antenatal depression and antidepressants during pregnancy: unraveling the complex interactions for the offspring. *Eur J Pharmacol* 2015; 753: 257–262.
- Pużyński S, Wciórka J: Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Opisy kliniczne i wskazówki diagnostyczne. Vesalius, Kraków 2000.
- Rai D, Lee BK, Dalman C *et al.*: Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders: population based case-control study. *BMJ* 2013; 346: f2059.
- Rutter M: Aetiology of autism: findings and questions. *J Intellect Disabil Res* 2005; 49: 231–238.
- Sealey LA, Hughes BW, Sriskanda AN *et al.*: Environmental factors in the development of autism spectrum disorders. *Environ Int* 2016; 88: 288–298.
- Simonoff E, Pickles A, Charman T *et al.*: Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: Prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; 47: 921–929.
- Sodhi MS, Sanders-Bush E: Serotonin and brain development. *Int Rev Neurobiol* 2004; 59: 111–174.
- Sørensen MJ, Grønberg TK, Christensen J *et al.*: Antidepressant exposure in pregnancy and risk of autism spectrum disorders. *Clin Epidemiol* 2013; 5: 449–459.
- Whitaker-Azmitia PM: Behavioral and cellular consequences of increasing serotonergic activity during brain development: A role in autism? *Int J Dev Neurosci* 2005; 23: 75–83.