



Η ανάπτυξη των πρώων βρεφών χαμηλού κοινωνικο-οικονομικού επιπέδου: Οι συνδυαστικές επιδράσεις της μελατονίνης, της ωρίμανσης του αυτόνομου νευρικού συστήματος και ψυχοκοινωνικών παραγόντων (ProMote)

Θεανώ Κοκκινάκη^α, Νικόλ Αναγνωστάτου^β, Μαρία Μαρκοδημητράκη^γ, Θεανώ
Ρουμελιωτάκη^δ, Μανόλης Τζατζαράκης^ε, Έλενα Βακωνάκη^ε, Γιώργος Γιαννακάκης^{ε,θ},
Αριστείδης Τσατσάκης^ε, Ελευθερία Χατζηδάκη^β

Το ερευνητικό έργο υλοποιείται στο πλαίσιο της δράσης του ΕΛ.ΙΔ.Ε.Κ. «Χρηματοδότηση της Βασικής Έρευνας (Οριζόντια υποστήριξη όλων των Επιστημών)» του Εθνικού Σχεδίου Ανάκαμψης και Ανθεκτικότητας «Ελλάδα 2.0» με τη χρηματοδότηση της Ευρωπαϊκής Ένωσης – Next Generation EU (Αριθμός Έργου ΕΛ.ΙΔ.Ε.Κ.: 15730)



Η δομή της παρουσίασης

- Σκοπός και επιμέρους στόχοι της έρευνας
- Σημασία της έρευνας
- Θεωρητικό πλαίσιο της έρευνας
- Δείγμα και μεθοδολογία της έρευνας
- Χρονοδιάγραμμα της έρευνας
- Μετρήσεις
- Προτάσεις για έρευνα

Σκοπός της έρευνας

Ο βασικός σκοπός της προτεινόμενης διαχρονικής μελέτης: Η διερεύνηση της σχέσης συγκεκριμένων ψυχοκοινωνικών και βιολογικών παραγόντων κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους ζωής της ανάπτυξης των πρόωρων βρεφών εστιάζοντας στις οικογένειες χαμηλού κοινωνικο-οικονομικού επιπέδου (ΚΟΕ) καθώς και οι επιπτώσεις της παραπάνω σχέσης στην ανάπτυξη των πρόωρων βρεφών.

Επιμέρους στόχοι της έρευνας

- **Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες:** Η διερεύνηση της συσχέτισης τους με την συναισθηματική και γνωστική ανάπτυξη των βρεφών στους 9 μήνες, της πιθανής διαφοροποίησης της παραπάνω σχέσης με βάση το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο της οικογένειας των πρόωρων βρεφών.
- **Παράγοντες φυσιολογίας:** Η αξιολόγηση της συσχέτισης τους με την συναισθηματική και γνωστική ανάπτυξη των βρεφών στους 9 μήνες, της πιθανής διαφοροποίησης της παραπάνω σχέσης με βάση το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο της οικογένειας των πρόωρων βρεφών, καθώς και της επίδρασης της μητρικής μελατονίνης μέσω του μητρικού θηλασμού διαμεσολαβεί στην παραπάνω σχέση.

Θεωρητικό πλαίσιο της έρευνας

Σύμφωνα με τη μελέτη Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD), οι περιβαλλοντικές επιδράσεις κατά τη διάρκεια των ευαίσθητων περιόδων της ανάπτυξης, όπως η περίοδος από τη σύλληψη μέχρι την πρώτη παιδική ηλικία, μπορεί να προκαλέσουν αλλαγές στην πορεία της ανάπτυξης με σημαντικές επιπτώσεις για την ψυχική υγεία του ατόμου.

Μεταξύ των κρίσιμων παραγόντων που επηρεάζουν την οργανογένεση και την προδιάθεση σε ασθένειες είναι η αλληλεπίδραση των γονιδίων με το περιβάλλον αλλά και η διάρκεια της κύησης.

(Barker, 1998; Eriksson, 2016; Gluckman and Hanson, 2006; Mandy & Nyirenda, 2018; Nobile, 2022)

Ένας «πρόωρος συμπεριφορικός φαινότυπος» χαρακτηρίζεται από αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης συμπτωμάτων διαταραχών άγχους, κοινωνικών δυσκολιών και καθυστέρησης στην ανάπτυξη.

(Johnson & Marlow, 2011)

Παράγοντες που σχετίζονται με την ανάπτυξη των πρόωρων
βρεφών χαμηλού ΚΟΕ


```
graph TD; A[Παράγοντες που σχετίζονται με την ανάπτυξη των πρόωρων βρεφών χαμηλού ΚΟΕ] --> B[Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες]; A --> C[Βιολογικοί παράγοντες]; B --> B1[Ψυχική υγεία μητέρας]; B --> B2[Διαδική αντιμετώπιση του στρες]; B --> B3[Οικογενειακή λειτουργικότητα]; B --> B4[Κοινωνική υποστήριξη]; B --> B5[Διυποκειμενικότητα και δεσμός]; C --> C1[Μελατονίνη]; C --> C2[Μεταβλητότητα καρδιακού ρυθμού];
```

Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες

Ψυχική υγεία μητέρας

Διαδική αντιμετώπιση του στρες

Οικογενειακή λειτουργικότητα

Κοινωνική υποστήριξη

Διυποκειμενικότητα και δεσμός

Βιολογικοί παράγοντες

Μελατονίνη

Μεταβλητότητα καρδιακού ρυθμού

Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες: Ψυχική υγεία μητέρας

Άγχος και κατάθλιψη κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει συσχετιστεί με τον πρόωρο τοκετό και αλληλεπιδρά με χαρακτηριστικά του χαμηλού ΚΟΕ.

Οι γυναίκες που προέρχονται απο οικογένειες χαμηλού εισοδήματος βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για την εκδήλωση μεταγεννητικής κατάθλιψης κατά την περιγεννητική περίοδο και είναι λιγότερο πιθανό να λάβουν κατάλληλη φροντίδα για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης κατά την μεταγεννητική περίοδο. Πιθανόν αυτό να συσχετίζεται με μακροχρόνια εκδήλωση συμπτωμάτων κατάθλιψης και με μακροπρόθεσμες αρνητικές επιπτώσεις για την υγεία της μητέρας και του βρέφους.

(Adhikari, 2020; Goyal, 2010; Kozhimannil, 2011; van Haeken, 2020; Winstone, 2020)

Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες: Οικογενειακή λειτουργικότητα

- Το χαμηλό ΚΟΕ έχει συσχετιστεί με χαμηλά επίπεδα ικανοποίησης σχετικά με την οικογενειακή λειτουργικότητα
- Οι στρεσογόνες καταστάσεις στην οικογενειακή ζωή μπορεί να επιδεινώσουν τη συναισθηματική δυσφορία των συντρόφων με αρνητικές επιπτώσεις στην ευημερία τους
- Οι οικογένειες χαμηλό ΚΟΕ με πρόωρα βρέφη επιβαρύνονται δυσανάλογα από στρες και οι μητέρες βιώνουν περισσότερο άγχος κατά την περιγεννητική περίοδο. Η αίσθηση της οικογενειακής συνοχής, δηλαδή το συναισθηματικό δέσιμο μεταξύ των μελών της οικογένειας, μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποία τα νέα ζευγάρια προσαρμόζονται στην μετάβαση στη γονεϊκότητα.

(Conger, 2010; Enlow, 2017; Mansfield, Dealy & Keitner, 2013; Ngai & Ngu, 2016; Olson, 2019; Reiss, 2019)

Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες: Κοινωνική υποστήριξη

- Κατά τη μετάβαση στη γονεϊκότητα, η δυαδική αντιμετώπιση του στρες μειώνει τη συναισθηματική δυσφορία των συντρόφων, βελτιώνει την ευημερία τους και ενισχύει τη λειτουργικότητα του ζευγαριού
- Η κοινωνική υποστήριξη των γονέων των πρόωρων βρεφών πιθανόν να λειτουργεί ως προστατευτικός παράγοντας για την οικογένεια
- Η έλλειψη κοινωνικής υποστήριξης αποτελεί έναν από τους στρεσογόνους παράγοντες που αντιμετωπίζουν οι οικογένειες από χαμηλό ΚΟΕ συγκριτικά με τις οικογένειες υψηλού ΚΟΕ
- Ο κίνδυνος εκδήλωσης μεταγεννητικών ψυχικών διαταραχών είναι υψηλότερος ανάμεσα σε γυναίκες χαμηλού ΚΟΕ που λαμβάνουν ανεπαρκή κοινωνική υποστήριξη
- Η κοινωνική υποστήριξη κατά την μεταγεννητική περίοδο έχει άμεση σχέση με την οικογενειακή λειτουργικότητα και έμμεση αρνητική συσχέτιση με την εκδήλωση κατάθλιψης.

(Bodenmann, 1995; Falconier, 2015 Fisher, 2012; Huang, 2021; Leahy-Warren, 2020; Lutkiewicz, 2020; Weyers, 2008)

Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες: Διυποκειμενικότητα και δεσμός

- Η ελεύθερη αλληλεπίδραση των μητέρων με τα πρόωρα νεογνά τους ίσως χαρακτηρίζεται από περιορισμένη εναρμόνιση. Η απουσία εναρμόνισης στην αυθόρμητη αλληλεπίδραση της μητέρας με το βρέφος μπορεί να παρεμβαίνει στην ανάπτυξη κοινωνικό-συναισθηματικών δεξιοτήτων και να συσχετίζεται με διαταραχές στην ψυχική υγεία
- Τα πρόωρα βρέφη βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για τη διαμόρφωση δεσμού. Η οικογενειακή συνοχή συσχετίζεται στενά με την ποιότητα δεσμού
- Ο συνδυασμός προωρότητας και χαμηλού ΚΟΕ μπορεί να επηρεάσει την ποιότητα του δεσμού δίνοντας το έναυσμα για πιθανές αναπτυξιακές δυσκολίες.

(Carrulo, 2022; Trevarthen & Aitken, 2001; Youngblut et al 1993; Wille, 1991)

Βιολογικοί παράγοντες: Μελατονίνη και βρεφική ανάπτυξη

- Η μελατονίνη έχει ένα ευρύ φάσμα λειτουργιών: ρύθμιση του κιρκάδιου ρυθμού, αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτική δράση, συνεισφορά στο μικροβίωμα του εντέρου – μακροχρόνιες επιπτώσεις στην ανάπτυξη του εγκεφάλου και στη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος ιδιαίτερα στα βρέφη
- Η μελατονίνη στο μητρικό γάλα είναι απαραίτητη για την ομοίωση του οργανισμού με σημαντική συνεισφορά στην καλύτερη νευροανάπτυξη μακροπρόθεσμα
- Τα επίπεδα της μελατονίνης αρχίζουν να αυξάνονται στις 24 εβδομάδες της κύησης φτάνοντας στο αποκορύφωμα κατά το τελευταίο τρίμηνο της κύησης. Κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών της ζωής το νεογνό/βρέφος βιώνει μια μεταβατική απώλεια μελατονίνης εξαιτίας της ανεπαρκούς παραγωγής της και του ανώριμου κιρκάδιου ρυθμού. Το μητρικό γάλα αποτελεί τη μοναδική πηγή μελατονίνης για τα νεογνά και ιδιαίτερα για τα πρόωρα νεογνά κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών της ζωής τους
- Συσχέτιση μελατονίνης με διατροφή και ψυχοκοινωνικούς παράγοντες.

(D'Angelo et al., 2020; Katzer, Pauli & Mueller, 2016; Qin, Shi & Zhuang, 2019; Gombert & Codoñer-Franch, 2021)

Βιολογικοί παράγοντες: Μεταβλητότητα καρδιακού ρυθμού

- Μεταβλητότητα καρδιακού ρυθμού: ένας δείκτης ωρίμανσης του αυτόνομου νευρικού συστήματος
- Η ηλικία κύησης συσχετίζεται με παραμέτρους που σχετίζονται με τη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού
- Όσο μικρότερη είναι η ηλικία κύησης τόσο χαμηλότερη είναι η μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού. Η μειωμένη HRV έχει συσχετιστεί με ευαλωτότητα στο στρες ενώ η αυξημένη HRV αντιπροσωπεύει φυσική και νοητική προσαρμοστικότητα
- Συσχέτιση μεταβλητότητας καρδιακού ρυθμού με ψυχοκοινωνικούς παράγοντες (π.χ. ψυχική υγεία μητέρας, οικογενειακή λειτουργικότητα).

(Mulkey & de Plessis, 2019; Porges & Furman, 2011; Porter, 2003; Moore, 2010; Graham, 2010)

Δείγμα και μεθοδολογία της έρευνας

Δείγμα Μητέρες με τα πρόωρα βρέφη τους (<37 εβδομάδων κύησης) για διάστημα από τη γέννηση μέχρι τη διορθωμένη ηλικία 9 μηνών, που θα νοσηλευτούν στη Νεογνολογική Κλινική της Μονάδας Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN) του ΠΑΓΝΗ κατά τη διάρκεια του προγράμματος.

Οι συμμετέχοντες της έρευνας θα αντληθούν μέσω της Γυναικολογικής-Μαιευτικής Κλινικής και της Νεογνολογικής Κλινικής της Μονάδας Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών του ΠΑΓΝΗ.

Χρονοδιάγραμμα της έρευνας



Χρονοδιάγραμμα της έρευνας



Χρονοδιάγραμμα της έρευνας



Μετρήσεις: Μελατονίνη

Στο μητρικό γάλα
(άντληση μεταξύ
01.00 και 05.00)

- 3η-5η ημέρα (πρωτόγαλα)
- 10η-14η ημέρα (μεταβατικό γάλα)
- 20η-28η ημέρα (ώριμο γάλα)

Σε δείγμα αίματος
ομφάλιου λώρου και
σε νεογνικό δείγμα
αίματος

- για τα πρόωρα βρέφη ηλικίας **> 33 εβδομάδων**
2 δείγματα: 4η-7η ημέρα ζωής και 10η-14η
ημέρα, η οποία θα συμπίπτει με την ηλικία
κύησης 35-36 εβδομάδων)
- για τα πρόωρα νεογνά ηλικίας **< 33 εβδομάδων**
3 δείγματα: 4η-7η ημέρα ζωής, 10η-14η ημέρα και σε
ημερομηνία που θα συμπίπτει με την ηλικία κύησης
των 35-36 εβδομάδων

Μετρήσεις: Μεταβλητότητα καρδιακού ρυθμού

Οι παράμετροι της HRV που θα αξιολογηθούν είναι οι εξής:

- time-domain (SDNN, HRm, HRstd, RMSSD, NN50, pNN50, HRV triangular index)
- the frequency-domain (Total power, LF, HF, LF/HF, LFnorm, HFnorm)
- non-linear indices (ApEn, DFA α_1 , α_2).

Οι μετρήσεις HRV θα πραγματοποιηθούν μέσω της συσκευής SEER 1000, ECG Recorder, General Electric (Version 1.0, 2067634-077 Revision F).

(Giannakakis, 2019; Lavanga, 2021; Longin, 2006)

Μετρήσεις: Αξιολόγηση βρεφικής ανάπτυξης

Στους 9 μήνες ζωής των βρεφών (διορθωμένη ηλικία), θα χορηγηθεί η ***Bayley Scales of Infant and Toddler Development, 3rd Edition (Bayley, 2006)*** που αποτελεί διαγνωστικό εργαλείο αξιολόγησης της ανάπτυξης για βρέφη και παιδιά ηλικίας από ενός έως 42 μηνών.

Προτάσεις για έρευνα

- Διαχρονικές μελέτες μεγαλύτερης διάρκειας και με μεγαλύτερα δείγματα που θα συγκρίνουν τις συσχετίσεις ψυχοκοινωνικών παραγόντων με τη μελατονίνη και τη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού συγκρίνοντας την ανάπτυξη των πρόωρων και των τελειόμηνων νεογνών
- Μετρήσεις της συγκέντρωσης μελατονίνης στο μητρικό γάλα ανάλογα με τη χρονική στιγμή στη διαδικασία του θηλασμού (Illnerová et al., 1993)
- Αξιολόγηση του τρόπου τοκετού δεδομένων των αντίστοιχων αντιφατικών ευρημάτων (Oliveira et al., 2024)
- Αξιολόγηση του τρόπου με τον οποίο το περιβάλλον της MENN μπορεί να μεσολαβεί στη σχέση ανάμεσα στη συγκέντρωση μελατονίνης στο μητρικό γάλα και στην ανάπτυξη των πρόωρων νεογνών
- Παρακολούθηση των νέων μητέρων από την έναρξη της εγκυμοσύνης τους με δεδομένο ότι οι ρυθμοί κατά την προγεννητική περίοδο ζωής επηρεάζονται από τα μητρικά σήματα και η προγεννητική περίοδο ζωής θέτει τα θεμέλια για υγιή μεταγεννητική ανάπτυξη.

Ενδεικτική βιβλιογραφία

- Barker DJ. In utero programming of chronic disease. Clin Sci (Lond). 1998 Aug; 95(2):115–28.
- Eriksson JG. Developmental Origins of Health and Disease - from a small body size at birth to epigenetics. Ann Med. 2016 Sep;48(6):456–67.
- Gluckman PD, Hanson MA. The Developmental Origins of Health and Disease. In: Wintour EM, Owens JA, editors. Early Life Origins of Health and Disease [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2006 [cited 2024 Oct 1]. p. 1–7.
- Lavanga M, Heremans E, Moeyersons J, Bollen B, Jansen K, Ortibus E, et al. Maturation of the Autonomic Nervous System in Premature Infants: Estimating
- Development Based on Heart-Rate Variability Analysis. Front Physiol. 2021 Jan 12;11:581250.
- Longin E, Gerstner T, Schaible T, Lenz T, König S. Maturation of the autonomic nervous system: differences in heart rate variability in premature vs. term infants. J Perinat Med. 2006;34(4):303–8.

A close-up, warm-toned photograph of a baby's hand holding an adult's finger. The baby's hand is small and delicate, with its fingers wrapped around the adult's index finger. The adult's hand is larger and more textured, with visible lines on the palm. The background is a soft, out-of-focus light orange or peach color, creating a gentle and intimate atmosphere.

Σας ευχαριστώ για την προσοχή σας...