



## FACTORS PRENATALS I PERINATALS RELACIONATS AMB EL DESENVOLUPAMENT COGNITIU I PROBLEMES PSICOLÒGICS EN L'INFANT

Joana Roigé Castellví

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

TESI DOCTORAL

**Factors prenatals i perinatals  
relacionats amb el desenvolupament  
cognitiu i problemes psicològics en  
l'infant**



**UNIVERSITAT ROVIRA i VIRGILI**  
**DEPARTAMENT DE PSICOLOGIA**

Joana Roigé Castellví

2019

Dirigida per la Dra. Josefa Canals i el Dr. Andreu Vigil





UNIVERSITAT  
ROVIRA I VIRGILI

FAIG CONSTAR que aquest treball, titulat "Factors prenatals i perinatals relacionats amb el desenvolupament cognitiu i problemes psicològics en l'infant", que presenta Joana Roigé Castellví per a l'obtenció del títol de Doctor, ha estat realitzat sota la meua direcció al Departament de Psicologia d'aquesta universitat.

---

HAGO CONSTAR que el presente trabajo, titulado "Factores prenatales i perinatales relacionats amb el desenvolupament cognitiu i problemes psicològics en l'infant", que presenta Joana Roigé Castellví para la obtención del título de Doctor, ha sido realizado bajo mi dirección en el Departamento de Psicología de esta universidad.

---

I STATE that the present study, entitled "Factors prenatals i perinatals relacionats amb el desenvolupament cognitiu i problemes psicològics en l'infant", presented by Joana Roigé Castellví for the award of the degree of Doctor, has been carried out under my supervision at the Department of Psychology of this university.

---

Tarragona, 27 de juny / Tarragona, 27 de junio / Tarragona, June 27th

El/s director/s de la tesi doctoral  
El/los director/es de la tesis doctoral  
Doctoral Thesis Supervisor/s

Josefa Canals Sans

Andreu Vigil Colet



## AGRAÏMENTS

Finalment, després de tant de temps sembla que el final d'aquest camí és a prop i per tant, és el moment de fer repàs de totes aquelles persones que han estat amb mi durant aquest temps. Ja que de fet, com deia un corredor en haver guanyat la carrera: *“en realitat, l'èxit és poder celebrar la victòria amb la gent que t'estimes, sense els quals, res d'això no tindria sentit; no seria el mateix guanyar sense tenir ningú al costat amb qui compartir la victòria”*.

En primer lloc, donar les gràcies als meus directors de tesi, la **Fina** i l'**Andreu**. No només perquè sense ells res de tot això hagués sigut possible, sinó que també, per creure i confiar amb mi més que jo mateixa, per l'oportunitat que m'heu ofert i tot el que m'heu ensenyat (tant a nivell professional com personal). M'he sentit aconsellada i recolzada en moments de dubtes, incerteses i decepcions. Gràcies de tot cor per tot per estar al meu costat en tot moment. També a la **Michelle** i al **Joan**, per compartir tots els seus coneixements i ajudar-me sempre que ho he necessitat.

Gràcies, gràcies i mils gràcies a **totes les famílies participants** en els estudis, per la seva predisposició i col·laboració davant de tot el que els demanen, que no és poc!

A tots el **membres del Departament de Psicologia** de la URV, pel seu acompanyament en aquesta etapa. A l'**Esther** i el **Joan** per ser sempre tant eficients i ajudar-me amb els tràmits administratius i sobretot, al **Toni**. No és broma quan dic: *“Toni, no sé què faríem sense tu!”*. Gràcies per no tardar més de 5 minuts en ser al despatx quan et truquem amb algun dubte o problema.

A tu, **Carme**, per la font inexhaurible d'inspiració que ets i per la passió que desprens i encomanes per allò que fas. Has sigut i ets per a mi un referent a nivell professional i un exemple a seguir en el terreny personal.

A vosaltres, **Núria**, **Paula**, **Patri** i **Georgette** per tots els moments que hem compartit, els bons i els dolents (potser més els dolents que els bons) i per tots els bons consells que m'heu donat en l'àmbit professional, però també en el terreny més personal.

**Núria** i **Paula**, per ensenyar-me que en realitat, el doctorat no és el final del camí, si no que el camí tot just comença. **Patri**, gràcies per escoltar sempre, sempre, sempre. Només d'explicar-te els problemes o disgustos, aquests desapareixen. **Georgette**, la teva empenta i entusiasme que demostres amb tot el que fas, de veritat que és admirable. Gràcies noies per ser amigues més que companyes!

Gràcies a tots als meus companys de carrera i de màster per tot el que hem après i gaudit junts. En especial a la **Nunu**, la **Laura**, la **Míriam** i al **David** pel seu companyerisme i suport al llarg de tot aquest temps.

A tota la gent d'**ASPERCAMP**, per comptar amb mi, i sobretot a l'**Hèctor**, per ser tant bon company, el millor que es pot tenir, crec jo. Gràcies per estar sempre disposat a ajudar i no tenir mai un "NO" com a resposta.

A TOTS vosaltres, **avis**, que encara que a hores d'ara no sé si teniu molt clar què és això de "la tesi", però d'estar orgullosos i contents només de veure'm que estic feliç amb el camí que he escollit. Als **tiets**, pel seu carinyu i estima i als **cosins**, per les estones que hem compartit i compartim plegats. Una sort tenir-vos al meu costat!

A vosaltres, **pare**s, per ensenyar-me a perseguir allò que desitges amb totes les teves forces, que les coses no surten bé a la primera i a perseverar fins a les últimes conseqüències. I sobretot gràcies per recolzar-me en totes les decisions que he pres. A tu, **Eduard** per ensenyar-me a preocupar-nos només per aquelles coses que realment són importants i a tu **Gemma**, per fer-me tocar de peus a terra i per tot el que m'has ensenyat.

I tu, **David**! És increïble com després de tot el temps que fa que fem camí junts, fas que cada dia valgui la pena estar al teu costat. Saps treure'm un somriure en els dies més grisos i animar-me com ningú. Gràcies per creure en mi, i donar-me tot el teu suport sempre que el necessito.

## ÍNDEX

<b>RESUM.....</b>	<b>9</b>
<b>LLISTAT D'ABREVIATURES .....</b>	<b>13</b>
<b>1. INTRODUCCIÓ .....</b>	<b>17</b>
<b>1.1 El desenvolupament prenatal .....</b>	<b>17</b>
1.1.1 Desenvolupament cerebral durant l'embaràs .....	18
1.1.1.1 La programació fetal .....	20
1.1.1.2 Les modificacions epigenètiques .....	25
1.1.1.3 Els efectes de l'exposoma en el desenvolupament fetal .....	29
<b>1.2 Factors prenatals que intervenen en el neurodesenvolupament del nen.....</b>	<b>31</b>
1.2.1 L'estat nutricional matern.....	32
1.2.1.1 El metabolisme hidrocarbonat i el paper de les vitamines B i l'homocisteïna.....	35
1.2.1.2 Els minerals implicats en el desenvolupament del SNC .....	42
1.2.1.3 Altres vitamines .....	44
1.2.2 El consum de tòxics durant l'embaràs: l'exposició prenatal al fum del tabac .....	45
<b>1.3 Els trastorns del neurodesenvolupament: el trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat .....</b>	<b>50</b>
1.3.1 Manifestacions clíniques del TDAH.....	51
1.3.2 Factors de risc i epidemiologia del TDAH .....	53
<b>2. OBJECTIUS I HIPÒTESIS.....</b>	<b>59</b>
<b>3. MÈTODE.....</b>	<b>65</b>
ESTUDI PREC.....	65
ESTUDI NUTCIR.....	68
ESTUDI EPINED.....	73
<b>3.1 Instruments de mesura.....</b>	<b>76</b>
3.1.1 Variables relacionades amb el nen.....	77
3.1.1.1 Avaluació de la funció neuropsicològica del nen.....	77
3.1.1.2 Avaluació dels problemes psicològics del nen.....	79
3.1.1.3 Avaluació dels problemes d'atenció i hiperactivitat del nen.....	81
3.1.1.4 Avaluació dels trets autistes del nen.....	83



3.1.2 Variables relacionades amb la mare i el pare .....	83
3.1.2.1 <i>Ansietat durant l'embaràs</i> .....	84
3.1.2.2 <i>Salut mental dels pares</i> .....	84
3.1.2.3 <i>Avaluació del fenotip parental de TDAH</i> .....	85
3.1.3 Variables sociodemogràfiques i psicosocials familiars .....	85
<b>4. RESULTATS.....</b>	<b>89</b>
Moderately Elevated Preconception Fasting Plasma Total Homocysteine Is a Risk Factor for Psychological Problems in Childhood .....	89
The Effect of Prenatal Smoke Exposure on Child Neuropsychological Function: a Prospective Mother-Child Cohort Study .....	101
Prenatal Smoke Exposure and Child Psychological Problems: a Prospective Study at 7 Years of Age .....	117
Predictive value of Child Behaviour Checklist/6-18, Youth Self-Report and Conners 3 AI for ADHD in school-aged children.....	139
Prenatal and Perinatal Factors Associated to ADHD Risk in School Children: EPINED Study .....	163
<b>5. DISCUSSIÓ.....</b>	<b>185</b>
5.1 Els nivells preconceptionals de l'Hcy i els problemes psicològics del nen.....	188
5.2 L'efecte de l'exposició prenatal al fum del tabac .....	190
5.3 Trastorn de dèficit d'atenció i hiperactivitat: validesa d'un protocol multi-informant i factors de risc prenatals, perinatals i postnatals associats al diagnòstic. ....	194
<b>6. CONCLUSIONS.....</b>	<b>203</b>
LÍNIES DE FUTUR .....	205
<b>7. REFERÈNCIES .....</b>	<b>209</b>

## RESUM

**MARC CONTEXTUAL:** L'embaràs és un període de màxima vulnerabilitat per la influència de múltiples factors ambientals i biològics, els quals poden alterar el desenvolupament del fetus i produir canvis permanents en l'estructura i funcionament d'òrgans del fetus, principalment, en el SNC. Aquests canvis, poden propagar-se al llarg del desenvolupament postnatal i ser l'origen de múltiples malalties i patologies al llarg de la vida de l'individu. Alguns dels factors de risc relacionats amb el neurodesenvolupament del nen són l'estat nutricional matern i l'exposició prenatal als tòxics. El dèficit de vitamines del grup B poden alterar el metabolisme hidrocarbonat (mecanisme essencial per a la síntesi i reparació de l'ADN), incrementant el nivell plasmàtic d'Hcy, el qual s'ha relacionat amb problemes del neurodesenvolupament del nen a llarg termini. En quant a el consum de tòxics, l'exposició prenatal al fum del tabac és un tema que preocupa especialment a les autoritats sanitàries degut a l'elevada prevalença de dones embarassades que estan exposades a aquest tòxic. L'exposició prenatal al fum del tabac s'ha relacionat amb un menor rendiment cognitiu i dèficits en la funció executiva, problemes emocionals i un major risc de problemes de conducta i trastorns del neurodesenvolupament (principalment amb el TDAH) en la infància. El TDAH, és un trastorn del neurodesenvolupament caracteritzat per la falta d'atenció, elevada hiperactivitat i impulsivitat. La literatura indica que es tracta d'un trastorn multicausal, en el que hi intervenen factors genètics i molts altres factors prenatals i perinatals com l'edat de gestació, el pes en el naixement o l'estat emocional matern entre altres i socioeconòmics i psicosocials relacionats amb l'entorn familiar (nivell adquisitiu i educatiu dels pares o l'estructura familiar).

**OBJECTIUS:** L'objectiu general d'aquesta tesi és investigar l'efecte de diversos factors de risc prenatals i perinatals en el neurodesenvolupament i la relació amb els problemes psicològics del nen en edat escolar. Concretament, per una banda, es pretén estudiar la relació entre els nivells d'Hcy preconcepcional i els problemes psicològics del nen (estudi longitudinal prospectiu: PreC). D'altra banda, investigar l'impacte de l'exposició prenatal al fum del tabac en la funció neuropsicològica i els problemes

psicològics del nen als 7 anys (estudi de cohort longitudinal prospectiu: NutCir). Paral·lelament, també es va voler investigar la relació entre diversos factors de risc prenatal i perinatal en el diagnòstic de TDAH en una mostra escolar comunitària procedent d'un estudi amb un disseny retrospectiu. A més, també es va proposar analitzar la validesa del Conners 3 AI i de les escales específiques de TDAH del sistema ASEBA (CBCL/6-18 i del YSR/11-18) en la detecció d'aquest trastorn (estudi transversal de doble fase: EPINED).

**RESULTATS:** Com a resultat de la investigació duta a terme, s'han obtingut 5 articles científics, els quals porten com a títol:

- ✓ *“Moderately elevated preconception fasting plasma total homocysteine is a risk factor for psychological problems in childhood”* (estudi PreC). Es mostra una relació significativa entre l'Hcy preconcepcional ( $\geq 9.04 \mu\text{mol/l}$ ) i els problemes interioritzats del nen als 6 anys, concretament, amb retraïment, problemes socials, ansietat-depressió, i també amb la conducta agressiva, independentment de l'efecte d'altres factors de risc individuals i ambientals.
- ✓ *“The Effect of Prenatal Smoke Exposure on Child Neuropsychological Function: a Prospective Mother-Child Cohort Study”* (estudi NutCir). Els resultats suggereixen que, després de controlar per múltiples possibles factors de risc, l'exposició prenatal al fum del tabac té un efecte advers en la flexibilitat mental en el nen als 7 anys.
- ✓ *“Prenatal smoke exposure and child psychological problems: a prospective study at 7 years of age”* (estudi NutCir). Tenint en compte diversos factors de risc associats amb el desenvolupament del nen, s'observa que, l'exposició prenatal al fum del tabac augmenta el risc de problemes relacionats amb el TDAH (inatenció i temps cognitiu lent), així com problemes internalitzants als 7 anys.
- ✓ *“Predictive value of Child Behaviour Checklist/6-18, Youth Self-Report and Conners 3 AI for ADHD in school-aged children”* (estudi EPINED). Es va demostrar que tant el Conners 3 AI (versió de pares i de mestres), com les escales específiques del CBCL/6-18 són instruments vàlids per a la detecció del TDAH (l'escala problemes d'atenció del CBCL/6-18 va ser el millor predictor), tenint en compte

el nivell socioeconòmic i el QI total del nen. A més, també mostren que l'ús combinat de diferents escales i informats millora la capacitat predictiva, en comparació amb l'ús del millor predictor. L'escala de temps cognitiu lent (CBCL/6-18) va ser el millor predictor pel que fa a la presentació inatenta, i l'escala de problemes d'atenció del DSM va ser el millor predictor per a la presentació hiperactiva i combinada (CBCL/6-18).

- ✓ *“Prenatal and perinatal factors associated to ADHD risk in school children: EPINED study”* (estudi EPINED). Els resultats mostren que el TDAH està associat amb la diabetis gestacional, el part instrumentalitzat, els antecedents psicopatològics familiars i el fenotip de TDAH matern (ajustant per sexe i edat). La presentació hiperactiva-impulsiva i combinada també es va relacionar amb els mateixos factors. Les manifestacions subclíniques de TDAH no van mostrar un patró específic de factors associats.

**CONCLUSIONS:** Els resultats obtinguts aporten evidència sobre la importància del període prenatal i perinatal en el neurodesenvolupament del nen a llarg termini.

1. Els nivells moderadament elevats d'Hcy preconcepcional augmenten el risc de problemes psicològics (problemes internalitzants, problemes socials i conducta agressiva) en el nen.
2. L'exposició prenatal al fum del tabac es relaciona amb alteracions en la funció executiva, concretament en la flexibilitat mental, així com un augment del risc de problemes psicològics (relacionats amb el TDAH i conductes externalitzants).
3. El Conners 3 AI i especialment les escales específiques del CBCL/6-18 són instruments vàlids per a la detecció del TDAH. L'ús combinat de diferents instruments i informants millora la capacitat predictiva. Les diferents presentacions de TDAH mostren un patró de predictors específic.
4. El TDAH s'associa amb diversos factors prenatals i perinatals ambientals (diabetis gestacional i part instrumentalitzat) i genètics (antecedents psicopatològics familiars i fenotip de TDAH matern). La presentació

hiperactiva-impulsiva i combinada mostren relació amb factors de caràcter biològic i genètic, mentre que la presentació inatenta, igual que les manifestacions subclíniques de TDAH (independentment de la presentació) no mostra un patró específic.

## LLISTAT D'ABREVIATURES

ABREVIATURA	DEFINICIÓ
<i>ADI-R</i>	l'Autism Diagnostic Interview Revised
<i>ADN</i>	Àcid desoxiribonucleic
<i>ADOS-2</i>	Autism Diagnostic Observation Schedule Second Edition
<i>ASEBA</i>	Achenbach System of Empirically Based Assessment
<i>ASRS</i>	World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale
<i>ATP</i>	Trifosfat d'adenosina
<i>CAST</i>	Childhood Autism Spectrum Test
<i>CBCL</i>	Child Behavior Checklist
<i>Conners EC GI</i>	Conners Early Childhood Global Index
<i>Conners 3 AI</i>	Conners 3 ADHD Index
<i>CUMANES</i>	Cuestionario de Madurez Neuropsicológica
<i>DOHD</i>	Developmental Origins of Health and Disease
<i>DSM</i>	Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders
<i>DT</i>	Desviació típica
<i>EAP</i>	Equip d'assessorament psicopedagògic
<i>ENFEN</i>	Evaluación Neuropsicológica de las Funciones Ejecutivas
<i>EPINED</i>	Estudi Epidemiològic dels Trastorns del Neurodesenvolupament
<i>GHQ</i>	General Health Questionnaire
<i>HCY</i>	Homocisteïna
<i>IMC</i>	Índex de Massa Corporal
<i>IOWA</i>	Inattention-Overactivity With Aggression Conners Teacher's Rating Scale
<i>PREC</i>	Preconcepcional

<i>QI</i>	Quocient intel·lectual
<i>RTBC</i>	Reus & Tarragona Birth Cohort
<i>SAH</i>	S-adenosina
<i>SAM</i>	S-Adenosina metionina
<i>SNC</i>	Sistema nerviós central
<i>STAI</i>	State-Trait Anxiety Inventory
<i>TCS</i>	Trastorn de la comunicació social
<i>TDAH</i>	Trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat
<i>TEA</i>	Trastorn de l'espectre autista
<i>THF</i>	Tetrahidrofolat
<i>K-SADS-PL</i>	Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children and Present and Lifetime Version
<i>WISC</i>	Wechsler Intelligence Scale for Children
<i>WPSSI</i>	Wechsler Preschool Scale of Intelligence
<i>YSR</i>	Youth Self-Report

# *INTRODUCCIÓ*

---





# 1. INTRODUCCIÓ

## 1.1 El desenvolupament prenatal

El període prenatal engloba el complicat procés de maduració fetal comprès entre la concepció o fertilització, el qual dona lloc a la gènesi de l'embrió, i el naixement del nadó, durant el qual s'exerceix una profunda influència sobre les trajectòries de salut de l'individu a llarg termini (Craig, 2018).

### *Primer trimestre de l'embaràs (0 – 13 setmanes de gestació)*

El període embrionari va des de la fecundació fins aproximadament la desena setmana, període on es comença a establir la funció placentària i s'inicia el desenvolupament dels òrgans vitals (fetge, ronyó i intestins). El cor comença a bategar i tot i que l'embrió encara no compta amb unes estructures anatòmiques diferenciades, al voltant de la setmana 5 – 6 es comencen a distingir trets facials (ulls i nas) i extremitats. Al voltant de la setmana 10 – 12 es considera que l'embrió es converteix en fetus, el qual ja disposa dels òrgans vitals. Al final del primer trimestre s'estableix el subministrament sanguini materno-fetal a través del cordó umbilical (Jansson & Powell, 2007).

### *Segon trimestre de l'embaràs (14 – 26 setmanes de gestació)*

S'inicia el desenvolupament del sistema circulatori i del sistema nerviós i el fetus comença a respirar i a desenvolupar els pulmons. Durant aquest període, el fetus s'alimenta dels nutrients i l'oxigen de la sang materna que li arriba a través del cordó umbilical (Schoenwolf, Bleyl, Brauer, & Francis-West, 2014). A partir de la setmana 15 – 16, és capaç de percebre sensacions (llum i so), augmenta el moviment de cames i

braços i comença a manifestar cicles de son – vigília. A partir de la setmana 24 – 27 el desenvolupament fetal es caracteritza per ràpid desenvolupament cerebral.

### *Terçer trimestre de l'embaràs (27 – 40 setmanes de gestació)*

El fetus continua creixent ràpidament fins a ocupar la major part de la cavitat abdominal de la mare. En aquest moment, el fetus és capaç de reconèixer la veu de la mare. Durant les últimes setmanes de gestació s'acaben de desenvolupar els pulmons i apareix el reflex de succió (Singh, 2014). Al final de la gestació, el fetus pesa al voltant de 3kg i mesura uns 50 cm. El sac del líquid amniòtic es pot trencar durant les darreres setmanes de l'embaràs, moment en què el fetus sol estar encaixat en la posició adequada per al naixement, que s'acostuma a produir entre les setmanes 38 – 42 de gestació (Berger, 2007; Carlson, 2014).

#### *1.1.1 Desenvolupament cerebral durant l'embaràs*

El cervell és l'òrgan més complex i vulnerable de l'ésser humà. El seu desenvolupament és el producte d'un conjunt de processos dinàmics i adaptatius genèticament organitzats i determinats, el qual s'inicia des de molt aviat en l'etapa prenatal (Stiles & Jernigan, 2010). Tot i que el període de major desenvolupament i en que es produeixen més canvis és durant l'embaràs i els dos primers anys de vida (els anomenats “1.000 primers dies de vida”), aquest procés s'allarga fins a l'adolescència. En conseqüència, l'embaràs és un període en el que el cervell és especialment vulnerable a la interacció entre la genètica i a l'exposició a determinats factors ambientals.

Durant les primeres setmanes de gestació, el cervell es desenvolupa ràpidament. En primer lloc, el sistema nerviós central (SNC) comença a desenvolupar-se a partir de la neurulació (entre els dies 21 i 27 de gestació), a través de la qual es forma el tub neural, que és l'estructura des d'on es desenvoluparà el SNC, gràcies a la formació cel·lular o neurogènesis (que en la majoria d'estructures corticals i subcorticals es dona entre la setmana 5 i 25 de gestació) i la migració cel·lular (Rodríguez, Dominguez, Cantín, & Rojas, 2015; Stiles & Jernigan, 2010). Una vegada s'han format les cèl·lules, el desenvolupament cerebral continua amb la diferenciació cel·lular i la sinaptogènesis, el qual permet la connexió entre cèl·lules. El procés finalitza amb la mielinització (que es dona majoritàriament des de la meitat de l'embaràs fins al segon any de vida i inclús, fins l'adolescència), que consisteix principalment en recobrir les cèl·lules nervioses de mielina, la qual forma un teixit que les protegeix i facilita la comunicació entre elles (Thompson & Nelson, 2001). Així, les interrupcions que es donen durant el procés de mielinització per l'efecte de diversos factors externs, pot alterar la velocitat de les connexions neuronals i en conseqüència, el funcionament posterior del SNC i concretament l'adquisició de les capacitats cognitives (Black, 2008).

Durant el tercer trimestre de l'embaràs, el cervell és sotmès a importants canvis estructurals, funcionals i morfològics, principalment degut al creixement neuronal cortical, la diferenciació cel·lular i l'establiment de connexions sinàptiques (connectivitat funcional), a través dels quals s'assoleix una complexitat morfològica similar a la d'un cervell adult i proporciona la base neuronal necessària per a que el fetus aprengui (Ball et al., 2016, 2014; Gao et al., 2016). Pel que fa a la regionalització i l'expansió cortical, s'ha demostrat que l'organització cerebral és un procés continu al

llarg de la vida, però que estableix les bases en el període embrionari en relació amb l'expressió del patró genètic. El nombre d'interconnexions entre les principals regions cerebrals augmenta exponencialment, és a dir, es desenvolupa la xarxa neuronal i en conseqüència, el cervell duplica el seu volum i la substància gris cortical i subcortical augmenta significativament (Guzzardi, 2015). Per tant, el tercer trimestre de l'embaràs, és un període fonamental per al desenvolupament i la maduració del còrtex cerebral (Ball et al., 2016; Gao, Lin, Grewen, & Gilmore, 2017). L'organització cerebral establerta durant el tercer trimestre, precedeix l'aparició de les funcions neurològiques complexes. Així, les alteracions en les bases organitzatives cerebrals poden interrompre el desenvolupament neurològic posterior (Ball et al., 2016; Gao et al., 2016). En la *Figura 1*, es pot observar gràficament el procés de desenvolupament cerebral des del període prenatal fins l'adolescència, amb els seus períodes crítics de desenvolupament.

#### *1.1.1.1 La programació fetal*

Aquest conjunt de canvis i processos que es donen durant l'embaràs permeten que el fetus es desenvolupi correctament, però alhora fan que aquest, sigui un període de màxima vulnerabilitat per la influència de múltiples factors ambientals i biològics (Knopik, Maccani, Francazio, & McGeary, 2012; Kundakovic & Jaric, 2017; Schulz, 2010). En aquest sentit, cada vegada hi ha més consens sobre l'existència de períodes específics dins dels *1.000 primers dies de vida*, anomenats finestres de susceptibilitat o períodes crítics, en els que l'organisme és més vulnerable als efectes de determinats

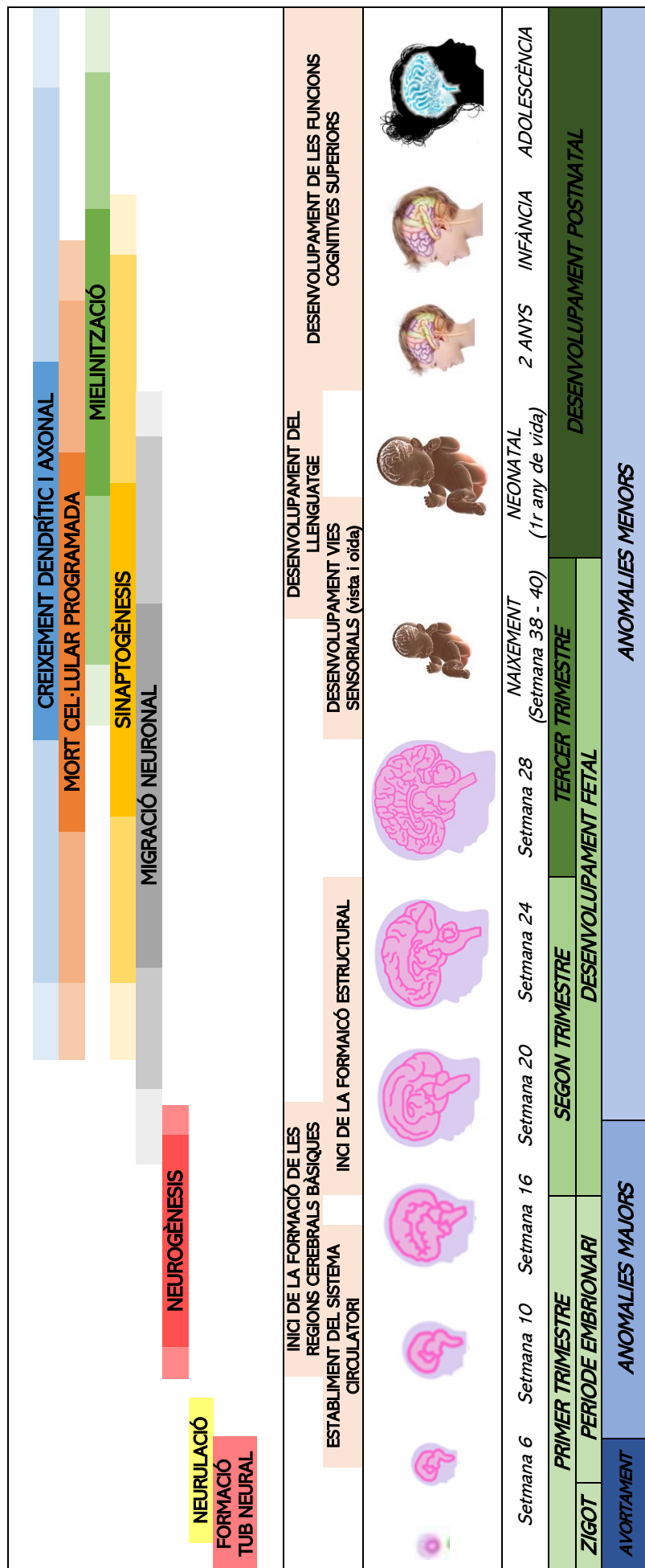


Figura 1. Períodes del desenvolupament cerebral

factors de risc (Bale, 2015; Bohacek, Gapp, Saab, & Mansuy, 2013; Schulz, 2010). De fet, aquesta idea sembla força plausible, donat que cada òrgan segueix el seu propi ritme de desenvolupament dins de la organogènesis, pel que l'exposició a un determinat factor de risc pot afectar de maneres diferents a cada òrgan depenent del moment de desenvolupament en què es troba (Carlson, 2014).

L'estudi d'aquest fenomen és complicat per raons ètiques evidents. No obstant, episodis històrics com els ocorreguts al final de la Segona Guerra Mundial als Països Baixos (conegut com "*Hivern de la fam*" o "*Hongerwinter*") ens han ofert situacions experimentals en un context natural. L'*Hivern de la fam* va ser un episodi d'escassetat d'aliments el qual va tenir lloc en la zona ocupada dels Països Baixos (setembre 1944 – abril 1945) degut a un bloqueig del subministrament d'aliments per part dels alemanys, en el qual la ingesta calòrica diària va caure fins a les 500-600 kcal. Aquesta restricció va afectar a tota la població general, tant adults com nens, i dones embarassades durant un espai temporal concret, el qual va permetre estudiar la relació entre la desnutrició i l'aparició de problemes de salut en l'adultesa. Aquests estudis van mostrar que, la desnutrició només durant el primer trimestre de l'embaràs es relacionava amb una major taxa d'obesitat i malalties cardiovasculars i problemes d'atenció en l'edat adulta, però aquesta relació no s'observava quan aquesta restricció es donava durant el segon trimestre de l'embaràs (de Rooij, Wouters, Yonker, Painter, & Roseboom, 2010; Schulz, 2010).

La interacció entre l'exposició prenatal a un factor de risc (com és per exemple, la desnutrició materna) i els efectes que aquest pot tenir en el desenvolupament i la salut

postnatal de l'individu s'ha descrit amb el nom de "*programació fetal*" (Craig, 2018). La programació fetal ocorre quan el desenvolupament fetal és alterat per l'exposició intrauterina a determinats estímuls ambientals o condicions maternes (ja siguin d'origen metabòlic, traumàtic, emocional, infecció), els quals són transmesos al fetus a través de la placenta produint canvis permanents en l'estructura i el funcionament dels òrgans i/o en dels processos homeostàtics i metabòlics del fetus (Jansson & Powell, 2007). La "*Teoria de la programació fetal*" va ser postulada per Barker (1995), el qual va definir-la com a un model d'interacció entre genètica i ambient, que té un impacte (directe o indirecte) en el desenvolupament de l'individu. Aquesta teoria proporciona la base sobre la que posteriorment s'articularà tota la investigació relacionada amb l'epigenètica.

Així doncs, la programació fetal és el mecanisme a través del qual, el fetus es prepara i s'adapta per les condicions en les que es preveu que naixerà en base a les senyals que li arriben a través de la placenta (Bale, 2015; Knopik et al., 2012). Aquest sistema de regulació és beneficiós per l'individu sempre i quant l'ambient intrauterí i l'ambient postnatal en què es troba el nadó sigui congruent, ja sigui en situacions adverses, o en entorns favorables per al desenvolupament. Per exemple, quan la mare ha patit desnutrició durant o abans de l'embaràs, i el nadó es troba en una situació d'escassetat d'aliments durant el seu desenvolupament postnatal. Ara bé, aquestes adaptacions no són fàcilment reversibles i el que poden ser canvis adaptatius del sistema endocrí-metabòlic fetal, pot predisposar a l'individu a determinades vulnerabilitats quan l'ambient postnatal que es troba no és la situació per a la que el seu organisme ha estat preparat (Knopik et al., 2012; Lewis, Austin, Knapp, Vaiano, &



Galbally, 2015). En aquest cas, els canvis i adaptacions fisiològics i metabòlics que s'han produït en el fetus poden esdevenir factors de risc de malalties o problemes del desenvolupament (Bale, 2015; Schulz, 2010). Seria un bon exemple d'aquesta situació, el cas d'una mare que presenta nivells elevats d'estrès durant l'embaràs, però que l'entorn postnatal no és estressant per al nadó (Hales & Barker, 2001). Aquest raonament ens pot ajudar a entendre com un ambient intrauterí deficitari o advers com el descrit anteriorment, pot ser la causa de per exemple, la obesitat o altres problemes de salut en l'adultesa.

La placenta és un mediador actiu en la circulació sanguínia materno-fetal, la qual té la funció de subministrar i regular el transport de nutrients i oxigen d'acord amb la capacitat d'aportació de nutrients matern, per tal de mantenir la homeòstasi fetal (Jansson & Powell, 2007; Schulz, 2010). Per aquest motiu, com dèiem, la placenta assumeix un paper fonamental en la programació fetal degut als canvis adaptatius en l'estructura i funció que és capaç de fer per tal de compensar les condicions adverses de l'entorn matern (plasticitat del desenvolupament) i així, mantenir la homeòstasi fetal (Bale, 2016; St-Pierre, Laurent, King, & Vaillancourt, 2016).

Fruit d'aquesta recerca, sorgeix la teoria "*The Developmental Origins of Health and Disease*" (DOHaD), la qual assumeix la programació fetal com possible mecanisme subjacent en l'intent de desentrellar l'origen dels problemes de salut (Lewis et al., 2015; M'Hamdi, De Beaufort, Jack, & Steegers, 2018). La DOHaD parteix de la idea de que el fetus és un organisme amb una gran plasticitat, el que li permetria adaptar-se amb facilitat als canvis de l'entorn intrauterí generant respostes d'adaptació fetal (Knopik

et al., 2012; Lewis, 2012). En conseqüència, l'organisme és sotmès permanent a una reprogramació dels patrons del desenvolupament, proliferació i diferenciació cel·lular, així com dels patrons d'expressió genètica, el qual té conseqüències a llarg termini en l'individu (Lewis, Galbally, Gannon, & Symeonides, 2014). En definitiva, la recerca realitzada en aquest context fa evident la vulnerabilitat de l'organisme durant els *1.000 primers dies de vida* per a l'aparició de múltiples problemes del desenvolupament, malalties i patologies al llarg de la vida de l'individu.

#### *1.1.1.2 Les modificacions epigenètiques*

La recerca duta a terme a partir de les troballes fetes en el marc de la DOHaD i les hipòtesis sobre la programació fetal, recolza la importància que tenen els factors epigenètics en la forma en que els òrgans i teixits fetals es desenvolupen i com això, manté una relació amb l'origen de malalties i problemes de salut al llarg de la vida de l'individu (Conradt et al., 2018; Faa et al., 2016). El terme "*epigenètica*" va ser conceptualitzat per Waddington (1959), el qual va utilitzar aquest terme per descriure la capacitat dels gens de respondre a un entorn dinàmic i per tant, donar fenotips més avantatjats per al desenvolupament. Des d'aquell moment, la definició d'aquest terme ha estat en constant evolució. Així doncs, els factors epigenètics són factors no genètics que modifiquen l'expressió genètica de l'organisme, que tot i que no produeixen canvis en la seqüència de nucleòtids de l'ADN, tenen la capacitat de modificar el patró de transcripció de gens específic per a cada teixit (Evans-Galea, Hannan, Carroodus, Delatycki, & Saffery, 2013).

Per tant, tot i que els patrons genètics i epigenètics establerts durant el desenvolupament primerenc, coordinen i guien el neurodesenvolupament durant la maduració cerebral, pel qual es requereix una regulació minuciosa dels processos transcripcionals, les condicions de l'ambient intrauterí (com per exemple, l'estat emocional i la nutrició de la mare o l'exposició a tòxics entre altres) (Darling, Rayman, Steer, Golding, & Lanham-New, 2017; Nolvi et al., 2016; Suján et al., 2017; Young et al., 2015), poden influir en aquests patrons genètics heretats modificant l'expressió de gens o loci específics involucrats en funcions específiques o en gens responsables del funcionament saludable de l'organisme provocant un efecte permanent en el fenotip de l'individu (Adalsteinsson & Ferguson-Smith, 2014; Bale, 2015; Fleming et al., 2018; Hannon et al., 2019; Joubert et al., 2016; Sosnowski, Booth, York, Amstadter, & Kliewer, 2018). En aquest sentit, els estudis d'associació genòmica han aportat evidència que ens permet comprendre millor la contribució dels factors genètics en el desenvolupament de patologies, així com també han demostrat la naturalesa dinàmica del control de l'expressió genètica en resposta a les exposicions ambientals (Visscher et al., 2017).

S'han descrit diversos mecanismes epigenètics a través dels quals es pot modificar l'expressió genètica de l'ADN. La metilació de l'ADN n'és un dels més estudiats. La metilació de l'ADN és fonamental per la diferenciació de l'estructura i la funció cel·lular durant el desenvolupament fetal i juga un paper fonamental en la regulació de l'expressió genètica i en la reprogramació del neurodesenvolupament (Bohacek et al., 2013; Felix & Cecil, 2018). Tot i que la programació epigenètica es dona al llarg de tota la vida, l'estat de metilació d'una gran quantitat de gens s'estableix

durant el desenvolupament primerenc. Tot i que l'embaràs és un període de vulnerabilitat en si mateix, s'han observat períodes específics de màxima vulnerabilitat o finestres de susceptibilitat dins del període prenatal (Lewis et al., 2015, 2014).

Per tant, la finestra temporal en que es dona una determinada exposició, determinarà la magnitud de l'efecte produït, que pot anar des de modificacions epigenètiques amb efectes limitats i específics, fins a canvis més extensos que comportin modificacions epigenòmiques. És més, si aquestes modificacions tenen lloc a les cèl·lules germinals, aquests canvis epigenètics (i en conseqüència, els seus efectes) poden ser transmesos a les generacions posteriors donant lloc a la reprogramació transgeneracional (McEwen, 2019). Per tant, les marques epigenètiques ocorregudes en cèl·lules germinals al llarg de la vida d'un individu, també poden implicar canvis epigenètics en les generacions futures, de manera que exposicions passades durant la vida dels progenitors, prèvies a la concepció, també poden ser transmeses al fetus (Bale, 2015; Conradt et al., 2018; Sharma, 2017).

No obstant, establir l'origen dels problemes de salut sorgits al llarg de la vida d'un individu és un gran repte. Per una banda, perquè és difícil diferenciar la contribució d'un factor concret en el neurodesenvolupament, ja que durant l'embaràs convergeixen una àmplia gama d'esdeveniments o condicions que tant poden actuar independentment, com a través de la interacció conjunta entre ells (Kundakovic & Jaric, 2017; Lewis et al., 2015). Per exemple, la conducta de fumar durant l'embaràs, està relacionada amb una major probabilitat de símptomes emocionals, un major ús de medicaments, una dieta inadequada i dèficits de micronutrients i per tant, a l'efecte

nociu del tabac s'hi ha d'afegir els efectes d'aquests i altres factors (Lewis, Bailey, & Galbally, 2012; Robinson et al., 2014). Un altre exemple seria la desnutrició materna, el qual també s'hi pot associar un augment de la resposta a l'estrès, entre altres (Cottrell, Holmes, Livingstone, Kenyon, & Seckl, 2012).

Per altra banda, com ja s'ha comentat, un mateix factor de risc no és específic per una única conseqüència, pel que l'afectació causada per un factor pot ser una o una altre depenent del període de la organogènesis en què es trobi el fetus en el moment de l'exposició. Per exemple, els resultats dels estudis realitzats durant l'episodi "*The Dutch Hunter Famine*" comentat anteriorment, van demostrar que, la desnutrició materna durant el període periconcepcional o al principi de l'embaràs està associat a un major risc de desenvolupar patologies com l'esquizofrènia, obesitat i malalties cardiovasculars, mentre que la mateixa exposició al final de l'embaràs s'associava principalment amb trastorns afectius (Schulz, 2010). Per últim, també s'ha de tenir en compte el gran nombre d'interaccions que es donen entre les condicions de l'ambient, el patró genètic i el sexe de l'individu (Kundakovic & Jaric, 2017). En aquest sentit, els estudis suggereixen que el sexe masculí és un factor de vulnerabilitat i per aquest motiu, alguns factors de risc prenatal tenen un major impacte en els individus del sexe masculí, el qual explicaria el biaix existent entre sexes pel que fa a la prevalença dels trastorns del neurodesenvolupament en la infància (Bale, 2016; Morgan & Bale, 2012; St-Pierre et al., 2016).

### *1.1.1.3 Els efectes de l'exposoma en el desenvolupament fetal*

Així doncs, la recerca sobre l'origen de malalties i alteracions del neurodesenvolupament és complexa. Per una banda, degut a l'existència de períodes de major vulnerabilitat i sensibilitat específics dins dels *1.000 primers dies de vida*, i per l'altre, per la naturalesa multicausal de la gran majoria d'aquests problemes. De fet, la literatura confirma que els factors genètics només contribueixen en el risc de malalties cròniques en un 10% (Chang et al., 2014). Donat que la informació obtinguda en els estudis epidemiològics pot ser incompleta i inexacta, ja que acostuma a ser recollida transversalment, mesurada en franges d'edat concretes i es centra en l'estudi d'un únic factor (Robinson & Vrijheid, 2015; Tamayo-Uria et al., 2019; Vineis et al., 2017) és necessària la realització de més estudis longitudinals prospectius, que considerin el màxim nombre de variables possible per tal de conèixer els mecanismes biològics subjacents pels quals actuen els factors de risc.

Així doncs, a partir de la necessitat de desenvolupar un mètode més precís per a l'avaluació de les múltiples exposicions ambientals al llarg de la vida de l'individu, sorgeix el concepte "*d'exposoma*", proposat per Wild (2005). La utilització d'aquest concepte suposa un important avanç en l'estudi dels factors ambientals que intervenen en l'aparició dels problemes de salut i la superació de les limitacions presentades per la recerca epidemiològica, ja que permet considerar les múltiples exposicions ocorregudes al llarg de la vida, sense ignorar la genètica de l'individu i tenint en compte el moment concret en el que es produeix l'exposició (finestres de susceptibilitat o períodes crítics) (Buck & Sundaram, 2012; Robinson & Vrijheid, 2015; Vineis et al., 2017). Així doncs, el concepte d'exposoma fa referència a un factor holístic el qual

considera la totalitat d'exposicions ambientals (tant de caràcter psíquic, biològic, químic com psicosocial) que afecten a l'individu des de la concepció fins a l'adulthood, el qual permet millorar la comprensió de l'epidemiologia dels trastorns del neurodesenvolupament i malalties assumint la interacció amb els factors genètics (Cuadros-Mendoza et al., 2018; Tamayo-Uria et al., 2019; Vineis et al., 2017). Hi ha un acord general en que factors ambientals com les exposicions tant químiques, biològiques com físiques, tenen un gran impacte en el desenvolupament de trastorns mentals i psicopatologies, així com en la funció cerebral (Aguiar, Eubig, & Schantz, 2010; Tanner, Goldman, Ross, & Grate, 2014; Xu, Ha, & Basnet, 2016). En aquest context, recentment, un grup d'investigadors han suggerit l'expansió del concepte d'exposoma, proposant el terme "*psico-exposoma*", el qual inclouria l'ús de noves eines per l'avaluació d'aquelles exposicions rellevants per la funció psicològica. Aquest model pretén crear un nou enfoc multidisciplinari i ampli que permeti explicar com les exposicions que es donen al llarg de la vida poden modelar les cèl·lules nervioses i les connexions neuronals que sustenten la conducta i així, poder desentrellar els mecanismes subjacents en els trastorns psicològics (Colomina et al., 2018). De fet, la recerca en psicologia ha aportat múltiples exemples de com els factors psicosocials causen canvis epigenètics i modulen la conducta (McDade et al., 2017).

Segons el paradigma de l'exposoma, l'embaràs és un punt de partida fonamental, degut a l'elevada sensibilitat i el potencial impacte que poden tenir certes exposicions o condicions de risc durant aquest període en el desenvolupament de l'individu, ja que aquestes exposicions poden provocar canvis permanents en l'estructura, fisiologia, funcionament i metabolisme de l'organisme el qual recolza i aportant solidesa a la

Teoria de la DOHaD (Cuadros-Mendoza et al., 2018; Heindel et al., 2015; Robinson & Vrijheid, 2015; Tamayo-Uria et al., 2019; Vrijheid, 2014).

L'exposoma inclou l'estudi de dos dominis relacionats amb factors externs, un de general (factors més extensos com el clima, la residència, el context social i econòmic, i factors psicosocials) i un altre més específic (l'estil de vida, l'exposició a contaminants o drogues i la dieta entre altres), i un domini específic intern, que inclou factors biològics com els nivells hormonals, factors inflamatoris, el metabolisme, la microbiota intestinal i l'estrès oxidatiu (Robinson & Vrijheid, 2015; Sarigiannis, 2017; Vineis et al., 2017; Wild, 2012). A diferència del concepte genòmic, que és estàtic i fixe, una de les principals característiques del concepte d'exposoma és la seva naturalesa dinàmica i longitudinal (Robinson & Vrijheid, 2015). Per últim, com que a diferència de les predisposicions genètiques, el concepte d'exposoma contempla la idea de que l'exposició a diferents factors ambientals és canviant al llarg de la vida, estableix que aquests factors de risc són modificables (Athersuch, 2012). En definitiva, el concepte d'exposoma ofereix l'oportunitat d'establir una avaluació integral dels riscos per a la salut, el qual permetria millorar la comprensió dels efectes combinats de diferents exposicions sobre la salut al llarg de la vida de les persones.

## **1.2 Factors prenatals que intervenen en el neurodesenvolupament del nen**

Tal i com hem descrit, l'embaràs és un període de màxima vulnerabilitat per al desenvolupament de l'individu, pel que determinades condicions maternes poden causar alteracions en el desenvolupament fetal que poden projectar-se en la salut de



l'individu a llarg termini. A continuació, detallarem alguns d'aquests factors de risc associats amb problemes en el neurodesenvolupament durant la infantesa.

### 1.2.1 L'estat nutricional matern

Un dels factors ambientals que més s'ha relacionat amb alteracions del desenvolupament fetal és l'estat nutricional matern, ja que exerceix una gran influència en l'ambient intrauterí i com s'ha demostrat, pot modular el fenotip del fetus a través de modificacions epigenètiques (Castaño, Piñuñuri, Hirsch, & Ronco, 2017). Aquests efectes no es limiten a condicions adverses ocorregudes durant l'embaràs, sinó que l'estil de vida i la dieta de la mare previs a l'embaràs també poden transmetre canvis epigenètics als fills (McCloskey et al., 2018).

Com a indicador de l'estat nutricional matern, inicialment s'utilitzaven paràmetres antropomètrics com el pes o l'IMC (Freeman, Klein, Townsend, & Lechtig, 1980). Ara bé, l'avanç científic ens permet treballar amb mesures bioquímiques (com són els nivells de micro- i macronutrients) les quals són més precises a l'hora d'estudiar l'efecte de l'estat nutricional matern en els resultats de la descendència. Al llarg de la investigació, s'ha demostrat que el pes de la mare i el del fetus estan correlacionats, és a dir, que les mares amb un elevat IMC o amb sobrepès o obesitat tenen un major risc de que els seus fills neixin amb un pes elevat o macrosomia, i al revés per les mares amb un baix IMC (McCloskey et al., 2018; Yang et al., 2018; Zhang et al., 2017). D'altra banda, augmentar menys pes del recomanat durant l'embaràs augmenta el doble el risc de que el nadó neixi amb un baix pes (Frederick, Williams, Sales, Martin, & Killien,

2008). No obstant, també s'ha observat que els factors genètics poden modular aquesta relació (Sharp et al., 2017).

D'altra banda, un IMC matern elevat, també s'ha relacionat amb un gran nombre de complicacions perinatals, tant per la mare com pel fetus, com són la diabetis i hipertensió gestacional, preeclàmpsia, prematuritat i major probabilitat de tenir un part induït i/o per cesària (Short et al., 2018; Yang et al., 2018). A més de totes aquestes complicacions perinatals, pel que fa als efectes a llarg termini, l'obesitat materna s'ha relacionat amb un major risc de problemes en el desenvolupament neurològic de l'infant, com són el trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat (TDAH), el trastorn de l'espectre autista (TEA) i problemes emocionals i de conducta així com també, un baix rendiment cognitiu o altres problemes mèdics, com l'augment de l'adipositat, la inflamació en el nadó i el sobrepès o obesitat infantil (Faa et al., 2016; McCloskey et al., 2018; Sanchez et al., 2018; Veena et al., 2016; Yu et al., 2013). Malgrat que a hores d'ara encara no es coneixen del cert quins són els mecanismes biològics que intervenen en aquestes associacions, les principals hipòtesis suggereixen que podria ser degut a canvis en els nivells hormonals materns, una expressió genètica materna alterada i la modificació epigenètica fetal (Patrick M. Catalano & Shankar, 2017).

Pel que fa als nivells nutricionals, les reserves de nutrients materns són la única font de nutrients de que disposa el fetus, els quals són essencials per al desenvolupament cerebral general i concretament, per poder dur a terme la mielinització, la sinaptogènesis i la producció i transmissió de neurotransmissors (Georgieff, 2007; Veena et al., 2016). El desequilibri entre la demanda fetal i la

disponibilitat de nutrients materns pot generar alteracions en la neuroanatomia del cervell, la neuroquímica (síntesis de neurotransmissors i receptors, i mecanismes de recaptació dels neurotransmissors) i la neurofisiologia (canvis en el metabolisme i la propagació de senyals). En el cas que l'alteració de l'estat nutricional arribi a produir canvis en la trajectòria del desenvolupament cerebral, llavors, es poden produir alteracions permanents de la funció cerebral del fetus les quals seran propagades al llarg de la vida de l'individu (Georgieff, 2007).

Tot i que fins ara ens referíem a l'estat nutricional en general, la recerca indica que presentar nivells inadequats (tant per dèficit com per excés) d'un únic nutrient també pot tenir efectes teratògens en el desenvolupament de l'infant (Gernand, Schulze, Stewart, & Christian, 2016). Tots els nutrients són essencials per al desenvolupament fetal, per exemple, els macronutrients (carbohidrats, proteïnes i greixos) serveixen com a blocs de construcció en el desenvolupament general del cervell, mentre que els micronutrients (vitamines i minerals), permeten la mielinització, la sinaptogènesis, la producció de neurotransmissors i la transmissió (Georgieff, 2007). No obstant, alguns nutrients són més important en la regulació del desenvolupament que els altres. A continuació, es detalla la funció i la implicació d'alguns dels nutrients relacionats habitualment amb el neurodesenvolupament del nen.

### 1.2.1.1 El metabolisme hidrocarbonat i el paper de les vitamines B i l'homocisteïna

L'anomenat "*metabolisme hidrocarbonat*", és un procés essencial per a múltiples funcions cel·lulars i necessari per a la síntesis i reparació de l'ADN (Kalhan, 2016), el qual inclou les reaccions relacionades amb l'addició, transferència o eliminació d'unitats de carbó de les vies metabòliques cel·lulars (Rush, Katre, & Yajnik, 2014). A través d'aquest mecanisme, l'organisme obté els "*grups metil*" (CH<sub>3</sub>) necessaris per a la regulació de múltiples activitats cel·lulars essencials pel desenvolupament, la regulació epigenètica i la metilació de l'ADN (Bolander-Gouaille & Bottiglieri, 2003; Parletta, Milte, & Meyer, 2013). El correcte funcionament d'aquest metabolisme implica un gran nombre d'aminoàcids i altres nutrients essencials, com són el folat, la cobalamina (vitamina B<sub>12</sub>), la colina o la metionina, que actuen com a enzims i cofactors en aquest procés.

El cicle de metilació és la via central d'aquest conjunt de xarxes metabòliques interrelacionades, el qual es dona en totes les cèl·lules d'un organisme. En aquest cicle, la metionina (aminoàcid essencial que es troba en aliments d'origen animal), gràcies a l'energia transmesa per l'ATP (trifosfat d'adenosina) i l'acció catalitzadora de la metionina adenosina transferasa, es transforma en S-Adenosina metionina (SAM). Posteriorment, la SAM (donant universal de grups metil que participa en múltiples reaccions de metilació) es transforma en S-Adenosina homocisteïna (SAH) i finalment, és hidrolitzada en homocisteïna (Hcy) i adenosina. Per evitar que l'Hcy s'acumuli en l'organisme, l'Hcy es metila per formar metionina per transferència d'un grup metil (provinent del "*cicle del folat*"). El procés mitjançant el qual l'Hcy és reconvertida a

metionina rep el nom de “*re-metilació*”. Per què la re-metilació es doni, és necessària l'acció metabòlica del folat (tetrahidrofolat, THF), a l'hora que el folat és essencial per a la síntesis de purines i pirimidina, nucleòtid que contribueix la formació i estabilitat de l'ADN (Lillycrop, 2011). D'altra banda, si aquest cicle no disposa dels enzims i cofactors necessaris, especialment cobalamina, no es poden alliberar els grups metil necessaris per a re-metilació de l'Hcy (Pepper & Black, 2011). En aquest cas, l'Hcy pot adoptar una via alternativa, la “*transsulfuració*”, a través de la qual, i gràcies a l'acció de la vitamina B<sub>6</sub> (o piridoxina) és transformada en cisteïna, alhora que es generen sulfurs (SO<sub>4</sub>) (Bolander-Gouaille & Bottiglieri, 2003; Rush et al., 2014). Per tant, el folat, la cobalamina i la B<sub>6</sub> són coenzims necessaris en el metabolisme de l'Hcy i la metionina, fet que relaciona el nivell plasmàtic d'aquestes vitamines amb els nivells d'Hcy. I per tant, tant el folat com l'Hcy poden ser utilitzats com a biomarcadors de l'estat del metabolisme hidrocarbonat (Parletta et al., 2013; Selhub, 2008). A continuació, en la *Figura 2* es pot observar gràficament les vies metabòliques implicades en el metabolisme hidrocarbonat.

Així doncs, l'alteració del metabolisme hidrocarbonat (per dèficits dels nutrients esmentats, alteracions genètiques enzimàtiques o factors tòxics) implicarà dèficits d'aminoàcids, i de grups metil i bases púriques i pirimidíniques essencials per la formació de l'ADN, i també implicarà l'acumulació d'Hcy (hiperhomocisteïnèmia) que tindrà efecte negatiu en diferents sistemes de l'organisme). En aquesta situació, l'Hcy pot actuar com una substància potencialment tòxica per al SNC, generant alteracions en l'estructura de l'ADN (disminució de la capacitat de metilació de l'ADN) (Kalhan, 2016; Selhub, 2008).

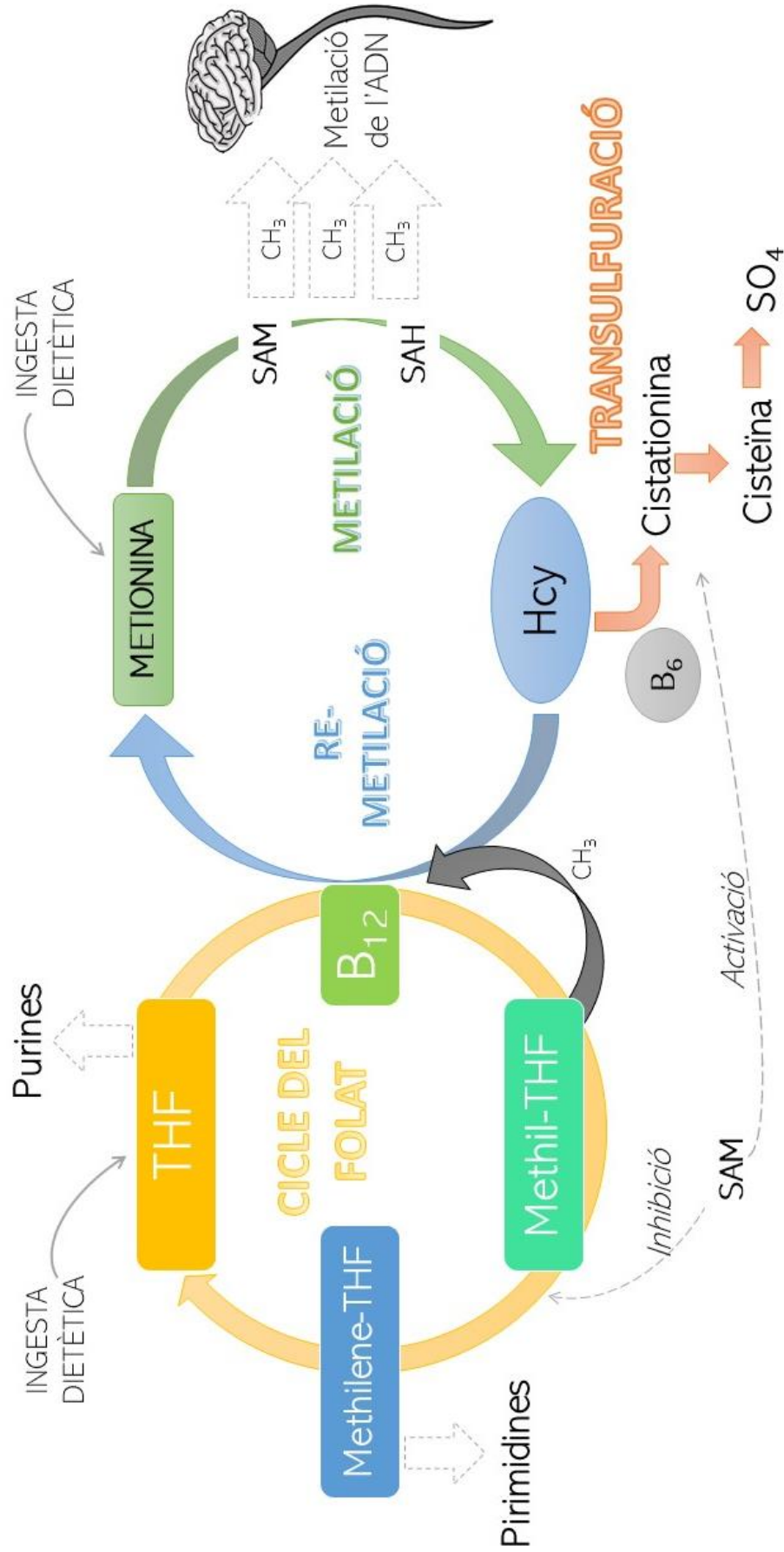


Figura 2. Vies metabòliques implicades en el metabolisme hidrocarbonat

En la *Figura 3* podem observar què és el que passa quan el metabolisme hidrocarbonat es troba alterat. L'augment de l'Hcy en l'organisme s'ha relacionat amb alteracions neurològiques i neuroanatòmiques, problemes cardiovasculars, dèficits cognitius i diversos trastorns neuropsiquiàtrics (Bhatia & Singh, 2015; De Pablo-Fernández et al., 2017; Ganguly & Alam, 2015; Haan et al., 2007; Miwa et al., 2016; Peng, Man, Xu, & Fan, 2015; Salagre et al., 2017; Seshadri et al., 2002). Ara bé, la presència de nivells anormalment elevats d'Hcy en dones embarassades és especialment preocupant, ja que s'ha demostrat que també pot tenir implicacions en fetus i el seu posterior desenvolupament. De fet, sembla ser que el metabolisme hidrocarbonat actua com a intermediari entre les condicions de l'entorn matern i la regulació epigenètica del fetus i que la variabilitat interindividual en la regulació epigenètica prové dels canvis epigenètics ocorreguts en els gens involucrats en el metabolisme hidrocarbonat (Clare, Brassington, Kwong, & Sinclair, 2019). Altres estudis, també han reportat que les concentracions d'aminoàcids i vitamines del grup B implicades en aquest metabolisme de la mare determinen, al menys en part, les mateixes del fetus (Knight et al., 2018; Murphy, Scott, Arija, Molloy, & Fernandez-Ballart, 2004).

Pel que fa a les implicacions que els nivells elevats d'Hcy matern poden tenir en l'embaràs i el desenvolupament del nen, aquests s'ha relacionat amb problemes tals com defectes del tub neural, prematuritat i baix pes en néixer, preeclàmpsia i defectes cardíacs congènits (Bergen et al., 2012; Deb et al., 2018; Qiu et al., 2018; Sun, Qian, Zhang, Fan, & Huang, 2017). A més d'aquestes complicacions obstètriques, també s'han pogut relacionar amb problemes del neurodesenvolupament com dificultats en

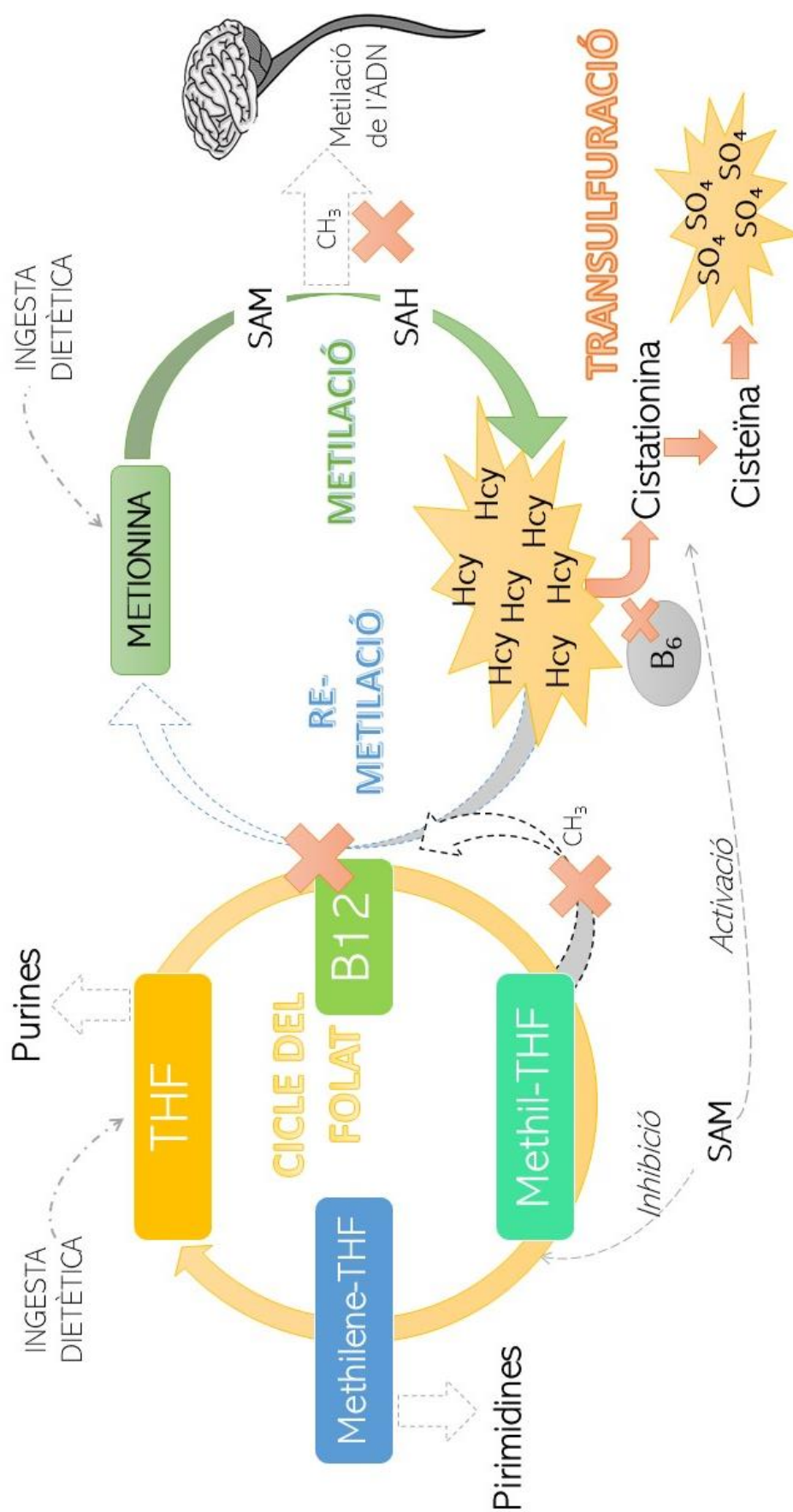


Figura 3. Metabolisme hidrocarbonat alterat



el llenguatge expressiu, problemes de psicomotricitat i amb un desenvolupament mental més pobre durant els primers anys de vida (Murphy, Fernandez-Ballart, Molloy, & Canals, 2017; Thomas et al., 2018). Altres estudis recents també han corroborat que aquestes alteracions persisteixen a llarg termini (Ars et al., 2016; Murphy et al., 2017). En aquest sentit, també s'ha observat que els nens amb TEA presenten concentracions més elevades d'Hcy en comparació amb els nens amb un desenvolupament neurotípic, i que la gravetat del trastorn, correlaciona positivament amb els nivells d'Hcy (Fuentes-Albero & Cauli, 2018).

No obstant, fins al moment pocs estudis han investigat l'efecte directe dels nivells materns d'Hcy en el neurodesenvolupament del nen a llarg termini. En canvi, sí que s'han dut a terme molts estudis que investiguen l'efecte que pot tenir l'estat inadequat les vitamines del grup B de la mare en el posterior desenvolupament del nen. De fet, tant el folat com la cobalamina són els principals determinants modificables de la concentració d'Hcy disponible en l'organisme. Les vitamines del grup B (principalment, el folat i la cobalamina), a més de ser metabòlits fonamentals en el metabolisme hidrocarbonat, són micronutrients implicats en el procés de mielinització, el desenvolupament cerebral i el creixement fetal (Arora et al., 2019; Rush et al., 2014). Més concretament, el dèficit de cobalamina, s'ha associat amb múltiples problemes perinatals tals com, defectes del tub neural, prematuritat, baix pes en el naixement, restricció del creixement fetal, excés d'adipositat i augment de la resistència a la insulina (Rogne et al., 2017; Rush et al., 2014), així com problemes al llarg del desenvolupament infantil, relacionats amb dèficits en la funció cognitiva (principalment, atenció sostinguda i memòria a curt termini) i alteracions en el

neurodesenvolupament (Bhate, Deshpande, Bhat, Joshi, & Ladkat, 2009; Pepper & Black, 2011).

Pel que fa a el *folat*<sup>1</sup>, aquest és un micronutrient essencial per a la formació de proteïnes estructurals i d'hemoglobina, així com per a la formació de noves cèl·lules, la reparació de l'ADN i el creixement de teixits (Ulrich, Reed, & Nijhout, 2008), i com dèiem, són especialment importants en les dones en edat fèrtil, ja que són fonamentals per al del fetus i la placenta (Castaño et al., 2017). Des de fa dècades, el dèficit de folat durant l'embaràs s'ha associat amb defectes del tub neural (Kirke et al., 1993), i més recentment, també s'ha associat amb problemes del desenvolupament cerebral a llarg termini (Ars et al., 2016). Davant d'aquesta evidència, donat que el dèficit de folat és un problema molt freqüent entre les dones en edat fèrtil (prevalença estimada al voltant del 85%) (Patel & Sobczyńska-Malefora, 2017), actualment la suplementació amb àcid fòlic durant l'embaràs és una pràctica habitual en molts països. Aquesta intervenció ha demostrat la seva efectivitat en la reducció dels defectes del tub neural, preeclàmpsia, baix pes en néixer i la prematuritat (Czeizel, Puhó, Langmar, & Bánhidly, 2010; Van Uitert & Steegers-Theunissen, 2013; Wen et al., 2016). A llarg termini, també s'ha associat amb una reducció dels problemes en el desenvolupament neuropsicològic, concretament, amb dèficits cognitius, símptomes relacionats amb el TEA, dèficit d'atenció i problemes emocionals i de conducta (Iglesias, Canals, & Arija, 2019; Irwin et al., 2016; Julvez et al., 2009; Roza et al., 2010).

<sup>1</sup> El terme "*folat*" fa referència a la forma natural en que trobem aquesta vitamina en els aliments. En canvi, el terme "*àcid fòlic*" és la forma sintètica que s'utilitza en els aliments fortificats i suplementes dietètics.

### *1.2.1.2 Els minerals implicats en el desenvolupament del SNC*

A banda dels metabòlits implicats en el metabolismes hidrocarbonat, l'estat matern d'alguns minerals com per exemple el ferro, el zinc, o el iode també s'han relacionat amb problemes en el neurodesenvolupament del nen.

El ferro és un mineral essencial per a les funcions fisiològiques bàsiques de l'organisme, les quals inclouen el transport d'oxigen i la síntesis d'hemoglobina, el creixement i la diferenciació cel·lular, així com també l'activitat catalítica de diversos enzims (Cetin, Berti, & Calabrese, 2010). A nivell fetal, el ferro és vital per al desenvolupament cerebral, així com per a la formació de sinapsis, la mielinització i la síntesis de neurotransmissors (Lozoff et al., 2006). Per tal de poder satisfer les necessitats generades durant l'embaràs (per l'augment de glòbuls vermells i del volum plasmàtic i pel creixement feto-placentari), l'organisme requereix disposar de nivells elevats de ferro durant aquest període, ja que si el fetus no disposa de la quantitat necessària de ferro, el cervell no podrà desenvolupar-se correctament i dur a terme les seves funcions (Alwan & Hamamy, 2015). L'anèmia per deficiència de ferro durant l'embaràs, també anomenada anèmia ferropènica, és un problema comú a nivell mundial. Estudis recents aporten que entre el 50% i el 70% de les dones embarassades presenten anèmia i, que en gairebé tots els casos és deguda a l'anèmia ferropènica (Jadoon, Salman, Shaheen, Nisar, & Amir, 2018; Tang et al., 2018; Youssry, Radwan, Gebreel, & Patel, 2018).

Actualment, és conegut que uns nivells inadequats de ferro durant l'embaràs són un factor de risc de prematuritat, complicacions en el part, i problemes durant el

període perinatal com baix pes en naixement i puntuacions baixes en el test Apgar (Youssry et al., 2018). Altres estudis també han relacionat els dèficits de ferro amb problemes en el desenvolupament mental i psicomotor de l'infant (Berglund et al., 2017; Iglesias, Canals, & Arija, 2018) i amb alteracions en el desenvolupament neurològic, problemes de conducta, dèficits cognitius i amb un baix rendiment acadèmic a llarg termini (Bakoyiannis et al., 2015; Janbek, Sarki, Specht, & Heitmann, 2019).

Tot i que han rebut menys atenció que el ferro, el dèficit d'altres minerals com el zinc i el iode durant l'embaràs, també han sigut objecte d'investigació, per la seva implicació en el desenvolupament del SNC prenatal i en el posterior creixement i desenvolupament. A diferència del zinc, el qual s'ha associat amb problemes del desenvolupament fetal, com defectes del tub neural (Li, Zhang, & Niswander, 2018) i altres complicacions obstètriques com prematuritat i restricció del creixement fetal (Terrin et al., 2015), la relació entre el dèficit de iode i els problemes obstètrics és més confusa (Torlinska, Bath, Janjua, Boelaert, & Chan, 2018). No obstant, sí que s'ha trobat una àmplia evidència sobre els problemes del neurodesenvolupament i altres alteracions neurològiques al llarg del desenvolupament ocasionades tant pel dèficit de zinc com iode (Bhatnagar & Taneja, 2007; Hynes, Otahal, Burgess, Oddy, & Hay, 2017; Zhou et al., 2019). Més concretament, el dèficit d'aquests minerals s'ha associat a un baix rendiment cognitiu general i un pobre desenvolupament a nivell motor, dificultats en les capacitats lingüístiques, i a un pitjor rendiment en la memòria de treball i en la velocitat de processament auditiu i visual (Ahmed, 2016; Bhatnagar & Taneja, 2007; Chittimoju & Pearce, 2019; Hynes et al., 2017; Pearce, Lazarus, Moreno-

Reyes, & Zimmermann, 2016; Zhou et al., 2019). En aquest sentit, un estudi recent ha demostrat utilitzant models animals, que el dèficit de zinc durant el desenvolupament prenatal, es relaciona amb alteracions en la neurogènesis i l'estructura cortical. Aquests resultats proporcionen una possible explicació de l'aparició d'alteracions neuroconductuals en el desenvolupament postnatal (Adamo et al., 2019).

### 1.2.1.3 *Altres vitamines*

Per últim, a part de les vitamines del grup B implicades en el metabolisme hidrocarbonat, el dèficit matern d'altres vitamines, com la vitamina A i D, també s'han relacionat amb alteracions en el desenvolupament del nen. En el cas de la vitamina D, els resultats suggereixen que el dèficit de vitamina D durant l'embaràs és un factor de risc per a diverses complicacions perinatals, tals com baix pes en el naixement, prematuritat i retard en el creixement neonatal (Toko et al., 2016; Tous, Villalobos, Iglesias, Fernández-Barrés, & Arija, 2019), així com problemes en el desenvolupament fetal, ja que pot alterar un gran nombre de funcions cel·lulars com: la diferenciació cel·lular, la síntesis de neurotransmissors, i l'expressió de gens implicats en la diferenciació neuronal, l'estructura i el metabolisme (Eyles, Burne, & McGrath, 2011). Aquestes alteracions en el SNC poden estar relacionades amb problemes en el desenvolupament postnatal, tals com dèficits cognitius, concretament en relació amb el desenvolupament del llenguatge (Tous et al., 2019; Whitehouse et al., 2012) o l'aparició de trastorns del neurodesenvolupament com el TEA (Eyles et al., 2011; Tous et al., 2019).

De la mateixa manera, pel que fa a la vitamina A, també s'ha relacionat tant amb problemes del neurodesenvolupament, concretament en l'àrea motora, aspectes relacionats amb el llenguatge i problemes socials (Zhang et al., 2009). D'altra banda, un estudi recent també va observar una millora en el rendiment escolar i en la funció executiva en aquells nens que havien rebut suplementació amb vitamina A durant el període prenatal i neonatal. No obstant, no van veure cap millora pel que fa a la capacitat cognitiva general, la memòria ni tampoc en el desenvolupament motor (Ali et al., 2017).

### 1.2.2 El consum de tòxics durant l'embaràs: l'exposició prenatal al fum del tabac

Existeix una clara evidència dels efectes teratològics que el consum de tòxics durant l'embaràs (ja siguin legals com l'alcohol o el tabac, o il·legals com la marihuana, els opiacis o les amfetamines) pot tenir en la descendència. Cadascuna d'aquestes substàncies s'ha associat a múltiples conseqüències adverses (relativament similars entre elles), tant a nivell obstètric (Gunn et al., 2016), com en el posterior neurodesenvolupament (McGglone & Mactier, 2015; Monnelly, Hamilton, Chappell, Mactier, & Boardman, 2018), donant alteracions neuroconductuals (Down-Edwards, 2018) i diversos problemes de salut mental (Sandtorv, Hysing, Rognlid, Nilsen, & Elgen, 2017).

Tot i l'evidència, el consum de tòxics durant l'embaràs és una pràctica relativament habitual. La més freqüent és l'exposició al tabac (del qual en parlarem detalladament a continuació), seguida del consum d'alcohol, el qual es troba al voltant

del 40% durant el primer trimestre i afortunadament disminueix fins al 17% en el tercer trimestre segons un estudi realitzat a Espanya (Blasco-Alonso et al., 2015). Un informe realitzat el 2012 als Estats Units, publicava que un 5.9% de les dones embarassades consumien drogues il·legals (marihuana o opiàcis) i un 8.5% bevien alcohol (Forray, 2016). Aquestes taxes són molt similars a les obtingudes en un estudi realitzat en un hospital de Calella (Barcelona), el qual corrobora que un 5.4% de les dones embarassades participants en l'estudi presentaven abús d'aquestes substàncies (Roca et al., 2017). Per tant, el consum de drogues il·lícites durant l'embaràs, afecta a milions de nadons cada any.

El consum de tabac durant la gestació és una de les majors preocupacions a nivell de salut pública dels països desenvolupats, tant pels riscos de salut que comporta, com perquè el consum d'aquest tòxic està molt estès entre la població (Dias-Damé & Cesar, 2015; Lange, Probst, Rehm, & Popova, 2018). Donada aquesta situació, s'estan implementant diferents projectes de prevenció i lleis per tal d'intentar regular-ne el consum, els quals han demostrat ser intervencions efectives, ja que en els últims anys s'ha observat una disminució tant de la prevalença i de la quantitat de consum, com de les complicacions durant l'embaràs i dels resultats obstètrics (Bartholomew & Abouk, 2016; Dias-Damé & Cesar, 2015). Tot i aquesta millora, segons dades publicades al web de "*Our World in Data*" (Roser & Ritchie, 2016), la prevalença actual mundial de dones que consumeixen tabac durant l'embaràs és de gairebé del 2%. Europa, presenta una de les prevalences de tabaquisme prenatal més elevada i concretament Espanya, amb un 26%, és un dels cinc països amb la prevalença estimada més elevada de tabaquisme durant l'embaràs (Lange et al., 2018).

Encara que es desconeix el mecanisme biològic a través del qual l'exposició prenatal al fum del tabac altera el desenvolupament fetal, se sap que el fum del tabac conté nombroses toxines que augmenten la resistència de les artèries uterines i umbilicals al flux sanguini, el qual dificulta el subministrament d'oxigen i nutrients al fetus (Albuquerque, Smith, Johnson, Chao, & Harding, 2004; Bush et al., 2000) alhora que el creixement del fetus i el desenvolupament del SNC es veu afectat (Roos et al., 2015). D'altra banda, la nicotina és un neuroteratògen que en creuar la placenta activa els receptors colinèrgics, alterant el procés de proliferació, diferenciació y mielinització cel·lular del SNC (Dwyer, Broide, & Leslie, 2008).

Les conseqüències adverses que l'exposició prenatal al fum del tabac pot tenir en el desenvolupament del nen han estat àmpliament estudiades, mostrant una gran diversitat de complicacions i problemes de salut associats. En el període prenatal i neonatal, s'ha associat amb alteracions estructurals i del funcionament cerebral del fetus, restricció del creixement fetal, avortament espontani, embaràs ectòpic, prematuritat, baix pes en néixer, mortinatalitat, així com dificultats respiratòries i malformacions cardíagues (Ekblad, Korkeila, & Lehtonen, 2015; Hyland et al., 2015; Mei-Dan et al., 2015).

Durant els primers mesos de vida, també s'ha observat que els fills de mares fumadores, tant actives com passives, presenten un major risc d'alteracions en la conducta neonatal, tals com elevada excitabilitat, irritabilitat, reactivitat i hipertonia, una pobre capacitat atencional i d'habitució (Hernández-Martínez, Arija, Escribano, & Canals, 2012; Law et al., 2003; Mansi et al., 2007), així com un major risc de conductes externalitzants (Stene-Larsen, Borge, & Vollrath, 2009). A més, també s'ha observat que



els fills de mares fumadores passives presenten un pitjor rendiment cognitiu i retard en el neurodesenvolupament (Lee et al., 2011). Posteriorment, en l'edat preescolar també s'ha relacionat amb un augment de la presència de símptomes d'hiperactivitat, problemes d'atenció, conductes agressives, un major risc de problemes de conducta i conductes externalitzants (Dolan et al., 2016; Melchior et al., 2015; Tanaka, Miyake, Furukawa, & Arakawa, 2016). Aquestes alteracions també s'han pogut observar durant l'edat escolar i en l'inici de l'adolescència (Biederman, Martelon, Woodworth, Spencer, & Faraone, 2017; Palmer et al., 2016; Parker, Collett, Speltz, & Werler, 2016).

D'altra banda, altres estudis han pogut corroborar que l'exposició prenatal a aquest tòxic és també un factor de risc pel desenvolupament de trastorns del neurodesenvolupament tals com el TDAH (Han et al., 2015; Joelsson et al., 2016). En aquest sentit, també s'ha demostrat com l'exposició prenatal al fum del tabac pot causar dèficits en la funció executiva del nen (Micalizzi & Knopik, 2018), el qual és un dèficit neuropsicològic associat habitualment amb el TDAH (Zhang, Spencer, Biederman, & Bhide, 2018). Concretament, s'han observat dèficits específics en processos neurals subjacents de la funció executiva com: la inhibició de resposta, el temps de reacció i la capacitat atencional, la memòria de treball, la flexibilitat mental per la resolució de problemes i la impulsivitat (Boucher et al., 2014; Cornelius, Rayan, Day, Goldschmidt, & Willford, 2001; Zhang et al., 2018). És més, un estudi realitzat per Bennet et al. (2009) va descriure que els adolescents que havien estat exposats prenatalment al fum del tabac presentaven una major activació en un gran nombre de regions cerebrals, la qual cosa suggereix que la seva funció cerebral es caracteritza per un reclutament ineficient de regions necessàries per a la inhibició de la resposta.

A més de les alteracions descrites en relació als problemes psicològics i la funció neuropsicològica, l'exposició prenatal al fum del tabac també s'ha relacionat amb dèficits cognitius. En aquest sentit, els resultats obtinguts per diversos estudis mostren com l'exposició prenatal està relacionada amb dèficits en la codificació sensorial dels estímuls auditius en els primers mesos de vida (Kable, Coles, Ellen, & Carroll, 2009; Peck et al., 2010), fet que implica que els processos auditius relacionats amb la percepció de la parla podrien veure's deteriorats, cosa que dificultaria l'habilitat lectora i el desenvolupament del llenguatge durant la infància. Aquestes troballes es veuen recolzades pels resultats obtinguts en altres estudis, els quals han observat un desenvolupament més pobre de les capacitats lingüístiques en els nadons exposats prenatalment, així com un rendiment inferior en la capacitat lectora en nens d'edat escolar (Cho, Frijters, Zhang, Laura L. Miller, & Gruen, 2013; Hernández-Martínez et al., 2017). En definitiva, l'exposició prenatal al fum del tabac s'associa a un pitjor rendiment cognitiu global i específicament en tasques relacionades amb l'habilitat verbal i la funció executiva al llarg del desenvolupament (Holbrook, 2016; Julvez et al., 2009; Rahu, Rahu, Pullmann, & Allik, 2010).

Tot i l'evidència descrita fins al moment, alguns estudis s'estan qüestionant si realment les associacions observades entre l'exposició prenatal al fum del tabac i els problemes de desenvolupament en el nen es deuen a un efecte causal d'aquesta exposició, o bé, a l'efecte d'altres variables ambientals o familiars, donat que alguns estudis han observat com aquestes associacions desapareixen quan es tenen en compte altres factors de risc (Estabrook et al., 2016; Palmer et al., 2016). Així doncs, mentre que alguns estudis recolzen que l'exposició prenatal (tant activa com passiva) al fum del

tabac és perjudicial pel desenvolupament del nen, altres estudis suggereixen que la relació observada inicialment es deu principalment a l'efecte d'altres factors ambientals, socio-familiars i/o genètics (Obel et al., 2016; Rice, Langley, Woodford, Davey-Smith, & Thapar, 2018). De fet, aquesta qüestió és comprensible, donat que l'exposició al fum del tabac no ocorre independentment a altres factors de risc perinatals com, l'edat gestacional, el pes al naixement o dèficits nutricionals materns; i altres factors com l'estat de salut mental dels pares o els antecedents psicopatològics i el nivell socioeconòmic familiar, els quals, també poden influir en el desenvolupament del nen. Per tant, no tenir en compte altres possibles factors de risc pot donar lloc a conclusions errònies.

### **1.3 Els trastorns del neurodesenvolupament: el trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat**

Els trastorns del neurodesenvolupament són un conjunt de trastorns psicològics els quals acostumen a tenir el seu origen en el període prenatal i perinatal. Segons el sistema de classificació dels trastorns mentals del DSM 5 (APA, 2013), dins de la categoria dels trastorns del neurodesenvolupament s'hi troba la discapacitat intel·lectual, els trastorns d'aprenentatge, trastorns motors, trastorns de la comunicació social, el TEA i el TDAH. Donat el seu impacte en la societat, el TEA i el TDAH són trastorns sobre els quals s'ha realitzat més investigació.

El TEA és un trastorn amb un fort component genètic que sol aparèixer durant els primers anys de vida i que es caracteritza per presentar dificultats en la interacció

social i la comunicació, així com la presència de conductes repetitives i interessos restringits. No obstant, es tracta d'un trastorn amb una gran heterogeneïtat pel que fa a la gravetat, l'edat d'inici i la simptomatologia (APA, 2013). La recerca recent suggereix que el TEA té una etiologia multicausal, en la que hi intervenen tant factor genètics, com prenatals i perinatals (Lyll et al., 2017; Wang et al., 2017).

Pel que fa al TDAH, aquest és un trastorn del neurodesenvolupament molt prevalent que es caracteritza per presentar un patró persistent de falta d'atenció, elevada activitat i impulsivitat que interfereix significativament en el funcionament del nen (APA, 2013). Segons la predominança dels símptomes (símptomes d'inatenció, d'hiperactivitat/impulsivitat o ambdós), el DSM 5 permet diferenciar entre la presentació predominant amb falta d'atenció, la presentació predominant hiperactiva/impulsiva i la presentació combinada. La literatura indica que la prevalença d'aquest trastorn ha augmentat significativament en els últims anys, assolint taxes al voltant del 5% i el 8% en poblacions d'edat escolar, sent més elevada en el sexe masculí (Canals, Morales-Hidalgo, Jané, & Domènech, 2018; Kim et al., 2017).

### 1.3.1 Manifestacions clíniques del TDAH

El TDAH és un trastorn d'inici primerenc, que habitualment persisteix fins a l'edat adulta en un percentatge elevat de casos (van Lieshout et al., 2016). No obstant, les manifestacions clíniques del trastorn canvien al llarg del desenvolupament, predominant els símptomes d'hiperactivitat durant l'etapa pre-escolar, els quals van disminuint fins que s'arriba a l'adolescència; al contrari dels símptomes d'inatenció,

els quals es mantenen estables al llarg del desenvolupament (Martel, Levinson, Langer, & Nigg, 2016). En aquest sentit, estudis recents afirmen que l'estabilitat dels símptomes s'atribueix principalment a influències de caràcter genètic (Eilertsen et al., 2018). D'altra banda, segons Arunima et al. (2016), la gravetat dels símptomes primerencs, la salut mental dels pares i la comorbiditat són predictors de la persistència dels símptomes de TDAH en l'adulthood.

Pel que fa a les característiques neuropsicològiques del TDAH, un dels components més rellevants és la disfunció executiva, ja que la literatura ha evidenciat que els nens amb TDAH presenten dèficits en diversos dominis específics implicats en el funcionament executiu (Silverstein et al., 2018). En aquest sentit, un estudi recent dut a terme per Kofler et al. (2019) corrobora que un 89% dels nens amb TDAH presenten dèficits en alguna funció executiva (principalment en memòria de treball, control inhibitori i/o flexibilitat), demostrant l'heterogeneïtat neurocognitiva del trastorn. A més, també van observar que el rendiment en la memòria de treball s'associa amb la severitat dels símptomes, tant d'inatenció com d'hiperactivitat-impulsivitat. Pel que fa al diagnòstic, tot i ser un trastorn d'inici primerenc, habitualment no és diagnosticat fins a l'edat escolar. Aquest decalatge es deu principalment a la dificultat que suposa el diagnòstic d'aquest trastorn, el qual es basa en la severitat i el grau d'interferència d'algunes conductes que es poden normalment durant el neurodesenvolupament.

### 1.3.2 Factors de risc i epidemiologia del TDAH

El TDAH és un trastorn amb una elevada heretabilitat. Estudis de família, de bessons i d'adopció confirmen que l'heretabilitat en el TDAH es troba al voltant del 60%, i que el risc de desenvolupar TDAH si tens un familiar de primer grau amb aquest trastorn augmenta entre 5 i 10 vegades (Eilertsen et al., 2018). D'altra banda, diversos estudis genètics també han posat de manifest la complexitat genètica d'aquest trastorn, ja que múltiples gens s'han relacionat amb l'etiologia i l'expressió fenotípica del TDAH, suggerint l'existència d'una base poligenètica (Stergiakouli, Martin, Hamshire, Langley, Evans, St Pourcain, et al., 2015). Tot i que a hores d'ara encara es desconeix amb exactitud els factors genètics associats amb l'etiologia del TDAH, si que hi ha evidència de que algunes variants de l'ADN associades amb els gens del sistema dopaminèrgic (DAT, COMT i ANKK1) i neurotròfic (BDNF, NGFR) i el gen transportador de la serotonina (5HTT) hi estan implicats (Gizer, Ficks, & Waldman, 2009; Wiers et al., 2018), així com també, la importància dels canvis en la metilació de l'ADN en els gens relacionats amb processos del neurodesenvolupament (Heinrich et al., 2017; Wilmot et al., 2016). En aquest sentit, un estudi realitzat per Walton et al. (2017) també proposa que la metilació de l'ADN en determinades localitzacions genòmiques, tals com SKI (involucrada en el desenvolupament del tub neural), la ZNF544 (implicada en el TDAH) i la ST3GAL3 (relacionada amb la discapacitat intel·lectual) poden diferenciar les trajectòries del TDAH en el naixement.

Tot i l'evidència de la implicació dels factors genètics, alguns factors ambientals també s'han associat amb el TDAH (Azeredo, Moreira, & Barbosa, 2018). S'estima que entre un 10 i un 40% de la variància associada amb el TDAH és deguda a factors

prenatals o perinatals, socioeconòmics i psicosocials. Per exemple, alguns autors han demostrat que determinades complicacions durant l'embaràs i en el part com pot ser la hipòxia, l'edat gestacional, el baix pes en el naixement i una baixa puntuació en el test Apgar són factors de risc associats al TDAH (Hanc et al., 2018), així com també l'estat de salut i els problemes emocionals de la mare durant l'embaràs (Canals et al., 2018; Sagiv, Epstein, Bellinger, & Korrick, 2013). D'altra banda, l'exposició a determinats tòxics durant l'embaràs (ja siguin tòxics ambientals o bé pel consum de tabac, alcohol o altres drogues il·legals) també s'han relacionat amb un augment del risc de TDAH en la infància (Han et al., 2015; Lenters et al., 2019; Sagiv et al., 2013). Pel que fa als factors socioeconòmics i psicosocials de l'entorn familiar, el fet de tenir un ambient familiar advers determinat per un baix nivell adquisitiu, baix nivell educatiu parental o tenir els pares separats també s'han associat amb el risc de TDAH (Kim et al., 2017; Sagiv et al., 2013). En aquest sentit, un estudi realitzat per Palladino, McNeill, Reif i Kittel-Schneider (2019) suggereix que l'etiologia del TDAH podria ser explicada per la interacció del patró genètic associat al fenotip de TDAH i l'impacte d'alguns d'aquests factors ambientals (*"hipòtesi de la interacció genotip i ambient"*, GxA), a través de modificacions epigenètiques.

La comorbiditat amb altres trastorns psiquiàtrics és força freqüent en el TDAH. De fet, la recerca científica ha corroborat l'existència de variants genètiques de risc associades amb el TDAH, que també estan relacionades amb un factor de psicopatologia general (Brikell et al., 2018). Els trastorns psiquiàtrics que més s'associen amb el TDAH són principalment: el TEA i els problemes de conducta en nens i l'ansietat, els trastorns de personalitat i d'abús de substàncies en adults (Canals

et al., 2018; Giacobini, Medin, Ahnemark, Russo, & Carlqvist, 2018). De fet, recentment s'ha demostrat que els adults amb TDAH presenten un risc aproximadament 8 vegades major de presentar comorbiditat amb qualsevol trastorn psiquiàtric, en comparació amb els adults sense antecedents de TDAH (Yoshimasu et al., 2018). A més, tot i que la taxa de comorbiditat és similar entre sexes, també s'ha observat que les dones presenten major comorbiditat amb trastorns de tipus internalitzant, com depressió i ansietat i els homes amb trastorns externalitzants, com els trastorns de personalitat i trastorns per abús de substàncies (Hesson & Fowler, 2018; Yoshimasu et al., 2018).

A més de les comorbiditats amb altres trastorns psiquiàtrics, el TDAH també s'ha associat amb un deteriorament considerable en els diferents dominis de funcionament de la vida diària (tant a nivell emocional, social i ocupacional) amb importants implicacions en el benestar individual i familiar. Així doncs, el TDAH s'ha associat amb diversos problemes de salut, com un major risc d'obesitat i un augment de conductes de risc, relacionades amb el consum de tòxics (addicció al tabac i consum de drogues il·legals en edats primerenques), la conducció temerària (major número d'infraccions i accidents de trànsit, conduir sense cinturó de seguretat o sense permís de circulació) i conductes sexuals (i en conseqüència, un augment del risc d'embarassos no desitjats) (Isaksson, Stickley, Kuposov, & Ruchkin, 2018; Kaye et al., 2014; Owens, Zalecki, Gillette, & Hinshaw, 2017). De la mateixa manera, també s'ha relacionat amb una major taxa de criminalitat (Philipp-Wiegmann et al., 2018).



D'altra banda, l'entorn escolar és un dels àmbits en els que els nens amb TDAH presenten un major deteriorament. En primer lloc, perquè el diagnòstic d'aquest trastorn es relaciona uns resultats acadèmics més pobres i una major taxa d'abandonament (Arnold, Hodgkins, Kahle, Madhoo, & Kewley, 2015), el qual s'atribueix als dèficits en la funció executiva esmentats anteriorment (DuPaul & Langberg, 2015). En segon lloc, degut als problemes de socialització amb els iguals que presenten els nens amb TDAH com a conseqüència de les manifestacions clíniques associades al trastorn (Thorsen, Meza, Hinshaw, & Lundervold, 2018). En aquest sentit, un estudi dut a terme per Unnever i Cornell (2003) també reporta que aquests nens presenten un major risc de problemes relacionats amb l'assetjament, ja sigui com a víctimes o com a agressors.

# *OBJECTIUS I HIPÒTESIS*

---



## 2. OBJECTIUS I HIPÒTESIS

L'objectiu general d'aquesta tesi és investigar l'efecte de diversos factors de risc prenatal i perinatal en el neurodesenvolupament i la relació amb els problemes psicològics en el nen d'edat escolar.

En base a l'evidència existent, la nostra hipòtesi és que les alteracions nutricionals maternes, tals com les relacionades amb el metabolisme hidrocarbonat, així com, l'exposició prenatal a agents ambientals, com el fum del tabac, influiran negativament en el funcionament neuropsicològic i en el desenvolupament de problemes psicològics del nen, independentment de l'efecte d'altres factors de risc individuals (obstètrics i neonatals) i ambientals (sociodemogràfics i familiars).

### Objectius específics:

1. Investigar la relació entre els nivells preconceptionals de l'Hcy materna (mesurat entre 2 - 10 setmanes abans de la concepció) i els problemes psicològics de la descendència als 6 anys, controlant l'efecte de diversos de factors de risc prenatal i postnatal.

La nostra hipòtesi és que els fills de mares amb nivells preconceptionals d'Hcy elevats, presentaran un major risc de problemes emocionals, socials i de conducta durant la infantesa.

2. Analitzar l'efecte de l'exposició prenatal al fum del tabac en el neurodesenvolupament del nen als 7 anys tenint en compte altres factors de risc prenatal i postnatal associats.

- 2.1. Investigar l'efecte de l'exposició prenatal al fum del tabac (segons el tipus d'exposició) en el funcionament neuropsicològic i la capacitat cognitiva del nen.
- 2.2. Estudiar l'efecte de l'exposició prenatal al fum del tabac, tenint en compte la durada i la quantitat d'exposició, en el risc de TDAH i/o altres problemes psicològics.

La nostra hipòtesi és que els nens exposats prenatalment al fum del tabac presentaran un pitjor rendiment en les proves de funcionament executiu, un QI inferior; així com també, un major risc de presentar manifestacions de TDAH, en comparació amb els nens no exposats.

3. Investigar la validesa del Conners 3 AI i de les escales específiques del CBCL/6-18 i YSR/11-18 en la detecció del TDAH en una mostra escolar:
  - 3.1. Estudiar quin instrument (Conners 3 AI o les escales específiques del CBCL/6-18 i del YSR/11-18) i quin informant (pares, mestres i un mateix) presenta una millor capacitat predictiva pel que fa a la detecció del TDAH.
  - 3.2. Determinar si l'ús de diferents instruments o informants conjuntament augmenta la capacitat predictiva del diagnòstic de TDAH, comparat amb utilitzar una única font d'informació.
  - 3.3. Analitzar si la capacitat predictiva d'aquests instruments és específica per a les diferents presentacions del TDAH (inatenta, hiperactiva o combinada).

La nostra hipòtesi és que tant en Conners 3 AI com les escales específiques del sistema ASEBA seran instruments vàlids per a la detecció del TDAH i que la seva capacitat predictiva augmentarà si es té en compte la combinació dels diversos informants.

4. Estudiar, en una mostra escolar i amb un disseny retrospectiu, la contribució de diferents factors de risc prenatal i perinatal en el diagnòstic de TDAH, ajustant per variables individuals i sociofamiliars.
  - 4.1. Investigar si els factors de risc que s'associen al TDAH són específics per a cada presentació.
  - 4.2. Observar si els factors associats difereixen entre el diagnòstic de TDAH i els quadres subclínic.

La nostra hipòtesi és que determinades condicions prenatales adverses (com l'exposició al fum del tabac, la diabetis gestacional o el pes augmentat durant l'embaràs) i diverses complicacions obstètriques (com el tipus de part, problemes en el naixement, el pes en néixer o l'edat gestacional, entre altres) junt amb el fenotip de TDAH dels pares, augmentaran el risc de desenvolupar TDAH, independentment d'altres variables postnatales.



# *MÈTODE*

---





### 3. MÈTODE

Per tal de poder complir amb tots els objectius plantejats en aquesta tesi doctoral, s'ha treballat amb mostres procedents de tres projectes diferents: l'estudi **PreConcepcional (PreC)**, l'estudi **NutCir** (posteriorment diferenciat en dos estudis: **Reus & Tarragona Birth Cohort i DeFensas**), els quals utilitzen un disseny longitudinal prospectiu i l'**Estudi Epidemiològic dels Trastorns del Neurodesenvolupament (EPINED)**, el qual és un estudi amb disseny transversal. La metodologia de cadascun d'ells detalla a continuació.

#### ESTUDI PREC

##### Disseny de l'estudi

Els resultats presentats sobre l'efecte dels nivells preconceptionals de l'Hcy en el desenvolupament del nen s'han obtingut a partir de l'estudi *PreC*, el qual és un estudi longitudinal prospectiu que consta del seguiment d'una cohort de nens des de la concepció (2-10 setmanes abans de la concepció) fins als 6 anys d'edat. El propòsit de l'estudi era investigar els efectes de l'Hcy preconceptional, així com altres paràmetres relacionats amb l'estat nutricional o psicosocial de la mare i la relació materno-filial en el desenvolupament neuropsicològic del nen.

El reclutament de la mostra per aquest estudi es va iniciar l'any 1991 i va ser conduït per la Unitat de Medicina Preventiva i Salut Pública de la Universitat Rovira i Virgili amb la Unitat d'Obstetrícia i Ginecologia de l'Hospital Universitari Sant Joan

de Reus i la col·laboració del Departament de Psicologia de la Universitat Rovira i Virgili. Les candidates a participar en l'estudi van ser dones sanes, majors d'edat que planejaven quedar-se embarassades i que voluntàriament van accedir a participar. Els criteris d'exclusió per aquest estudi eren: presentar alguna malaltia crònica que pogués alterar l'estat nutricional de la dona o que fes necessari l'ús d'algun tipus de tractament dietètic-nutricional específic i ser major de 35 anys. L'estudi va ser aprovat pel Comitè Ètic de l'Hospital Sant Joan de Reus. Totes les participants van ser degudament informades i es va obtenir el consentiment informat.

## **Participants**

Inicialment, es van adherir a l'estudi un total de 139 dones (fase preconcepcional), de les quals, 92 seguien en l'estudi en el moment del part. Finalment 81 parelles mare-fill van completar la fase de seguiment dels 6 anys. La mitja d'edat de les mares durant l'embaràs va ser de 29 anys ( $DT = 2.6$ ) i el 61.7% de les mares eren primípare. Un 50.6% (41) del total de naixements van ser nenes, la mitja de setmanes de gestació i del pes al naixement va ser de 39.94 ( $DT = 1.67$ ) i de 3247.90 ( $DT = 472.15$ ) respectivament. Pel que fa a als nens participants als 6 anys, la mitja del QI total obtinguda en el WPPSI va ser de 116.33 ( $DT = 13.19$ ); 110.51 ( $DT = 12.86$ ) per l'índex verbal i 117.71 ( $DT = 12.69$ ) per l'índex manipulatiu. Pel que fa als problemes emocionals i de conducta, la puntuació mitja obtinguda en el CBCL/4-18 va ser de 54.21 ( $DT = 8.77$ ) per la dimensió internalitzant i 54.45 ( $DT = 8.91$ ) per la externalitzant. La mitja de l'IMC dels nens va ser de 17.30 ( $DT = 2.18$ ).

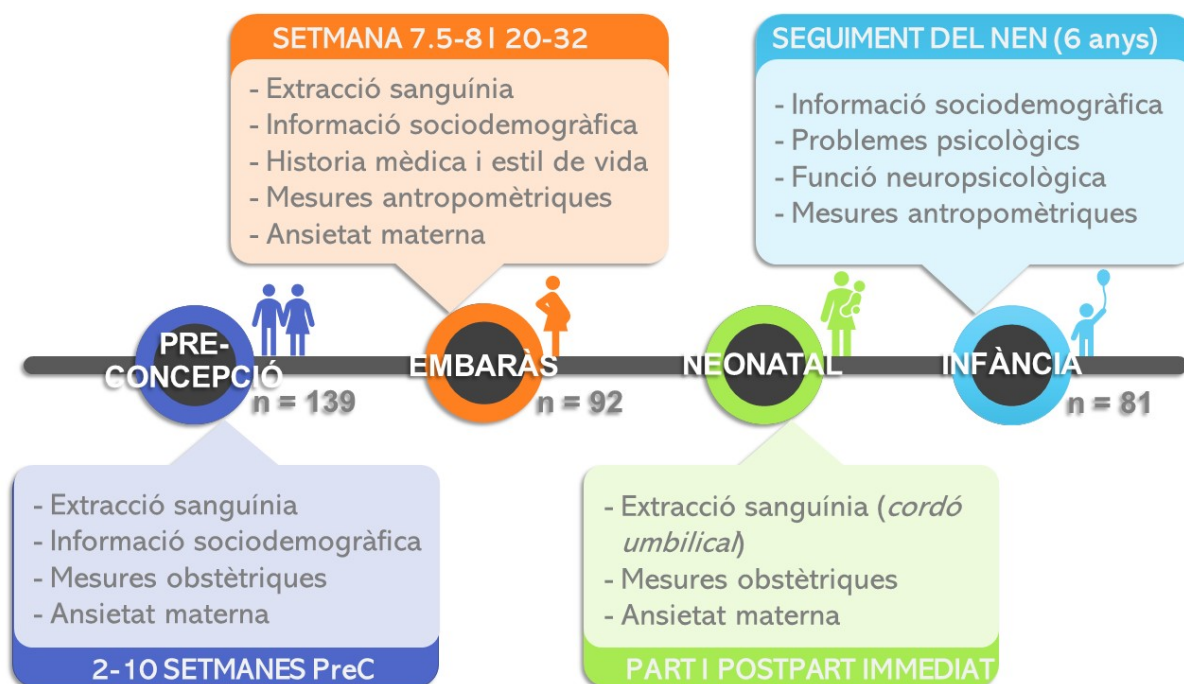
## Procediment

El disseny de l'estudi consta de tres fases: preconcepció (2-10 setmanes abans de la concepció), embaràs i part, i seguiment (als 6 anys). Per tal d'obtenir les mesures biològiques maternes preconcepcional, es recollia una mostra de sang en dejú. Si la participant no es quedava embarassada dins dels 3 períodes mensuals posteriors a l'extracció, es repetia el procediment fins que es quedava embarassada. Per l'estudi es considerava vàlida la última mostra preconcepcional, la qual sempre era d'entre 2 i 10 setmanes abans de la concepció. En la primera cita mèdica, es recollia informació general sociodemogràfica i d'interès obstètric, així com també es demanava a les participants que responguessin un qüestionari d'ansietat.

Durant l'embaràs, es recollia una mostra de sang entre la setmana 7.5 i 8 de gestació i entre la 20 i 32. Juntament amb cada extracció, es realitzava un control obstètric en el qual es recollia informació sobre l'ús de medicació, suplementació vitamínica i consum de tòxics, s'administrava el qüestionari d'ansietat i es prenen mesures antropomètriques de la dona embarassada. En la primera de les tres entrevistes també es va recollir informació detallada sobre la història mèdica de la dona i dades sociodemogràfiques familiars. En el moment del part, també es van recollir mesures biològiques a través de mostres de sang del cordó umbilical. Les participants també van completar el qüestionari d'ansietat als 3 dies i un mes després del part.

La fase de seguiment, es va iniciar al juliol de 1998, quan el primer nen participant va complir els 6 anys d'edat. Així doncs, quan els nens complien 6 anys, eren convidats

a participar de nou en la fase de seguiment de l'estudi que consistia en una avaluació individualitzada de les capacitats intel·lectuals i de possibles problemes psicològics reportats pels pares i pels mestres. A més, també es varen recollir mesures antropomètriques del nen. L'avaluació era realitzada per un psicòleg experimentat de l'equip investigador. En la **Figura 4** es presenta el disseny de l'estudi gràficament.



*Figura 4. Disseny de l'estudi PreC*

## ESTUDI NUTCIR

### Disseny de l'estudi

Els resultats obtinguts en relació a l'efecte de l'exposició prenatal al fum del tabac en el desenvolupament del nen presentats en aquesta tesi provenen d'un estudi de cohort longitudinal prospectiu inicialment anomenat *NutCir*. Posteriorment es va dividir en el *Reus & Tarragona Birth Cohort* (encara en fase activa de reclutament de

mostra) i l'estudi *DeFensas*, duts a terme en l'Hospital Universitari Sant Joan de Reus i en l'Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona, respectivament. L'objectiu d'aquest estudi era investigar els factors prenatals nutricionals i psicosocials involucrats en la salut materno-filial i específicament, en el desenvolupament neuropsicològic del nen, pel que la mostra era seguida des de la setmana 12 de gestació i fins que el nen tenia 7.5 anys.

Els possibles candidats a participar en l'estudi eren dones majors d'edat embarassades amb un fetus viable confirmat per ecografia. Els criteris d'exclusió eren presentar alguna malaltia crònica que afectés a l'estat nutricional de la mare, tenir un embaràs múltiple, un part prematur o complicacions mèdiques durant l'embaràs o en el postpart. Les participants van ser reclutades durant els anys 2005 - 2009 pels ginecòlegs del Servei de Ginecologia i Obstetrícia d'ambdós hospitals, en la primera visita de l'embaràs. Tots els nens procedents d'aquestes cohorts van ser convidats a participar en la fase de seguiment en complir 7.5 anys, la qual es va iniciar el desembre de l'any 2012. L'estudi van ser aprovat pel Comitè Ètic i d'Investigació d'ambdós Hospitals, així com també totes les participants van ser degudament informades i van firmar voluntàriament el consentiment informat tant en el moment del reclutament, com en la fase de seguiment.

## **Participants**

La mostra total de nens seguits fins als 7.5 anys va ser 272 subjectes (215 procedents de l'estudi *Reus & Tarragona Birth Cohort* i 57 de l'estudi *DeFensas*). La mitja d'edat de les dones embarassades va ser de 32.01 ( $DT = 4.05$ ) i un 49.6% (135)

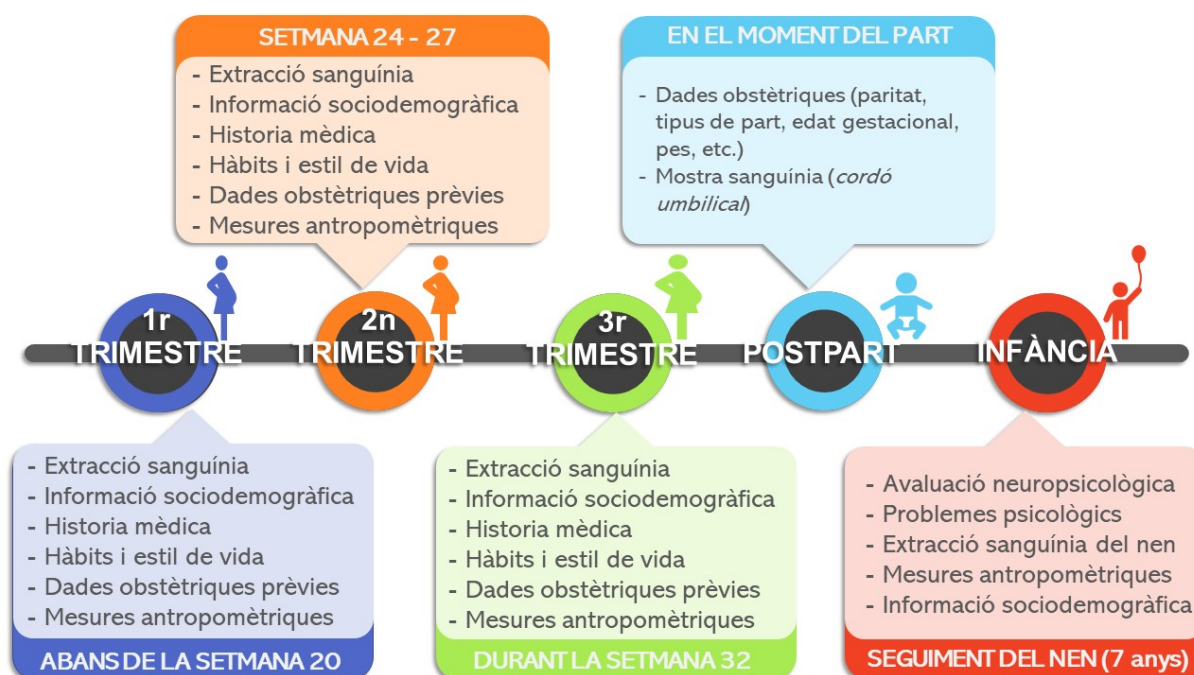
eren primíparas. Pel que fa a les dades obstètriques, la durada mitja de l'embaràs va ser de 39.6 ( $DT = 1.354$ ) setmanes de gestació, la mitja del pes al naixement va ser de 3239.86 ( $DT = 430.09$ ) i un 33.5% (91) dels parts van ser eutòcits. Un 51.8% (141) van dels naixements van ser nenes.

Pel que fa a les dades descriptives dels nens participants en la fase de seguiment, la mitja del QI total dels nens avaluats va ser de 115.73 ( $DT = 12.48$ ) (puntuacions obtingudes en el WISC-IV). En relació a els problemes psicològics, la puntuació mitja va ser de 50.01 ( $DT = 9.92$ ) per a problemes externalitzants, 52.54 ( $DT = 9.30$ ) per internalitzants i 51.00 (9.77) per problemes psicològics totals (puntuacions obtingudes en el CBLC/6-18). El pes i l'alçada mitja de la mostra va ser de 26.76 ( $DT = 5.13$ ) i 126.88 ( $DT = 5.17$ ) respectivament. La mitja de l'IMC va ser de 16.54 ( $DT = 2.44$ ). Un 42.6% (116) dels nens provenien de famílies amb un nivell socioeconòmic mig, 4.8% (13) del baix i 47.1% (128) de l'alt.

## **Procediment**

En el primer control mèdic de l'embaràs s'entrevistava a les participants per tal de recollir informació sobre la història mèdica i obstètrica prèvia, hàbits i estil de vida, ús de medicació i/o suplementació vitamínica, consum de tòxics (tabac, alcohol i altres drogues il·legals), dades sociodemogràfiques (ocupació, nivell d'estudis, ingressos econòmics, etc.) i mesures antropomètriques de la mare. La primera extracció sanguínia era programada per abans de la setmana 20 de gestació, de la qual s'obtenen els nivells de cotinina entre altres mesures bioquímiques. Aquest procediment (tant l'entrevista, com la mostra sanguínia) es repetia en la setmana 20 i 32 de gestació. Les

entrevistes eren realitzades per un membre de l'equip investigador en un despatx de l'hospital en absència del ginecòleg per tal de garantir la veracitat de la informació recollida en l'entrevista (especialment pel que fa a les dades de consum de tòxics i adherència a la suplementació vitamínica). Finalment, en el postpart immediat també es van recollir dades obstètriques, com la paritat, el pes al naixement, l'edat gestacional, el tipus de part i el sexe del nadó. A més a més, també es van recollir mostres de sang del cordó umbilical en el part. En la **Figura 5** es mostra gràficament el disseny de l'estudi.

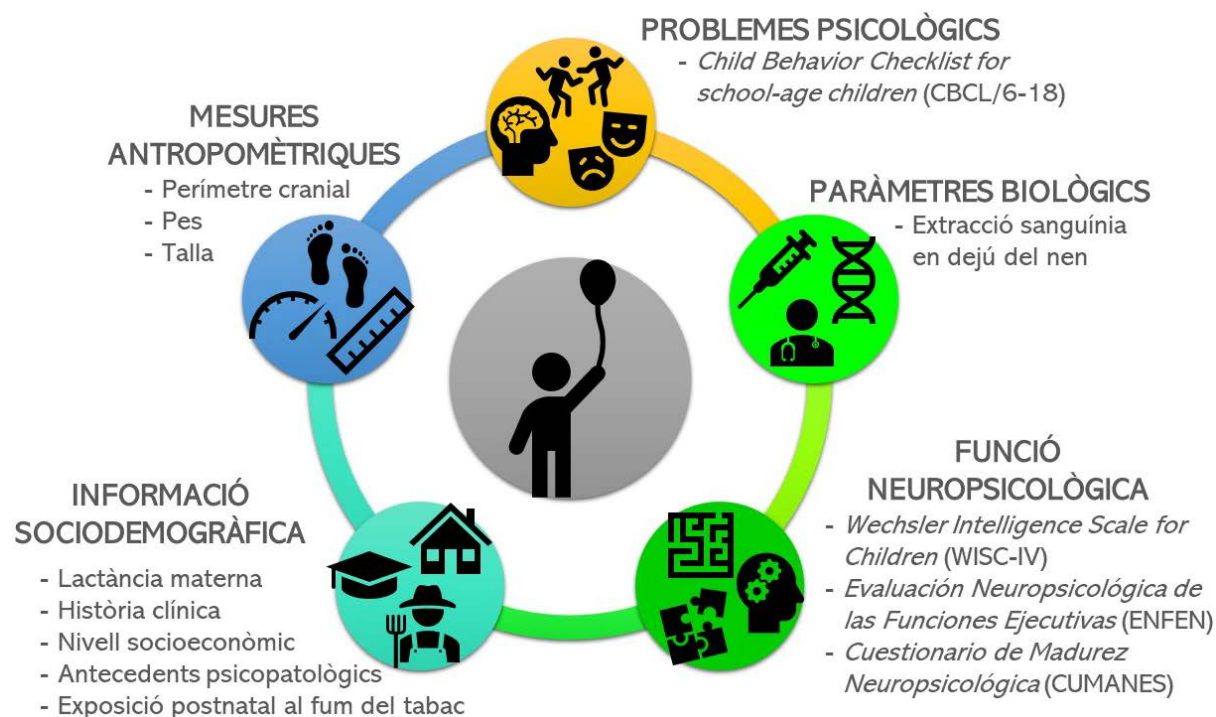


*Figura 5. Disseny de l'estudi NutCir*

En el moment en que els nens participants complien 7.5 anys, eren convidats de nou a participar en la fase de seguiment de l'estudi, la qual consistia en una avaluació exhaustiva de les característiques psicològiques i del desenvolupament neuropsicològic del nen. La fase de seguiment també incloïa la recollida de mesures



antropomètriques i una extracció sanguínia del nen. L'avaluació neuropsicològica del nen es duia a terme en dues sessions separades en les que el nen es quedava sol amb l'avaluador (un psicòleg expert, membre de l'equip investigador). Paral·lelament, els pares eren entrevistats per tal de recollir informació sociodemogràfica de la família i altres variables com per exemple la durada de la lactància materna, els antecedents psicopatològics familiars, la història clínica del nen i l'exposició postnatal al fum del tabac. A més, els pares també completaven un qüestionari sobre problemes emocionals i de conducta del nen, un qüestionari per avaluar la simptomatologia relacionada amb el TEA i un breu qüestionari de salut general que responien sobre ells mateixos. En la *Figura 6* s'observa el detall de l'avaluació realitzada en la fase de seguiment.



*Figura 6. Detall de la fase de seguiment*

## ESTUDI EPINED

### Disseny de l'estudi

Pel que fa als resultats presentats en relació amb el TDAH, aquests van ser obtinguts a partir de l'estudi *EPINED*, el qual és un estudi transversal de doble fase que té com a objectiu determinar la prevalença del TEA, el trastorn de la comunicació social (TCS) i el TDAH en població escolar comunitària de la província de Tarragona. El projecte va ser aprovat pel Departament d'Educació de Catalunya i el Comitè de Recerca i Ètica de l'Hospital Universitari de Sant Joan de Reus. Es van dur a terme reunions informatives amb els Equips d'Assessorament Psicopedagògic (EAP) i els directors de tots els centres educatius participants per poder contactar amb les famílies i accedir als centres educatius per poder realitzar les avaluacions. Es va obtenir el consentiment informat de tots els pares i mares o tutor legal dels nens participants. Els nens seleccionats van acceptar verbalment la seva participació en l'estudi.

### Participants

El projecte inclou una mostra representativa dels escolars assistents al segon curs d'Educació Infantil (3 - 5 anys) i al 5é curs d'Educació Primària (10 - 11 anys) d'un total de 139 centres educatius ordinaris seleccionats de forma representativa en base al cens dels municipis de la província de Tarragona. Tots els nens assistents a les escoles i cursos seleccionats van ser convidats a participar en la primera fase de l'estudi, el qual implica un total de 6.720 escolars (3.382 nens i 3.337 nenes); 3.284 d'Educació Infantil [mitja d'edat = 4.22,  $DT = 0.486$ ; 49.7% nenes (1.632)] i 3.434 d'Educació Primària [mitja d'edat = 10.23,  $DT = 0.509$ ; 49.7% nenes (1.705)]. La població autòctona

participant va ser del 79.3%. Pel que fa a la segona fase, 252 famílies d'Educació Infantil i 394 d'Educació Primària van accedir a participar en la segona fase del projecte. De la mostra total (n = 646), un 7.3% (47) dels escolars van obtenir diagnòstic clínic de TEA i un 26.2% (169) de TDAH (12 d'ells presentaven ambdós diagnòstics comòrbids).

## **Procediment**

La primera fase del projecte té com a objectiu la detecció de possibles problemes relacionats amb el TEA, TCS i TDAH dels nens a través de la informació proporcionada per les famílies (pare/mare o tutors legals) i l'escola (tutor acadèmic). Aquesta primera fase incloïa l'administració dels qüestionaris *Childhood Autism Spectrum test* (CAST) i *EduTEA* (Morales-Hidalgo, Hernández-Martínez, Voltas, & Canals, 2017) per la detecció de TEA i TCS i dels Índexs de Connors per a la detecció del TDAH. A més, tant els pares com els mestres completaven un breu qüestionari sociodemogràfic general.

Els escolars que obtenien puntuacions per sobre del punt de tall en el qüestionari CAST o l'EDUTEA presentaven un cribratge positiu de TEA/TCS i aquells que obtenien puntuacions superiors a T65 en ambdós versions (pares i mestres) dels Índexs de Connors presentaven un cribratge positiu TDAH. Tots els subjectes que van presentar cribratge positiu per qualsevol d'aquests trastorns, juntament amb un grup control van ser seleccionats per participar en la segona fase de l'estudi. El grup control va ser seleccionat de forma aleatòria i aparellada per edat, gènere, lloc de naixement i centre escolar. Tots els participants en la segona fase van ser avaluats individualment per tal de confirmar el diagnòstic de TEA, TCS i TDAH. L'avaluació del nen incloïa

l'administració de les escales d'intel·ligència de Wechsler i de l'*Autism Diagnostic Observation Schedule Second Edition* (ADOS-2; Lord, Rutter, Dilavore, & Risis, 1999). També es van prendre mesures antropomètriques del nen. Els participants d'Educació Primària també van respondre un qüestionari de psicopatologia general. Els pares van ser entrevistats mitjançant dues entrevistes semi-estructurades: l'*Autism Diagnostic Interview Revised* (ADI-R; Lord, Rutter, & Lecouteur, 1994) per al diagnòstic del TEA/TCS i la *Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children and Present and Lifetime version* (K-SADS-PL) per al diagnòstic del TDAH. També es demanava que completessin un qüestionari per avaluar possibles problemes emocionals i de conducta del seu fill i un qüestionari en el que es recollia informació sociodemogràfica familiar, informació mèdica del nen (antecedents psicopatològics i altres diagnòstics), obstètrica i de l'embaràs. En la **Figura 7** es mostra gràficament el disseny de l'estudi.



**Figura 7.** Disseny de l'estudi EPINED

### 3.1 Instruments de mesura

A continuació, procedim a descriure tots els instruments que s'han utilitzat al llarg dels tres estudis per tal de poder obtenir les mesures necessàries en cada cas.

### 3.1.1 Variables relacionades amb el nen

En les variables relacionades amb el nen s'hi inclouen els instruments utilitzats per avaluar la capacitat cognitiva, la funció executiva així com els problemes psicològics del nen.

#### *3.1.1.1 Avaluació de la funció neuropsicològica del nen.*

Per a l'avaluació de la capacitat cognitiva del nen, en tots tres estudis es van utilitzar les escales d'intel·ligència de Wechsler. En cada cas, es va utilitzar la última versió espanyola publicada, adequades per a l'edat de la mostra.

En l'estudi *PreC* es va utilitzar la primera versió del l'escala d'intel·ligència, el *Wechsler Preschool Scale of Intelligence* (WPPSI) (Wechsler, 1996). El WPPSI pot ser administrada en infants de 4 a 6.5 anys d'edat i proporciona un *índex verbal* i un *índex manipulatiu* (formats per les puntuacions obtingudes 5 proves) i un *índex de capacitat general* o *QI total*.

Tant en l'estudi *NutCir*, com en l'estudi *EPINED* es va administrar el *Wechsler Intelligence Scale for Children fourth edition* (WISC-IV) (Wechsler, 2005). El WISC-IV és un instrument àmpliament utilitzat, tant en l'àmbit clínic com en la recerca, per explorar les capacitats cognitives dels nens de 6 a 16 anys. Consta de 10 proves que s'organitzen en quatre escales (*comprensió verbal, raonament perceptiu i velocitat de processament*), els quals s'agrupen per donar el *QI Total*. L'escala de *comprensió verbal* aporta informació sobre la capacitat verbal del nen, el qual inclou raonament

verbal i coneixements adquirits. Escales de *raonament perceptiu*, avalua principalment el raonament perceptiu, l'organització espacial, així com la integració de la informació visual i motora, el qual inclou la comprensió de conceptes abstractes, generalitzacions i relacions lògiques. L'escala de *memòria de treball* implica capacitats com l'atenció, la concentració, la capacitat d'operar per generar resultats. Per últim, l'escala de *velocitat de processament* implica la capacitat d'analitzar, classificar o discriminar informació visual simple d'una manera ràpida i eficient. Finalment, en l'estudi *EPINED* també es va administrar, el *Wechsler Preschool and Primary Scales of Intelligence fourth edition* (WPPSI-IV) (Wechsler, 2014), el qual pot ser administrat en nens d'entre 2.5 i 7 anys. Aquest instrument proporciona el *QI total* i 5 escales primàries: *comprensió verbal*, *raonament fluid*, *raonament visoespacial*, *memòria de treball* i *velocitat de processament*.

Per completar l'avaluació neuropsicològica, en l'estudi *NutCir* també es va administrar la bateria *Evaluación Neuropsicológica de las Funciones Ejecutivas* (ENFEN) (Portellano, Martínez-Arias, & Zumárraga, 2009) i el "*Cuestionario de Madurez Neuropsicológica*" (CUMANES) (Portellano, Mateos, & Matrinez, 2012).

L'ENFEN és una bateria neuropsicològica utilitzada per a l'avaluació de diferents aspectes relacionats amb les funcions executives de nens d'entre 6 i 12 anys la qual consta de 6 proves: *fluïdesa verbal* (consta de dues proves i avalua el llenguatge expressiu, el nivell de vocabulari, la memòria de treball i la intel·ligència cristal·litzada del nen), *planificació* (avalua la capacitat del nen per establir una seqüència de passos a fer per tal d'aconseguir l'objectiu proposat, pel qual es

requereix flexibilitat mental, orientació espacial, coordinació viso-motriu, memòria i capacitat de seqüenciació), *senders* (consta de dues proves i avalua la percepció espacial, la coordinació viso-motora, la velocitat perceptiva, el raonament lògic, la planificació, flexibilitat mental i l'atenció) i *interferència* (avalua l'atenció, la capacitat d'inhibició i la flexibilitat mental).

Per últim, el CUMANES és una bateria dissenyada amb l'objectiu d'avaluar el nivell de maduresa neuropsicològica, especialment en les funcions mentals superiors més influents en els processos d'aprenentatge dels nens en edats compreses entre 7 i 11 anys. Consta de 12 escales, les quals s'agrupen en 6 àrees (*llenguatge, memòria, visopercepció, funció executiva, lateralitat i ritme*). En aquest cas, només es varen administrar les dues proves que avaluen la capacitat de memòria (*memòria verbal i memòria visual*).

### 3.1.1.2 *Avaluació dels problemes psicològics del nen.*

Per tal de valorar els problemes emocionals i les possibles conductes problemàtiques del nen es van administrar les escales corresponents al sistema ASEBA: el *Child Behavior Checklist for ages 4-18* (CBCL/4-18) (Achenbach, 1991), el *Child Behavior Checklist for school-age children* (CBCL/6-18) (Achenbach & Rescorla, 2001) i el *Youth Self-Report for ages 11-18* (YSR/11-18) (Achenbach, 1991).

En el cas de l'estudi *PreC*, es va utilitzar el CBCL/4-18, el qual estava dissenyat per ser administrat a pares de nens i adolescents d'entre 4 i 18 anys. Aquesta versió del



qüestionari s'obtenen nou escales de síndrome (*retraïment, ansietat/depressió, queixa somàtica, problemes socials, problemes de pensament, problemes d'atenció, comportament delinqüent, conducta agressiva i problemes sexuals*), les quals s'agrupen per donar la puntuació de la *dimensió internalitzant* (composta per *retraïment, ansietat/depressió i queixa somàtica*) i *externalitzant* (*comportament delinqüent i conducta agressiva*), així com també s'obté una puntuació de *problemes totals*. En aquest estudi, s'ha utilitzat la versió de 1991, que engloba les edats de 4 a 18 anys. En aquest estudi es va utilitzar una versió del qüestionari traduït al català com a versió experimental, la consistència interna de la qual vas ser d'entre  $\alpha = .60$  i  $.87$  en funció de l'escala.

Tant en l'estudi *NutCir* com en *l'EPINED* es va administrar el CBCL/6-18, que consta de 113 ítems i pot ser respost per pares o cuidadors de nens d'edats compreses entre 6 i 18 anys. El CBCL/6-18 proporciona 8 escales: *ansietat-depressió, retraïment, queixa somàtica, problemes socials, problemes de pensament, problemes d'atenció, trencament de normes i conductes agressives* i sis escales basades amb la classificació DSM: *problemes afectius, ansietat, problemes somàtics, TDAH, conducta oposicional-desafiant i problemes de conducta*. A més d'aquestes escales, també proporciona tres escales dimensionals: *problemes interioritzats, problemes exterioritzats i una escala de problemes totals*. Per últim, la última versió d'aquest qüestionari també aporta tres escales addicionals: *temps cognitiu lent, estrès post-traumàtic i conductes obsessives-compulsives*. El CBCL/6-18 proporciona les puntuacions de cada escala en puntuació T i considera que puntuacions compreses entre 65 - 70, es troben dins del rang subclínic i majors de 70, clínicament significatives. En aquest estudi es va utilitzar la versió espanyola del

CBCL/6-18, la qual presenta una consistència interna entre  $\alpha = .71 - .87$  en les diferents escales (Sardinero, Massa, & Muñiz, 1997).

Per últim, en l'estudi *EPINED* també es va administrar el YSR/11-18 a la mostra de nens d'Educació Primària. El YSR/11-18 és un instrument auto-informat, dissenyat per avaluar els problemes psicològics en adolescents d'entre 11 i 18 anys. Proporciona les mateixes escales que el CBCL/6-18 (excepte el temps cognitiu lent). En aquests estudi, es va administrar la versió espanyola, la qual va mostrar una fiabilitat d'entre  $\alpha = .27$  i  $\alpha = .83$  (Abad, Forns, Amador, & Martorell, 2000).

### 3.1.1.3 Avaluació dels problemes d'atenció i hiperactivitat del nen.

Per tal de poder avaluar a simptomatologia relacionada amb el TDAH dels nens, en l'estudi *PreC* també es va administrar el *Inattention-Overactivity With Aggression Conners Teacher's Rating Scale* (IOWA) (Loney & Milich, 1982). El IOWA és un instrument adreçat a mestres, dissenyat per avaluar els símptomes d'hiperactivitat i agressivitat en nens. Consta de 10 ítems (5 ítems d'hiperactivitat i 5 ítems d'agressivitat) amb quatre opcions de resposta. El punt de tall en població comunitària és de 11 per a l'escala d'hiperactivitat i de 7 per a l'escala d'agressivitat. En aquest estudi, es va utilitzar una versió catalana adaptada a aquest estudi, que tenia una consistència interna adequada ( $\alpha = .80 - .84$ ).

En l'estudi *EPINED*, es van utilitzar la versió per pares i mestres del *Conners Early Childhood Global Index* (Conners EC GI) (Conners & Goldstein, 2009) i del *Conners 3*

*ADHD Index* (Conners 3 AI) (Conners, 2008) per a la detecció del TDAH. Ambdós instruments són escales breus de 10 ítems amb 4 opcions de resposta, dissenyats per avaluar la presència de simptomatologia de TDAH en l'últim mes en nens, basant-se en els criteris diagnòstics del DSM 5. El Conners EC GI pot ser respost per pares i mestres de nens d'entre 2 i 6 anys i diferencia la simptomatologia TDAH en dues escales: *inquietud-impulsivitat* i *reactivitat emocional*. La fiabilitat de la versió espanyola del Conners EC GI és de  $\alpha = .92$  per la versió de pares i  $\alpha = .97$  per la versió mestres (Morales-Hidalgo, Hernández-Martínez, Vera, Voltas, & Canals, 2017). El Conners 3 AI és un qüestionari adreçat a pares i mestres de nens amb edats compreses entre 6 i 18 anys. Pel que fa a la fiabilitat de la versió espanyola, aquesta va ser de  $\alpha = .96$  i  $\alpha = .98$  (pares i mestres respectivament) (Morales-Hidalgo, Hernández-Martínez, Vera, et al., 2017). Ambdós qüestionaris provenen de les versions originals del *Conners and Teacher Rating Scales*. Ambdós instruments retornen les puntuacions en escala T (puntuacions entre 65 - 69 es consideren "puntuacions elevades" i a partir de 70, "puntuacions molt elevades").

Per tal de poder recollir informació més detallada sobre la simptomatologia del TDAH, els pares dels nens participants en l'estudi *EPINED* també responien l'entrevista *Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children and Present and Lifetime version* (K-SADS-PL) (Kaufman et al., 1997). La K-SADS-PL és entrevista clínica semi-estructurada àmpliament utilitzada en l'avaluació de la psicopatologia en nens i d'adolescents. L'entrevista permet recollir informació sobre episodis actuals (dins dels 6 últims mesos) i passats en base als criteris diagnòstics del DSM. A més, la versió espanyola va demostrar ser un instrument vàlid

per a l'avaluació de la psicopatologia infantil, ja que els coeficients Kappa es situaven entre bo i excel·lent ( $\kappa = 0.76 - 1$ ;  $\kappa = 0.91$  per l'escala de TDAH) (Ulloa et al., 2006).

#### *3.1.1.4 Avaluació dels trets autistes del nen.*

Tant en l'estudi *NutCir*, com en l'estudi *EPINED* es va administrar el *Childhood Autism Spectrum Test* (CAST) (Scott, Baron-Cohen, Bolton, & Brayne, 2002). El CAST és un qüestionari de 37 ítems de resposta dicotòmica (31 ítems + 6 ítems de control sobre desenvolupament general que no computen en la puntuació total) administrat a pares o cuidadors per tal d'avaluar els problemes de relacions socials i comunicació relacionats amb el TEA en nens d'edats compreses entre 4 i 11 anys. En la versió original del qüestionari, la puntuació total oscil·la entre 0 i 31 i el punt de tall establert pels autors és de 15, amb una sensibilitat del 100% i una especificitat del 99% (Williams et al., 2005). Recentment, s'ha publicat la validació del CAST en una mostra escolar espanyola, el qual presenta una elevada sensibilitat i especificitat (83,9% i 92,5% respectivament), per a la versió completa (31 ítems) amb el punt de tall 15 i una versió reduïda (28 ítems) que amb un punt de tall de 13, presenta una sensibilitat del 85.7%, una especificitat del 91.16% (Morales-Hidalgo, Roigé-Castellví, Vigil-Colet, & Canals, 2017).

#### 3.1.2 Variables relacionades amb la mare i el pare

### 3.1.2.1 Ansietat durant l'embaràs

En l'estudi *PreC* es va avaluar l'ansietat de la mare al llarg de l'embaràs i en el postpart immediat a través de l'*State-Trait Anxiety Inventory* (STAI) (Spielberger, Edwards, Montuori, & Lushene, 1973). L'STAI és un qüestionari de 40 ítems amb 4 opcions de resposta d'autoavaluació de l'ansietat que consta de dues escales: *ansietat estat*, caracteritzada per una ansietat situacional i transitòria, i *ansietat tret*, la qual avalua l'ansietat com un tret estable en l'individu. En aquest estudi es va administrar la versió adaptada a l'espanyol, la qual va mostrar una bona consistència interna, tant per l'escala d'ansietat estat ( $\alpha = .92$ ), com ansietat tret ( $\alpha = .85$ ). Les puntuacions en ambdues escales poden oscil·lar entre 0 (puntuació mínima d'ansietat) i 60 (puntuació màxima d'ansietat) (Spielberger, Gorsuch, Lushene, 1988).

### 3.1.2.2 Salut mental dels pares

Per tal d'avaluar la salut mental dels pares, en l'estudi *NutCir* es va administrar el *General Health Questionnaire* (GHQ-28) (Goldberg & Hillier, 1979). El GHQ-28 és un qüestionari molt breu de 28 ítems amb quatre opcions de resposta (agrupats en 4 escales), amb el qual es pretén determinar com s'han sentit en les últimes setmanes en relació a: *síntomes psicossomàtics, ansietat, disfunció social en l'activitat diària i depressió*. Per aquest estudi es va utilitzar la versió adaptada a l'espanyol, la qual presenta una bona capacitat discriminativa (identificava correctament un 85% dels casos), amb una sensibilitat del 76-79% i una especificitat del 90-92% (considerant el punt de tall de 6/7) (Lobo, Pérez-Echeverría, & Artal, 1986).

### *3.1.2.3 Avaluació del fenotip parental de TDAH*

En l'estudi *EPINED*, es va administrar el qüestionari *World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale* (ASRS) (Kessler et al., 2007, 2005) per tal d'avaluar els símptomes de TDAH dels pares i mares. El ASRS és un qüestionari auto-informat dissenyat per avaluar la presència actual de símptomes TDAH segons els criteris diagnòstics del DSM-IV-TR en adults. Consta de 18 ítems amb un format de resposta tipus Likert amb 5 opcions de resposta, dels quals 9 avaluen els problemes d'atenció i els altres 9, avaluen els símptomes relacionats amb la hiperactivitat-impulsivitat.

### *3.1.3 Variables sociodemogràfiques i psicosocials familiars*

En tots tres estudis es varen utilitzar qüestionaris sociodemogràfics dissenyats *ad hoc*, en el qual es recollia informació general sobre diferents aspectes del nen i la família com el nivell socioeconòmic familiar, el qual es va estimar segons l'Índex de Hollingshead (2011), considerant el nivell d'estudis i la ocupació d'ambdós progenitors, la ètnia, història psicopatològica familiar, exposició postnatal al fum del tabac i la història mèdica rellevant del nen (malaltia crònica i medicació), entre altres.



# *RESULTATS*

---





## 4. RESULTATS

### Moderately Elevated Preconception Fasting Plasma Total Homocysteine Is a Risk Factor for Psychological Problems in Childhood

Joana Roigé, Michelle Murphy, Joan Fernández-Ballart, Josefa Canals

Revista: **Public Health Nutrition** (Factor d'impacte: 2.485)

Estat: **ACCEPTAT**

Data d'acceptació: **12 de novembre del 2018**

#### Resum:

L'Hcy és un amino-àcid involucrat en el metabolisme hidrocarbonat, el qual és un procés metabòlic essencial per la síntesis i reparació de l'ADN, així com per la regulació epigenètica de l'organisme. Els nivells elevats d'Hcy poden ser utilitzats com a indicadors d'una desregulació d'aquest procés metabòlic. Concentracions elevades d'Hcy durant l'embaràs s'han relacionat amb problemes en l'embaràs, complicacions obstètriques, així com problemes emocionals i alteracions en el neurodesenvolupament durant la infància.

L'objectiu del present estudi és investigar prospectivament la relació entre l'Hcy preconcepcional materna (mesurada entre 2 i 10 setmanes abans de la concepció) i els problemes psicològics dels fills als 6 anys d'edat en una mostra de nens sans.

Els resultats mostren com els nivells elevats d'Hcy en la preconcepció ( $\geq 9.04 \mu\text{mol/l}$ ) es relacionen amb els *problemes interioritzats* del nen, concretament, amb *retraïment*, *problemes socials* i *ansietat-depressió* (reportat pels pares). A més, els resultats també van mostrar com els nivells preconceptionals d'Hcy prediuen la *conducta agressiva* del nen (segons la informació aportada pels mestres).

En conclusió, aquest estudi aporta evidència sobre la relació entre els nivells d'Hcy preconcepcional i els problemes psicològics en la infància.



# Moderately elevated preconception fasting plasma total homocysteine is a risk factor for psychological problems in childhood

Joana Roigé-Castellví<sup>1,2</sup>, Michelle Murphy<sup>3,4</sup>, Joan Fernández-Ballart<sup>3,4</sup> and Josefa Canals<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychology, Universitat Rovira i Virgili, Carretera de Valls s/n, 43007 Tarragona, Spain: <sup>2</sup>Research Center for Behavioral Assessment (CRAMC), Universitat Rovira i Virgili, Tarragona, Spain: <sup>3</sup>Department of Basic Medical Sciences, Universitat Rovira i Virgili and IISPV, Reus, Spain: <sup>4</sup>Biomedical Research Networking Center for the Pathophysiology of Obesity, Carlos III Institute of Health, Madrid, Spain

Submitted 12 February 2018: Final revision received 16 August 2018: Accepted 12 November 2018

## Abstract

**Objective:** We investigated the effect of maternal preconception fasting plasma total homocysteine (tHcy) on psychological problems in children aged 6 years from normal pregnancies.

**Design:** A longitudinal study was carried out from preconception, throughout each trimester of pregnancy, until 6 years of age in the offspring. Fasting blood samples at 2–10 weeks preconception and non-fasting samples at birth were collected. Parents completed the Child Behaviour Checklist (CBCL) and teachers the Inattention-Overactivity with Aggression (IOWA) scale for the 6-year-old children. **Setting:** Elevated tHcy during pregnancy has been associated with several adverse outcomes and with neurodevelopmental impairment in the offspring.

**Participants:** The initial sample consisted of 139 healthy non-pregnant women who were planning on becoming pregnant. Eighty-one mother–child dyads were followed from preconception until 6 years of age.

**Results:** After adjusting for covariables, multiple linear regression models showed that higher preconception tHcy was associated with higher scores in internalizing dimension ( $\beta=0.289$ ;  $P=0.028$ ), specifically in withdrawn behaviour ( $\beta=0.349$ ;  $P=0.009$ ), anxiety/depression ( $\beta=0.303$ ;  $P=0.019$ ) and social problems ( $\beta=0.372$ ;  $P=0.009$ ). Aggressive behaviour in the school setting was higher in children whose mothers had higher preconception tHcy ( $\beta=0.351$ ;  $P=0.014$ ).

**Conclusions:** Moderately elevated preconception tHcy may increase the risk of psychological problems in offspring during childhood. These findings add to the evidence that maternal nutritional status, even before being pregnant, can affect later offspring health and may be important to consider when developing future public health policy.

**Keywords**  
Homocysteine  
Preconception  
Behaviour problems

The one-carbon metabolic network plays a crucial role in cellular metabolism and proliferation and affects reproductive and pregnancy outcomes, as well as the future health of the offspring<sup>(1)</sup>. The metabolic network is essential for DNA synthesis and repair, as well as for providing methyl groups for epigenetic regulatory processes. Fasting plasma total homocysteine (tHcy) is a useful biomarker of the network. Homocysteine (Hcy) is an intermediate in the network, and folate, vitamins B<sub>12</sub> and B<sub>6</sub>, as well as other micronutrients, participate in its metabolism<sup>(2)</sup>. Plasma tHcy acts as a global indicator of status in folate and vitamin B<sub>12</sub><sup>(3)</sup>.

Accumulation of Hcy in nerve cells acts as a potentially toxic substance for the nervous system because it promotes excitotoxicity and damages neuronal DNA, which may lead to neuroanatomical disturbances<sup>(4)</sup>, cognitive impairment and several neurodegenerative disorders in the elderly<sup>(5–7)</sup>. Elevated pregnancy tHcy is a strong and independent risk factor for adverse outcomes in the offspring such as neural tube defects<sup>(8)</sup>, low birth weight<sup>(9,10)</sup> and congenital heart defects<sup>(11)</sup>. Supplementing mothers with 400 µg folic acid daily is widely recommended from preconception throughout the first trimester to prevent adverse effects of folate deficiency on

\*Corresponding author: Email josefa.canals@urv.cat

fetal development<sup>(12,13)</sup>. Folic acid supplementation is one of the factors that contributes to lowering of tHcy during pregnancy<sup>(14,15)</sup>.

In terms of neurodevelopment, Murphy *et al.*<sup>(16)</sup> reported that moderately elevated preconception tHcy (>9.0 µmol/l) was associated with greater probabilities of lower psychomotor ability (Bayley Scale of Infant Development) in 4-month-old infants and worse cognitive performance in 6-year-old children (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence). Additionally, Ars *et al.*<sup>(17)</sup> reported that elevated maternal tHcy (>9.1 µmol/l) in early pregnancy (mean gestational age 13.5 weeks) was associated with worse performance in language and visuo-spatial cognitive domains in children between 6 and 8 years of age. Likewise, pregnancy status of other micronutrients involved in one-carbon metabolism (B vitamins principally) has been associated with improved child cognitive performance as well as behavioural outcomes in school-aged children<sup>(18)</sup>.

Regarding behavioural problems, maternal tHcy is also related to long-term emotional disturbances and peer problems in children<sup>(19)</sup>. It has been suggested that periconception folic acid supplement use may protect against behavioural problems<sup>(20)</sup> and neurodevelopmental disorders such as autism spectrum disorders (ASD) in offspring<sup>(21–23)</sup>. Despite this evidence, some studies did not corroborate the adverse effects of high tHcy from 4 weeks prior and through to 8 weeks after the last menstrual period (by three 4-week periods) or low folate status on behavioural problems in the offspring<sup>(24)</sup>. In fact, recent studies even reported that high maternal intake of folic acid ( $\geq 1000$  µg/d) during pregnancy (10–13 and 28–32 gestational weeks) could have a damaging effect on neurodevelopment in the offspring at 4–5 years of age<sup>(25,26)</sup>. Furthermore, in an ongoing prospective birth cohort study on early-life determinants of autism (the Boston Birth Cohort co-led by the Center on the Early Life Origins of Diseases), pregnancy tHcy did not predict the offspring's ASD risk, but this risk was highest in children whose mothers had very high blood folate level (>59 nmol/l) and vitamin B<sub>12</sub> (>600 pmol/l) right after giving birth. Mandatory fortification of flour in the USA with folic acid has been in place since 1998 and numerous countries have since implemented the same policy. The debate regarding the benefit of prenatal folic acid supplementation to child health is growing in this context. Other authors<sup>(27)</sup> report that excessive intake from supplementation combined with fortification may have detrimental effects on child health. In European countries, there is no mandatory fortification and although voluntary fortification is present in many countries, folate status of the general population is generally relatively low compared with those where mandatory fortification is in place<sup>(28)</sup>. Additionally, variation in the genes regulating nutrient status may indirectly affect maternal-to-infant nutrient transfer<sup>(27)</sup>.

To the best of our knowledge, no previous study has investigated whether preconception tHcy affects psychological problems in the children. We hypothesized that moderately elevated preconception tHcy is associated

with behavioural and emotional problems in the offspring in mid-childhood. The aim of the present study was to investigate the effect of maternal tHcy measured 2–10 weeks before conception on psychological problems in children aged 6 years from uncomplicated pregnancies.

## Materials and methods

### Study population

The longitudinal preconception study was carried out from before conception (2–10 weeks before pregnancy), throughout each trimester of pregnancy, until 6 years of age in the offspring. The study design<sup>(14)</sup> and data from the children at 6 years have been reported previously<sup>(29)</sup>.

Participants in the preconception phase of the study were healthy non-pregnant women aged 18–35 years who were planning on becoming pregnant. Recruitment was carried out by the Unit of Preventive Medicine and Public Health, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universitat Rovira i Virgili in collaboration with the Unit of Obstetrics and Gynaecology, Sant Joan University Hospital Reus. The psychological assessment was performed by the Department of Psychology.

The study was approved by St. Joan Hospital's (Reus) Ethics Committee and signed informed consent was obtained from all participating volunteers.

Briefly, during the preconception phase 139 women volunteered to participate in the study. After application of the exclusion criteria such as the presence of chronic illness affecting nutritional status, infertility, failure to conceive or miscarriage after entering the study, ninety-two women went on to complete successful pregnancies with complete mother–newborn dyad information available. Of these, eighty-one agreed to participate in the follow-up phase in the mothers and children aged 6 years. The study design is shown in Fig. 1.

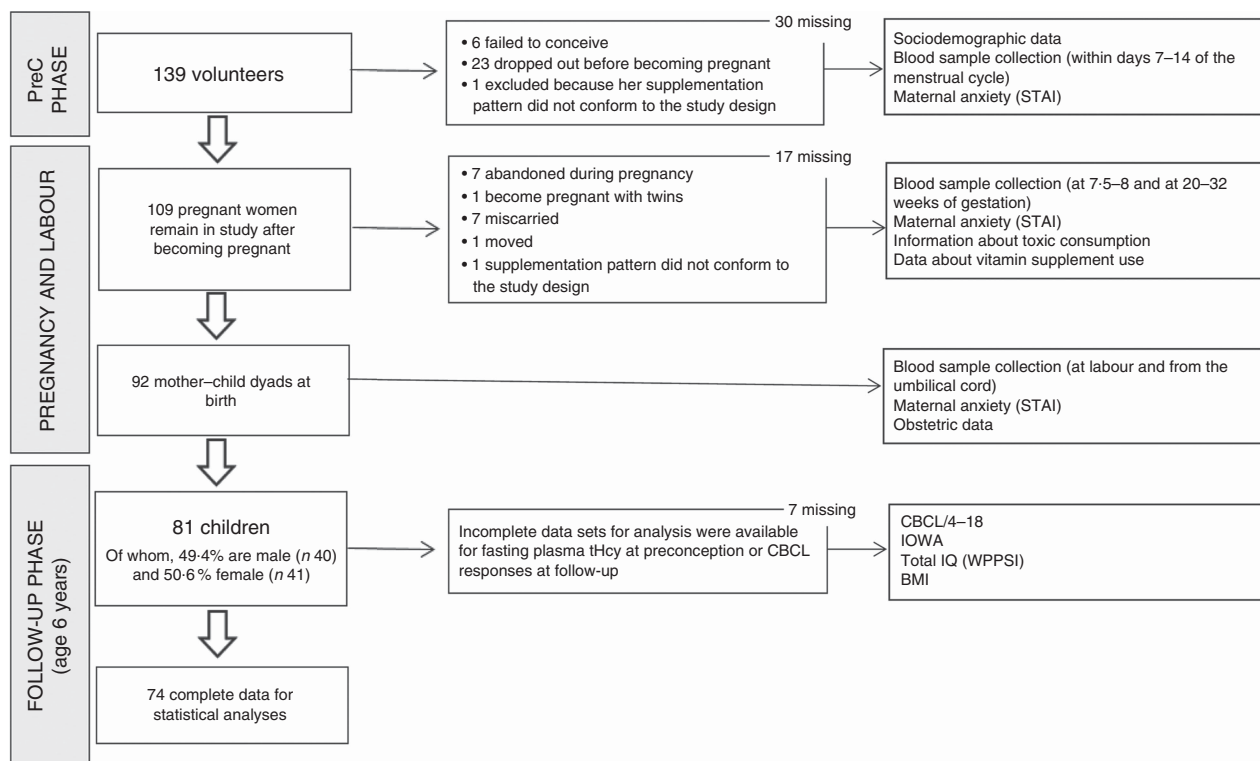
At the time of the study, recommendation of periconception folic acid supplement use was not protocol in Spain. Coinciding with Fe supplementation in mid-late pregnancy, some women took multivitamin supplements.

### Blood sample collection and analyses of total homocysteine

Fasting blood samples from the antecubital vein were collected into EDTA-K<sub>3</sub> vacutainers between days 7 and 14 of the menstrual cycle. If participants did not become pregnant within three menstrual periods after the first preconception blood sample, another sample was taken until becoming pregnant. Similarly, blood samples were taken at 7.5–8 gestational weeks (between 53 and 59 d after the first day of their last menstrual period), 20 and 32 gestational weeks and on admission to hospital with confirmed labour.

Blood samples were kept refrigerated and plasma was separated by centrifugation strictly within less than 2 h

Preconceptional Hcy on psychological problems



**Fig. 1** Flowchart showing the number of participants throughout the study (PreC, preconception; STAI; State-Trait Anxiety Inventory; tHcy, total homocysteine; CBCL/4-18, Child Behaviour Checklist; IOWA, Inattention-Overactivity with Aggression; IQ, intelligence quotient; WPPSI, Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence)

of collection. Plasma from the pregnancy phase was stored at  $-20^{\circ}\text{C}$  and from the follow-up phase at  $-70^{\circ}\text{C}$  before tHcy determination using the IMx homocysteine immunoassay (Abbott Laboratories Diagnostics Division, Abbott Park, IL, USA). A more detailed description of sample collection and analysis has been reported previously<sup>(14)</sup>.

**Assessment of psychological problems**

The Child Behaviour Checklist (CBCL/4-18)<sup>(30)</sup> is an extensively used report form to identify emotional and behaviour problems in children. It is a questionnaire consisting of 118 items, completed by parents, regarding their children's psychological problems. This instrument has nine syndrome scales (withdrawn, anxious/depressed, somatic complaints, social problems, thought problems, attention problems, delinquent behaviour, aggressive behaviour and sex problems); two dimension scales (internalizing dimension, consisting of withdrawn, somatic complaints and anxious/depressed syndromes; and externalizing dimension, consisting of delinquent behaviour and aggressive behaviour); and the total psychological problems scale. In the present study, we applied a Catalan version of this test (Cronbach's  $\alpha$  coefficient ranged from 0.60 to 0.87), using the T-score for multicultural data.

To evaluate child behaviour based on teacher responses, we used the Inattention-Overactivity with Aggression

(IOWA) Conners' Teachers' rating scale<sup>(31)</sup>. IOWA is a behavioural rating scale with ten items (which range from 'not all' until 'very much') divided into two scales: aggressive behaviour and hyperactivity. We used a Catalan version adapted for the present study, which had an adequate internal consistency (Cronbach's  $\alpha$  ranged from 0.84 to 0.80).

**Covariates**

Maternal anxiety was assessed at preconception, at each trimester of pregnancy, and at 3 d and 1 month postpartum using the State-Trait Anxiety Inventory (STAI)<sup>(32)</sup>. For the analyses of the current study, we used the trait anxiety mean score from all assessments.

Smoking habits were recorded in periodic interviews carried out from preconception throughout pregnancy.

Data regarding medication and/or vitamin supplement use as well as sociodemographic parameters including parental education were also recorded in these interviews. None of the women took supplements before mid-pregnancy.

The total intelligence quotient (IQ) of the children at 6 years was assessed by the Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI)<sup>(33)</sup>. WPPSI is an individually administered IQ test and consists of ten sub-tests which form the verbal and manipulative index, the sum of which gives the total IQ.

We also included birth weight and child BMI at 6 years in the models exploring the relationship between

preconception tHcy and psychological outcomes in the children.

### Statistical analyses

To explore the relationship between preconception tHcy and psychological problems of offspring in childhood, we stratified preconception tHcy into tertiles. The highest tertile was designated as the moderately elevated group while the middle and lowest tertiles were designated as normal. Student's unpaired *t* tests and  $\chi^2$  analyses were used to compare the sociodemographic and child characteristics for each subscale of the CBCL/4-18 and IOWA tests between the tHcy groups.

To investigate the effect of maternal preconception tHcy on psychological problems, unadjusted linear regressions were performed for each subscale. Then, we performed the same multiple linear regressions including covariates (by the enter method) in separate models. The covariates included were birth weight, parental education (combined both maternal and parental), smoking during pregnancy, maternal trait anxiety during pregnancy (the mean score at different times of pregnancy), maternal tHcy at labour, and BMI and total IQ of children at age 6 years. Child sex and maternal multivitamin supplement use during the second and third trimesters were also tested in the models, but they were not significantly associated with any of the dependent variables and so were not included in the models in order to maintain an acceptable proportion of covariates per case.

All statistical analyses were performed with the statistical software package IBM SPSS Statistics version 23.

### Results

Descriptive preconception and childhood data are reported in Table 1. At preconception, mean maternal age was 29.6 years and mean tHcy was 8.53  $\mu\text{mol/l}$ . Thirty per cent of the women were smokers during pregnancy. Regarding the children, forty were boys and forty-one were girls and mean birth weight was 3247.90 g (ranging from 1950 g to 4690g). At age 6 years, mean BMI was 17.30  $\text{kg/m}^2$  (ranging from 13.55 to 24.94  $\text{kg/m}^2$ ). The mean total IQ (WPPSI) was normal-high (116.33; ranging from 83 to 144). Moderately elevated and normal preconception tHcy groups were created based on tHcy in the highest tertile ( $\geq 9.04 \mu\text{mol/l}$ ; *n* 24) or below this (*n* 52), respectively. Differences in maternal and child characteristics between tHcy groups are shown in Table 1. We found a significantly higher frequency of both multiparous women and males in the normal tHcy group compared with the moderately elevated tHcy group.

CBCL/4-18 and IOWA scores according to maternal preconception tHcy category are reported in Table 2. The mean scores for CBCL/4-18 total, internalizing and

externalizing problems were within the normal range (54.33, 54.21 and 54.45, respectively). Several mean scores were higher in children born to mothers with moderately elevated preconception tHcy compared with those born to mothers with normal preconception tHcy, although these differences were not significantly different between the groups.

Table 3 shows the significant multiple linear regression models of the effect of preconception tHcy on behaviour and emotional problems of children at 6 years of age. In unadjusted models, children of mothers with moderately elevated preconception tHcy had significantly higher scores on CBCL/4-18 subscales for withdrawn (corrected  $R^2 = 11.6$ ;  $P = 0.002$ ), social problems (corrected  $R^2 = 6.6$ ;  $P = 0.016$ ) and aggressive behaviour (corrected  $R^2 = 4.7$ ;  $P = 0.037$ ).

In adjusted models, more subscales were observed to be significantly associated with preconception tHcy. These models showed that preconception tHcy was positively associated with withdrawn behaviour ( $\beta = 0.349$ ,  $P = 0.009$ ), anxiety/depression ( $\beta = 0.303$ ,  $P = 0.019$ ), social problems ( $\beta = 0.372$ ,  $P = 0.009$ ) and internalizing dimension ( $\beta = 0.289$ ,  $P = 0.028$ ) in CBCL/4-18, always jointly with maternal anxiety. In IOWA subscales, we found that aggressive behaviour was significantly higher in children from mothers who had moderately elevated preconception tHcy ( $\beta = 0.351$ ,  $P = 0.014$ ; see Table 3).

### Discussion

The aim of the present study was to investigate the association between maternal preconception tHcy and psychological problems in offspring in a long-term prospective study. To test our hypothesis, we first performed comparisons between groups based on tertile of maternal preconception tHcy. So, the moderately elevated tHcy category was composed of the highest tertile ( $\geq 9.04 \mu\text{mol/l}$ ) and compared with the normal group (middle and lowest tertiles). This cut-off for the highest tertile tHcy is similar to that reported for women aged 18–35 years, non-users of vitamin B supplements ( $\geq 9.55 \mu\text{mol/l}$ ), from the same geographical area<sup>(34)</sup>. Murphy *et al.* previously reported in this same cohort of mothers and children that plasma folate tended to be lower in mothers with moderately elevated tHcy compared with those with normal tHcy at various time points as well as in the child. No differences in plasma cobalamin were observed between the two groups<sup>(16)</sup>. On the other hand, mandatory folic acid fortification is absent in Spain and the plasma folate concentrations reported in Murphy *et al.*'s study<sup>(16)</sup> show that the cohort was relatively free of exposure to high folic acid intake due to supplement use and/or mandatory folic acid fortification.

Regarding comparison between tHcy groups, the analyses did not show any significant results, only a tendency for higher score in withdrawn behaviour was observed in



**Table 1** Mother and child characteristics from the preconception to follow-up stage and differences between maternal preconception total homocysteine groups (PreConception Study, pregnancy phase 1992–1996; child follow-up stage 1998–2002. Reus, Spain)

	Total sample		Normal tHcy (<9.04 µmol/l)		Moderately elevated tHcy (≥9.04 µmol/l)		t/χ <sup>2</sup>	P
	Mean	95 % CI	Mean or %	SD or n	Mean or %	SD or n		
<b>PreC/pregnancy</b>								
Maternal age at PreC (years)	29.60	29.0, 30.2	29.87	2.86	28.92	2.55	1.388§	0.169
tHcy at labour (µmol/l)	2.89	7.54, 8.91	7.57	2.52	9.66	3.21	-2.913§	0.005
PreC tHcy* (µmol/l)	8.53	7.54, 8.45	7.28	1.26	11.30	2.76	-8.628§	0.000
Anxiety during pregnancy† (score)	16.03	14.68, 17.32	15.95	6.69	16.97	5.23	-0.651§	0.517
Smoke (%)								
During pregnancy or postnatally	30.00	20.73, 40.69	28.80	15	29.25	7	0.000	0.983
Parity (%)								
Multiparous	38.30	28.18, 49.18	48.11	25	20.88	5	5.101	0.024
Parental education (%)								
Low	37.00	27.06, 47.93	36.50	19	41.74	10	0.238	0.888
Mid	23.50	15.19, 33.59	25.00	13	20.88	5		
High	39.50	29.32, 50.43	38.57	20	37.57	9		
<b>At birth</b>								
Gestational age (weeks)	39.95	38.78, 39.22	40.06	1.45	39.77	2.08	0.685§	0.496
Birth weight (g)	3247.90	3144.22, 3349.78	3327.69	469.54	3124.17	443.14	1.787§	0.078
Child sex (%)								
Male	49.40	39.80, 61.39	57.70	30	33.32	8	3.890	0.048
<b>At follow-up (age 6 years)</b>								
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	17.30	16.56, 17.43	17.22	2.30	17.48	2.17	-0.471§	0.639
Total IQ‡ (score)	116.33	113.15, 118.85	117.59	13.33	113.75	12.84	0.958§	0.243
Manipulative index	117.71	114.37, 119.63	118.92	11.45	115.17	14.74	1.205§	0.232
Verbal index	110.51	107.37, 112.63	111.41	13.52	108.79	12.21	0.806§	0.423

PreC, preconception; tHcy, total homocysteine; IQ, intelligence quotient.

\*Fasting plasma tHcy is geometric mean.

†Mean of State-Trait Anxiety Inventory scores from PreC to immediate postpartum.

‡Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence.

§t Test: mean, sd and t value.

||χ<sup>2</sup> Test: %, n and χ<sup>2</sup> value.

**Table 2** Comparison of child psychological problems at age 6 years between maternal preconception total homocysteine groups (PreConception Study, pregnancy phase 1992–1996; child follow-up stage 1998–2002. Reus, Spain)

Child psychological problems	Normal tHcy (<9.04 µmol/l)		Moderately elevated tHcy (≥9.04 µmol/l)		t*	P
	Mean	SD	Mean	SD		
<b>CBCL/4-18</b>						
Withdrawn	55.35	5.24	57.88	6.23	-1.828	0.072
Somatic complaints	57.16	6.59	57.83	7.66	-0.393	0.695
Anxious/depressed	54.33	6.22	55.38	6.12	-0.679	0.499
Social problems	53.61	6.50	53.96	5.52	-0.228	0.820
Thought problems	53.27	6.34	54.13	7.80	-0.502	0.617
Attention problems	55.88	7.51	56.50	8.94	-0.312	0.756
Delinquent behaviour	55.12	6.87	56.63	6.76	-0.891	0.376
Aggressive behaviour	54.86	6.46	57.21	7.90	-1.363	0.177
Sex problems	54.73	7.10	55.96	8.76	-0.650	0.518
Internalizing dimension	53.71	8.73	55.42	9.73	-0.763	0.448
Externalizing dimension	52.80	8.62	55.79	9.03	-1.379	0.172
Total problems	53.25	7.45	55.60	8.80	-1.201	0.234
<b>IOWA</b>						
Hyperactivity	3.21	2.79	2.88	3.02	0.475	0.636
Aggressive behaviour	1.42	1.84	1.67	2.09	-0.513	0.610

tHcy, total homocysteine; CBCL/4-18, Child Behaviour Checklist; IOWA, Inattention-Overactivity with Aggression.

Homogeneity of variances were assumed for all the subscales.

CBCL/4-18 subscales, df = 73; IOWA subscales, df = 74.

\*t Test: t value.



**Table 3** Significant multiple linear regression models of the effect of maternal preconception total homocysteine level on child psychological problems at age 6 years (PreConception Study, pregnancy phase 1992–1996; child follow-up stage 1998–2002; Reus, Spain)

	Unadjusted model				Adjusted model				
	$\beta$	P	$F_{(1,72)}$	$cR^2$	$\beta$	P	P	$F_{(6,63)}$	$cR^2$
<b>CBCL/4-18</b>									
Withdrawn									
Maternal Prec.tHcy	0.358	0.002	10.46	11.60	0.349	0.009	0.001	3.88	26.80
Birth weight					-0.394	0.001			
Maternal anxiety					0.247	0.031			
Anxious/depressed							0.000	4.50	30.80
Maternal Prec.tHcy	0.216	0.066	3.48	3.30	0.303	0.019			
Maternal anxiety					0.492	0.000			
BMI					-0.256	0.023			
Social problems							0.020	2.53	16.30
Maternal Prec.tHcy	0.281	0.016	6.07	6.60	0.372	0.009			
Maternal anxiety					0.280	0.022			
Aggressive behaviour									
Maternal Prec.tHcy	0.245	0.037	4.51	4.70			0.001	4.07	28.00
Internalizing dimension									
Maternal Prec.tHcy	0.228	0.052	3.90	3.90	0.289	0.028			
Birth weight					-0.238	0.037			
BMI					-0.345	0.003			
Maternal anxiety					0.421	0.000			
<b>IOWA</b>									
Aggressive behaviour							0.021	2.52	16.20
Maternal Prec.tHcy	0.202	0.084	3.06	2.80	0.351	0.014			
Birth weight					0.268	0.029			
Parental education					-0.247	0.047			

$cR^2$ , corrected  $R^2$ ; Prec, preconception; tHcy, total homocysteine; CBCL/4-18, Child Behaviour Checklist; IOWA, Inattention-Overactivity with Aggression; STAI, State-Trait Anxiety Inventory; IQ, intelligence quotient; WPPSI, Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence.  
Adjusted models include the following covariates (enter method): birth weight (g), BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) at age 6 years, parental education (combined both maternal and paternal), smoking during pregnancy, mean of anxiety during pregnancy (STAI), total IQ at age 6 years (WPPSI) and maternal tHcy at birth.

the highest tertile. However, both adjusted and non-adjusted models showed that children born to mothers with higher tHcy concentrations at preconception scored higher for withdrawn and social problems. In the adjusted models, CBCL/4-18 anxiety/depression scale and IOWA aggressive behaviour were additionally predicted by preconception tHcy. From the point of view of neurological maturity, social behaviour is related with many brain regions and neural circuits which begin their development in the period of early corticogenesis. In mice, Belinson *et al.*<sup>(35)</sup> demonstrated a fetal origin for social and repetitive behaviour deficits seen in disorders such as ASD. Considering that the manifestations of withdrawn and social problems are, among others, typical clinical symptoms of ASD, the observed association between these manifestations and tHcy could support the preventive role of prenatal folic acid in the onset of ASD found by other authors<sup>(36,37)</sup>. However, in our study no diagnostic assessment of ASD was performed, and the withdrawn and social problems could also be symptoms of other disorders such as emotional disorders. In contrast, recent studies have not been able to substantiate a beneficial effect on child risk of ASD by maternal folic acid supplementation in the periconceptional period<sup>(38)</sup>. High maternal plasma folate at birth was not associated with reduced ASD risk either<sup>(39,40)</sup>. Recently, Raghavan *et al.*<sup>(37)</sup> reported a U-shaped relationship between folate and B<sub>12</sub> levels and ASD risk. On the other hand, regardless of the level of maternal Hcy and folate, some authors suggest that children with ASD may have defects in folic acid absorption that play a role in the onset of ASD<sup>(40)</sup>. Regarding the relationship found between anxiety/depression problems (and internalizing dimension) and higher preconception tHcy, our data are comparable to the results of other authors<sup>(36,41)</sup>. Steenweg-De-Graaff *et al.*<sup>(41)</sup> found a higher risk of emotional problems in children of mothers who started using folic acid supplements late or did not use supplements at all than in children whose mothers started periconceptionally. In our study, also the women started supplementation after mid-pregnancy, which supports the idea that the protective role of folic acid on neurodevelopment of the child is in very early pregnancy. Steenweg-De-Graaff *et al.*<sup>(41)</sup> did not find a relationship between prenatal folate deficiency and behaviour problems in the offspring, in contrast to findings of the present study showing an association between preconception tHcy and aggressive behaviours. Although aggressiveness is an externalizing manifestation, in the clinical setting it is not infrequent to find that children express their emotional distress with irritability and aggressive behaviour.

It is relevant to remark that preconception tHcy was associated with higher psychological problem scores regardless of maternal tHcy at birth, supporting the importance in neurodevelopment of optimal tHcy in early pregnancy. In this sense, other researchers did not find significant associations between mid-late pregnancy tHcy concentrations and childhood cognitive functions<sup>(42)</sup> or neurodevelopment<sup>(43)</sup>.

Our study confirms the relevance of considering preconception tHcy. The strength of the study is the precise timing of preconception tHcy measurements from mothers, which were performed within 2–10 weeks of becoming pregnant and in a specific window of the preconception menstrual cycle (specifically during the periovulation phase between days 7 and 12). In this way, it was ensured that the preconception blood sample reflected the habitual maternal tHcy levels, because tHcy normally decreases rapidly during the first half of the pregnancy period<sup>(14)</sup>. Therefore, the preconception tHcy sample is free of the physiological effects of pregnancy that affect tHcy concentrations. The strong and innovative aspect of the study lies in its design from preconception throughout childhood and that we were extremely careful to optimize the precision of tHcy determinations as near as possible to neurogenesis in the embryo. Furthermore, extensive and accurate lifestyle and clinical data were also collected before pregnancy. We were also able to adjust our analysis for late pregnancy tHcy and the sample was homogeneous with respect to the absence of variables which could be risk factors of psychological problems. Several important confounders have been taken into account in the regression models, and prenatal anxiety was a significant predictor of child psychopathological characteristics as previously reported<sup>(44)</sup>.

The small sample size was due to the difficulty in recruiting women at preconception and the commitment to planning determinations from preconception throughout pregnancy and subsequently in the follow-up phase in the child at 6 years after birth. Given that the study followed prospectively a cohort of pregnant women without specific risk factors, we were not inclined to consider the assessment of possible psychopathological diagnoses in this group and this was a potential limitation.

## Conclusion

We conclude that moderately elevated preconception tHcy is associated with increased risk of psychological problems in the offspring, especially of internalizing problems and social problems, although also of aggressive behaviour. Further research is needed to corroborate the role of prenatal tHcy in neuropsychiatric disorders.

## Acknowledgements

*Acknowledgements:* The biochemical determinations were carried out in Professor Anne Molloy's lab in Trinity College Dublin. *Financial support:* This study was supported financially by the Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología (grant number CICYT: ALI 89-0388), Fondo de Investigación Sanitaria (grant number FIS:00/0954) and Instituto de Salud Carlos III, Red de Centros en Metabolismo y Nutrición, Madrid, Spain (grant number C03/08).

The funders had no role in the design, analysis or writing of this article. *Conflict of interest:* The authors report no conflicts of interest. *Authorship:* M.M., J.F.-B. and J.C. participated in hypothesis development and designing the study. J.R.-C. was primarily responsible for data analysis and the writing of the paper. All authors revised and approved the final version of the paper. *Ethics of human subject participation:* This study was conducted according to the guidelines laid down in the Declaration of Helsinki and all procedures involving human subjects were approved by the St. Joan Hospital's (Reus) Ethics Committee. Written informed consent was obtained from all participating volunteers.

## References

- Kalhan SC (2016) One carbon metabolism in pregnancy: impact on maternal, fetal and neonatal health. *Mol Cell Endocrinol* **435**, 48–60.
- Selhub J (2008) Public health significance of elevated homocysteine. *Food Nutr Bull* **29**, 116–125.
- Brustolin S, Giugliani R & Félix TM (2010) Genetics of homocysteine metabolism and associated disorders. *Braz J Med Biol Res* **43**, 1–7.
- Douaud G, Refsum H, de Jager C *et al.* (2013) Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A* **110**, 9523–9528.
- Haan MN, Miller JW, Aiello AE *et al.* (2007) Homocysteine, B vitamins, and the incidence of dementia and cognitive impairment: results from the Sacramento Area Latino Study on Aging. *Am J Clin Nutr* **85**, 511–517.
- Mattson MP & Shea TB (2003) Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci* **26**, 137–146.
- Seshadri S, Beiser A, Selhub J *et al.* (2002) Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* **346**, 476–483.
- Tang K-F, Li Y-L & Wang H-Y (2015) Quantitative assessment of maternal biomarkers related to one-carbon metabolism and neural tube defects. *Sci Rep* **5**, 8510.
- Bergen NE, Jaddoe VW, Timmermans S *et al.* (2012) Homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes: the Generation R Study. *BJOG* **119**, 739–751.
- Murphy MM, Scott JM, Arija V *et al.* (2004) Maternal homocysteine before conception and throughout pregnancy predicts fetal homocysteine and birth weight. *Clin Chem* **50**, 1406–1412.
- Verkleij-Hagoort A, Bliëk J, Sayed-Tabatabaei F *et al.* (2007) Hyperhomocysteinemia and MTHFR polymorphisms in association with orofacial clefts and congenital heart defects: a meta-analysis. *Am J Med Genet A* **143A**, 952–960.
- Berti C, Biesalski HK, Gärtner R *et al.* (2011) Micronutrients in pregnancy: current knowledge and unresolved questions. *Clin Nutr* **30**, 689–701.
- Blumfield ML, Hure AJ, Macdonald-wicks L *et al.* (2013) Micronutrient intakes during pregnancy in developed countries: systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* **71**, 118–132.
- Murphy MM, Scott JM, McPartlin JM *et al.* (2002) The pregnancy-related decrease in fasting plasma homocysteine is not explained by folic acid supplementation, hemodilution, or a decrease in albumin in a longitudinal study. *Am J Clin Nutr* **76**, 614–619.
- McNulty B, McNulty H, Marshall B *et al.* (2013) Impact of continuing folic acid after the first trimester of pregnancy: findings of a randomized trial of folic acid supplementation in the second and third trimesters. *Am J Clin Nutr* **98**, 92–98.
- Murphy MM, Fernandez-Ballart JD, Molloy AM *et al.* (2017) Moderately elevated maternal homocysteine at preconception is inversely associated with cognitive performance in children 4 months and 6 years after birth. *Matern Child Nutr* **13**, e12289.
- Ars CL, Nijs IM, Marroun HE, *et al.* (2016) Prenatal folate, homocysteine and vitamin B<sub>12</sub> levels and child brain volumes, cognitive development and psychological functioning: the Generation R Study. *Br J Nutr*. Published online: 22 January 2016. doi: 10.1017/S0007114515002081.
- Anjos T, Altmäe S, Emmett P *et al.* (2013) Nutrition and neurodevelopment in children: Focus on NUTRIMENTHE project. *Eur J Nutr* **52**, 1825–1842.
- Schlottz W, Jones A, Phillips DIW *et al.* (2010) Lower maternal folate status in early pregnancy is associated with childhood hyperactivity and peer problems in offspring. *J Child Psychol Psychiatry* **51**, 594–602.
- Roza SJ, van Batenburg-Eddes T, Steegers E a P *et al.* (2010) Maternal folic acid supplement use in early pregnancy and child behavioural problems: the Generation R Study. *Br J Nutr* **103**, 445–452.
- DeVilbiss EA, Gardner RM, Newschaffer CJ *et al.* (2015) Maternal folate status as a risk factor for autism spectrum disorders: a review of existing evidence. *Br J Nutr* **114**, 663–672.
- Schmidt RJ, Tancredi DJ, Ozonoff S *et al.* (2012) Maternal periconceptional folic acid intake and risk for developmental delay and autism spectrum disorder: a case-control study. *Am J Clin Nutr* **96**, 80–89.
- Surén P, Roth C, Bresnahan M *et al.* (2013) Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. *JAMA* **309**, 570–577.
- Virk J, Liew Z, Olsen J *et al.* (2015) Preconceptional and prenatal supplementary folic acid and multivitamin intake and autism spectrum disorders. *Autism* **20**, 710–718.
- Boyles AL, Yetley EA, Thayer KA *et al.* (2016) Safe use of high intakes of folic acid: research challenges and paths forward. *Nutr Rev* **74**, 469–474.
- Valera-Gran D, Navarrete-Muñoz EM, Garcia de la Hera M *et al.* (2017) Effect of maternal high dosages of folic acid supplements on neurocognitive development in children at 4–5 years of age: the prospective birth cohort Infancia y Medio Ambiente (INMA) study. *Am J Clin Nutr* **106**, 878–887.
- Selhub J & Rosenberg IH (2016) Excessive folic acid intake and relation to adverse health outcome. *Biochimie* **126**, 71–78.
- Bueno O, Molloy AM, Fernandez-Ballart JD *et al.* (2016) Common polymorphisms that affect folate transport or metabolism modify the effect of the MTHFR 677C>T polymorphism on folate status. *J Nutr* **146**, 1–8.
- Canals J, Esparó G & Fernandez-Ballart J (2006) Neonatal behaviour characteristics and psychological problems at 6 years. *Acta Paediatr* **95**, 1412–1417.
- Achenbach TM (1991) *Manual for the Child Behavior Checklist (4–18 and 1991 profile)*. Burlington, VT: University of Vermont.
- Loney J & Milich R (1982) Hyperactivity, inattention and aggression in clinical practice. *Adv Dev Behav Pediatr* **3**, 113–232.
- Spielberger CD, Gorsuch RL & Lushene RE (1988) *Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo. Manual de Adaptación Española*. Madrid: TEA Ediciones.
- Wechsler D (1996) *Escala de Inteligencia de Wechsler para Preescolar y Primaria, WIPPSI. Manual de Adaptación Española*. Madrid: TEA Ediciones.

34. Murphy MM, Vilella E, Ceruelo S *et al.* (2002) The MTHFR C677T, APOE, and PON55 gene polymorphisms show relevant interactions with cardiovascular risk factors. *Clin Chem* **48**, 372–375.
35. Belinson H, Nakatani J, Babineau BA *et al.* (2016) Prenatal  $\beta$ -catenin/Brn2/Tbr2 transcriptional cascade regulates adult social and stereotypic behaviors. *Mol Psychiatry* **21**, 1417–1433.
36. Wang M, Li K, Zhao D *et al.* (2017) The association between maternal use of folic acid supplements during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in children: a meta-analysis. *Mol Autism* **8**, 51.
37. Raghavan R, Riley AW, Volk H *et al.* (2017) Maternal multivitamin intake, plasma folate and vitamin B<sub>12</sub> levels and autism spectrum disorder risk in offspring. *Paediatr Perinat Epidemiol* **32**, 100–111.
38. Strøm M, Granström C, Lyall K *et al.* (2017) Research letter: Folic acid supplementation and intake of folate in pregnancy in relation to offspring risk of autism spectrum disorder. *Psychol Med* **48**, 1048–1054.
39. DeVilbiss EA, Magnusson C, Gardner RM, *et al.* (2017) Antenatal nutritional supplementation and autism spectrum disorders in the Stockholm youth cohort: population based cohort study. *BMJ* **4273**, j4273.
40. Zhou J, Liu A, He F *et al.* (2018) High prevalence of serum folate receptor autoantibodies in children with autism spectrum disorders. *Biomarkers* **23**, 622–624.
41. Steenweg-De-Graaff J, Roza SJ, Steegers EA *et al.* (2012) Maternal folate status in early pregnancy and child emotional and behavioral problems: the Generation R Study. *Am J Clin Nutr* **95**, 1413–1421.
42. Veena SR, Krishnaveni GV, Srinivasan K *et al.* (2010) Higher maternal plasma folate but not vitamin B-12 concentrations during pregnancy are associated with better cognitive function scores in 9–10 year old children in South-India. *J Nutr* **140**, 1014–1022.
43. Tamura T, Goldenberg RL, Chapman VR *et al.* (2005) Folate status of mothers during pregnancy and mental and psychomotor development of their children at five years of age. *Pediatrics* **116**, 703–708.
44. Glover V (2018) Stress in pregnancy can change fetal and child development. In *Transforming Infant Wellbeing: Research, Policy and Practice for the First 1001 Critical Days*, pp. 98–106 [P Leach, editor]. Abingdon: Routledge.



## The Effect of Prenatal Smoke Exposure on Child Neuropsychological Function: a Prospective Mother-Child Cohort Study

Joana Roigé-Castellví, Michelle Murphy, Carmen Hernández-Martínez, Pol Solé-Navais, Pere Cavallé-Busquets, Joan Fernández-Ballart, Mónica Ballesteros and Josefa Canals

Revista: **Journal of Reproductive and Infant Psychology** (Factor d'impacte: 1.247)

Estat: **ACCEPTAT**

Data d'acceptació: **07 de novembre del 2018**

### Resum:

L'exposició prenatal al fum del tabac és un factor de risc per a l'alteració del desenvolupament fetal, el qual pot causar importants alteracions al llarg del desenvolupament postnatal com, problemes de conducta i alteracions en la funció neuropsicològica en la infància. No obstant, també s'ha observat com aquestes associacions desapareixien en controlar per diverses covariables, fet que suggereix que la relació observada prèviament es deu a l'efecte d'altres factors de risc més que a l'efecte nociu de l'exposició prenatal al fum del tabac.

L'objectiu d'aquest estudi de cohort longitudinal prospectiu és estudiar l'efecte de l'exposició prenatal al fum del tabac (considerant l'exposició activa durant tot l'embaràs, només durant el 1r trimestre i l'exposició passiva al fum del tabac) en la funció executiva i la capacitat cognitiva del nen als 7.5 anys controlant per un gran nombre de variables. L'exposició prenatal al fum del tabac va ser mesurada en diferents moments al llarg de l'embaràs a través de tres fonts d'informació diferent: administració de qüestionaris, la història clínica i mesures biològiques obtingudes de les mostres sanguínies (concentració de cotinina plasmàtica).

Els resultats mostren que l'exposició prenatal al fum del tabac té un efecte limitat en la funció executiva del nen. Concretament, els models ajustats per les diferents covariables demostren que els fills de mares fumadores presenten un pitjor rendiment en les proves de *flexibilitat mental*. Els resultats també suggereixen una relació entre l'exposició prenatal al fum del tabac i el *control inhibitori*, tot i que aquesta no va ser significativa.

En conclusió, els resultats d'aquest estudi mostren un efecte limitat de l'exposició prenatal al fum del tabac en la funció executiva del nen i suggereix la necessitat d'ampliar la recerca al voltant d'aquest fenomen.





## The effect of prenatal smoke exposure on child neuropsychological function: a prospective mother–child cohort study

Joana Roigé-Castellví<sup>a</sup>, Michelle Murphy<sup>b,c</sup>, Carmen Hernández-Martínez<sup>id</sup><sup>a</sup>, Pol Solé-Navais<sup>b,c</sup>, Pere Cavallé-Busquets<sup>c,d</sup>, Joan Fernández-Ballart<sup>b,c</sup>, Mónica Ballesteros<sup>e</sup> and Josefa Canals<sup>id</sup><sup>a</sup>

<sup>a</sup>Centre de Recerca en Avaluació i Mesura de la Conducta (CRAMC), Universitat Rovira i Virgili (URV), Tarragona, Spain; <sup>b</sup>Area of Preventive Medicine and Public Health, Faculty of Medicine and Health Sciences, URV, IISPV, Reus, Spain; <sup>c</sup>CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Instituto Carlos III, Madrid, Spain; <sup>d</sup>Area of Obstetrics and Gynecology, Universitat Rovira i Virgili and Hospital Universitari Sant Joan, Reus, Spain; <sup>e</sup>Area of Obstetrics and Gynecology, Universitat Rovira i Virgili and Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona, Spain

### ABSTRACT

**Objective:** To study prospectively the effect of prenatal smoke exposure (PSE) on child neuropsychological function and intelligence quotient (IQ).

**Background:** PSE has been associated with adverse effects on child neurodevelopment. However, some studies reported that these associations disappear after adjustment for potential confounders.

**Methods:** A cohort of 248 mothers-child dyad was followed from the first trimester of pregnancy until children were 7.5 years old. PSE was recorded during pregnancy by questionnaire and plasma cotinine. The Wechsler Intelligence Scale for Children, the Neuropsychological Assessment of Executive Functions for Children (ENFEN) and the School Neuropsychological Maturity Questionnaire were administered at 7.5 years of age. The effect of PSE on child IQ and neuropsychological function was assessed with ANCOVA, adjusting for obstetric, neonatal and sociodemographic factors.

**Results:** Children whose mothers smoked throughout pregnancy scored lower in interference (ENFEN) compared to unexposed children ( $F = 4.1$ ;  $p = .008$ ). The results showed no differences in other executive functions, verbal and visual memory and IQ between the PSE groups.

**Conclusion:** PSE had little effect on child neuropsychological outcome and was limited to mental flexibility. Nevertheless, these findings support further efforts aimed at encouraging mothers to quit smoking in pregnancy.

### ARTICLE HISTORY

Received 9 May 2018

Accepted 7 November 2018

### KEYWORDS

Prenatal smoke exposure (PSE); second-hand smoke (SHS) exposure; executive function (EF); neuropsychological function; intelligence quotient (IQ)

## Introduction

Prenatal smoke exposure (PSE) has been associated with adverse effects on neonatal and infant behaviour (Hernández-Martínez, Arijá, Escribano, & Canals, 2012; Moylan et al., 2015;

**CONTACT** Josefa Canals  [josefa.canals@urv.cat](mailto:josefa.canals@urv.cat)

The study is registered in clinicaltrials.gov: NCT01778205 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01778205>.

© 2019 Society for Reproductive and Infant Psychology



Stroud, McCallum, & Salisbury, 2018; Wehby, Prater, McCarthy, Castilla, & Murray, 2011). Other studies have shown that the adverse effects of PSE persist throughout childhood. It has been associated with behavioural problems in children such as high activity level, impulsivity and aggressiveness (Gaysina et al., 2013; Sutin, Flynn, & Terracciano, 2018; Tanaka, Miyake, Furukawa, & Arakawa, 2016) and increased risk of neurodevelopmental disorders such as Attention Deficit and Hyperactivity Disorder (Joelsson et al., 2016). It has also been associated with impaired executive function involving inhibitory control, ability for problem solving and mental flexibility (Boucher et al., 2014; Cornelius, Rayan, Day, Goldschmidt, & Willford, 2001; Julvez et al., 2007; Rose-Jacobs et al., 2017) and lower Intelligence Quotient (IQ) scores (Holbrook, 2016; Rahu, Rahu, Pullmann, & Allik, 2010). Additionally, the effect on IQ seems to persist into late adolescence (Rose-Jacobs et al., 2017). Other studies suggest that rather than general IQ, PSE affects specific cognitive areas such as arithmetic and specific verbal abilities (Anthopoulos, Edwards, & Miranda, 2013; Cho, Frijters, Zhang, Miller, & Gruen, 2013). Furthermore, regarding the period of prenatal smoke exposure, the second and third trimesters of pregnancy have been reported to be the most vulnerable period for child neurodevelopment compared to early pregnancy (Gatzke-Koop & Beauchaine, 2007).

Other studies, however, observed no effect of PSE on child IQ (Yang, Decker, & Kramer, 2013) and neuropsychological outcomes such as verbal abilities, visuo-spatial skills, verbal and visual memory, processing speed, resistance to interference and motor dexterity (Kafouri et al., 2009). This lack of consensus may be explained by differences in methodological approaches, neuropsychological assessment batteries used and confounders considered (Clifford, Lang, & Chen, 2012). Several studies have shown that the associations between PSE and neuropsychological function and IQ disappear after adjustment for potential confounders (Batty, Der, & Deary, 2006). Neuropsychological function and IQ may be affected by factors such as family sociodemographic level, maternal education and psychopathology, obstetric conditions, postnatal smoke exposure and nutritional status during childhood, among others. It has also been suggested that associations between PSE and cognition may reflect residual confounding by genetic factors shared by parents and their offspring (D'Onofrio et al., 2010; Lundberg et al., 2010; Rice, Langley, Woodford, Davey-Smith, & Thapar, 2018; Yang et al., 2013).

On the other hand, studies of the specific effects of prenatal exposure to second-hand smoke (SHS) (in mothers who were passive smokers) on child neurodevelopment suggest that SHS exposure during pregnancy is as harmful as active smoking by mothers (Mohamed, Loy, Lim, Al Mamun, & Jan Mohamed, 2018).

PSE affects central nervous system development by different mechanisms. It has been related to altered placental function in which increased uterine and umbilical artery resistance impairs blood flow from the mother to the fetus, reducing oxygen and nutrient supply to the fetus (Albuquerque, Smith, Johnson, Chao, & Harding, 2004). As a result, fetal intrauterine growth and central nervous system development are impaired (Roos et al., 2015). Furthermore, nicotine is a neuroteratogenic substance, which activates cholinergic receptors and consequently alters cell proliferation, differentiation and myelination processes during early brain development (Dwyer, Broide, & Leslie, 2008).

The aim of the present study is to investigate the effect of PSE (including active and passive smoke exposure) on child neuropsychological function and IQ, taking into account potential confounders. We hypothesised that, after adjustment for several obstetric, neonatal and sociodemographic covariates, children exposed prenatally to tobacco smoke would score lower in neuropsychological function and IQ tests than unexposed children. We expected to find a different effect depending on the prenatal period affected by the exposure, with a greater effect on neuropsychological outcomes following active exposure throughout the entire pregnancy.

## Method

### *Study design and sample*

A prospective cohort study (including the Reus and Tarragona Birth Cohort and Defensas cohorts) from before 12 weeks of pregnancy to 7.5 years of age in children was carried out. It was approved by the Sant Joan University Hospital (Reus) and Joan XXIII University Hospital (Tarragona) Research and Ethics Committees and all participants provided their signed informed consent.

Participants in the study were recruited by the hospitals' obstetric teams during their first pregnancy visit. Pregnant women aged 18 years and over, with a viable fetus confirmed by ultrasound scan and who provided a fasting blood sample before 12 gestational weeks were invited to participate in the study. The exclusion criteria were multiple pregnancy or chronic illness affecting maternal nutritional status during pregnancy. Mothers were interrogated about toxic habits, lifestyle and sociodemographic factors during pregnancy and immediately after birth. Data confidentiality was ensured to encourage the participants to provide candid responses.

Children born to mothers included in the pregnancy phase of the study who had reached 7.5 years of age were invited to participate in the follow-up stage. Psychological problems, cognitive abilities and anthropometric data were collected at this point of time. The final sample included 248 mothers and their offspring.

### *Variables and instruments*

#### *Outcome variables: child neuropsychological function*

The children individually underwent neuropsychological batteries of tests, on two separate visits, by a research team psychologist in the university and hospitals' research facilities.

Executive function was assessed using the *Neuropsychological Assessment of Executive Functions for Children* ('Evaluación Neuropsicológica de las Funciones Ejecutivas en Niños'; ENFEN) (Portellano, Martínez-Arias, & Zumárraga, 2009). ENFEN was designed to assess maturity and cognitive performance in activities related to different components of executive functions for children aged 6–12 and provided different scores on: Verbal Fluency, Planning, Interference and Trail Making Test (TMT). *Verbal Fluency* includes phonological and semantic aspects, assessing expressive language, vocabulary span,

verbal and semantic memory, working memory and crystallised intelligence. The *Planning test* requires the ability to identify and organise a sequence of events to achieve a specific goal, assessing mental flexibility, spatial orientation, motor coordination, prospective and operative memory and sequencing ability. *Interference* (measured with a Stroop Test) measures selective and sustained attention, inhibition ability and mental flexibility. Finally, the *TMT* was composed of two forms: *grey TMT* (providing information regarding spatial perception, visual-motor coordination, perceptual speed, logical reasoning, ability to anticipate and planning) and *colour TMT* (which is more complex than *grey TMT*, additionally assessing mental flexibility, working memory, inhibition and attention problems).

The *School Neuropsychological Maturity Questionnaire* ('Cuestionario de Madurez Neuropsicológica Escolar', CUMANES) (Portellano, Mateos, & Matrinez, 2012) has been developed to perform a neuropsychological evaluation of a broad repertoire of higher mental functions which influence the process of learning and behaviour in children aged 7–11. Children completed visual and auditory memory tasks of CUMANES.

The *Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-IV)* (Wechsler, 2005) was used to assess total IQ and several neuropsychological functions. The WISC-IV is suitable for children aged 6–16 years and provides five standardised composite scores (mean = 100; *SD* = 15): *Verbal Comprehension*, assessing the child's verbal abilities and providing a valid measurement of verbal reasoning ability and acquired knowledge of their environment; *Reasoning Perceptive*, assessing perceptual reasoning, spatial organisation and integration of visual and motor ability that implies managing abstract concepts, rules, generalisations and logical relationships; *Working Memory*, assessing attention span, concentration, the ability to retain certain information temporarily, work and operation to generate a result; *Processing Speed*, assessing the child's ability to explore, sort or discriminate simple visual information quickly and efficiently; and *Total IQ*, representing total child intelligence. For this study, each subscale composite score was used.

### **Exposures: prenatal smoke exposure**

Information regarding smoking exposure during pregnancy was collected from three sources. First, participants were interviewed by a non-clinical member of the study team at 20 and 32 gestational weeks and smoking habits recorded by questionnaire. The number of cigarettes smoked per day during each trimester of pregnancy was recorded. The time of pregnancy that smoking was abandoned was recorded for participants who gave up during pregnancy. Participants were also asked whether they were habitually exposed to other people smoking at home or at work during pregnancy to classify for passive smoking exposure. Plasma cotinine concentration was determined during the first and second trimesters and in umbilical cord plasma. Further information regarding active smoking during pregnancy was available from the prenatal clinical records.

Participants who met the three conditions of reporting no smoking or exposure to passive smoking during pregnancy by questionnaire, plasma cotinine concentration <1 ng/ml at all time points and recorded as non-smoker in the prenatal clinical history were classified as non-smokers. Participants who declared exposure to passive smoking during pregnancy by questionnaire or had plasma cotinine concentration > 1 ng/ml and < 10 ng/ml at any of the time points were classified as SHS exposure. Participants with self-reported smoking during the first trimester of pregnancy only and/or first trimester

plasma cotinine concentration > 10 ng/ml, followed by plasma cotinine concentration < 1 ng/ml during the second trimester and in the umbilical cord were classified as first-trimester smokers. Self-reported smoking throughout pregnancy or plasma cotinine concentration > 10 ng/ml (Florescu et al., 2009) during the first and second trimesters and in the cord, or smoking habit declared in the prenatal clinical records, were classified as smokers throughout pregnancy.

The level of agreement of tobacco exposure assessed by plasma cotinine concentrations and self-reported questionnaires were previously calculated in 431 participants from the same sample study (unpublished data). The kappa indexes between tobacco exposure from both methods were 0.62 (first trimester), 0.93 (mid-pregnancy) and 0.90 (late pregnancy).

### *Potential cofounders*

Individual variables: birth weight (g; measured with a SECA electronic weighing scale with a precision of 10 g), gestational age at birth (completed weeks), child sex and age (in months) at follow-up. Breastfeeding duration was collected retrospectively and corroborated with information recorded at routine paediatric check-ups during infancy. First-trimester maternal plasma cobalamin concentration was determined by microbiological assay (*Lactobacillus leichmannii*) in Bevital AS, Norway ([www.Bevital.no](http://www.Bevital.no)). Mothers with plasma vitamin B<sub>12</sub> in the lowest tertile ( $\leq 319$  pmol/l) were classified as having low plasma vitamin B<sub>12</sub> status compared to mothers with plasma cobalamin > 319 pmol/l.

At the follow-up stage, body mass index (BMI) and head circumference were measured by members of the study team trained in anthropometry and also used as covariates. Parents answered the Spanish version of the Child Behaviour Checklist for ages 6–18 (CBCL/6-18) (Achenbach & Rescorla, 2001), which provides information regarding externalising, internalising and total psychological problems in the children.

Familial socioeconomic status (SES) was obtained using the Hollingshead Four Factor Index of Socioeconomic Status (Hollingshead, 2011). To obtain familial SES, paternal and maternal employment and education data were collected at the follow-up stage. Employment was categorised based on the criteria of Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Epidemiología, Alvarez-Dardet, Alonso, Domingo, and Regidor (1995). Additionally, postnatal smoke exposure was also obtained by a sociodemographic questionnaire completed by the children's parents.

### *Statistical analyses*

ANOVA and Chi-square tests were used to analyse the differences between the four prenatal smoke exposure (PSE) groups in relation to neonatal characteristics and socio-demographic and descriptive data of the children.

First, we performed an ANOVA test to examine the effect of PSE on ENFEN, CUMANES and WISC-IV subscales. Then, we carried out three different univariate analysis of covariance (ANCOVA) tests, adjusted for different covariables, in a step-wise manner. In the first model, we adjusted only child sex; in the second, for individual variables (sex, age, gestational age, birthweight, breastfeeding duration, psychological health, BMI and head circumference of children); and in the third we adjusted for familial variables (SES level and postnatal smoke exposure).

Finally, to test our hypothesis, we performed an ANCOVA, adjusting for all covariates: low vitamin B<sub>12</sub> status during early pregnancy, sex of children, birth weight, gestational age, duration of breastfeeding, family SES level, postnatal tobacco smoke exposure, as well as psychological problems, age, BMI and head circumference in the children at follow-up. Previously, the hypothesis of collinearity between covariates was tested. Taking into account the high number of comparisons involved we used  $\alpha = .01$  to control for the increase of experimental wise error rate. We performed the Tukey test for pairwise comparisons for the variables that reached significance using ANCOVA. Data were analysed using SPSS Statistics 25.0.

## Results

### *Characteristics of participants and differences between smoke exposure groups*

Of the total sample, 56.5% ( $n = 140$ ) of the pregnant women did not smoke during pregnancy, 15.3% ( $n = 38$ ) were passively exposed to tobacco smoke, 12.5% ( $n = 31$ ) quit smoking during pregnancy and 15.7% ( $n = 39$ ) smoked throughout pregnancy. Of the smokers, 48.5% ( $n = 16$ ) reported smoking 1–5 cigarettes/day, 42.4% ( $n = 14$ ) reported smoking 6–10 cigarettes/day and 9.1% ( $n = 3$ ) reported smoking more than 10 cigarettes/day.

Perinatal, sociodemographic and developmental data according to PSE group are reported in Table 1. Mean birth weight and gestational age were within the normal range. 50.8% of the offspring were boys ( $n = 122$ ), 33.9% were born by eutocic delivery ( $n = 84$ ) and the mean maternal age at birth was 32.02 years ( $SD = 4.07$ ). No differences between PSE groups were observed for these variables. The average duration of breastfeeding was 6.93 months ( $SD = 9.56$ ). Breastfeeding duration in the offspring of mothers that smoked throughout pregnancy and only during the first trimester was shorter than in the offspring of non-smoking mothers.

BMI in the children was slightly above the 50th percentile according to the World Health Organisation (WHO) tables. Anthropometrical measurements, psychological problems, prevalence of chronic illnesses in the children, and parental mental health at the follow-up stage did not differ between the PSE groups. Only 5.2% ( $n = 13$ ) of the children were from families with low SES. Differences in SES were found between the PSE groups. The 40.7% ( $n = 101$ ) of the offspring were exposed to tobacco smoke at the follow-up, predominantly in offspring who were prenatally exposed.

### *Effect of PSE on neuropsychological outcomes at the childhood*

The first adjusted model (adjusted for sex) showed that PSE was associated with the Interference subscale of ENFEN ( $F = 4.173$ ;  $p = .007$ ). The second and third adjusted models (adjusted for individual and familial variables, respectively) did not show significant effects of PSE on child neuropsychological function (data not shown).

Table 2 shows the neuropsychological outcomes from the ENFEN, CUMANES and WISC-IV subscales according to PSE group using ANOVA and ANCOVA adjusted for all potential confounders. Mean scores of WISC-IV in the total sample for all subscales and for total intelligence were above the normal range (IQ score 90–109). PSE was only associated with the Interference subscale ENFEN ( $p < .01$ ), in both adjusted and unadjusted models. The

**Table 1.** Characteristics of the children and mothers according to prenatal smoke exposure.

	Non-smokers (n = 140)	Passive smokers (n = 38)	Quit smoking during early pregnancy (n = 31)	Smokers throughout pregnancy (n = 39)	F/χ	p value
<i>Birth</i>						
Birth weight (g) <sup>1</sup>	3265 (398.6)	3207 (471.2)	3192 (404.0)	3254 (547.3)	0.306 <sup>a</sup>	.821
Gestational age (weeks) <sup>1</sup>	39.0 (1.3)	39.1 (1.5)	39.3 (1.4)	39.1 (1.4)	0.347 <sup>a</sup>	.791
Sex (male) <sup>2</sup>	48.6 (68)	47.4 (18)	45.2 (14)	56.4 (22)	1.087 <sup>b</sup>	.780
Eutocic birth <sup>2</sup>	33.6 (47)	36.8 (14)	35.5 (11)	30.8 (12)	0.468 <sup>b</sup>	.926
Maternal age (years) <sup>1</sup>	32.4 (3.6)	30.5 (4.9)	32.19 (4.0)	32.1 (4.5)	1.718 <sup>a</sup>	.166
<i>Follow-up stage</i>						
Age (months) <sup>1</sup>	90.3 (2.0)	89.4 (2.4)	89.9 (2.6)	89.8 (2.4)	1.808 <sup>a</sup>	.146
Total psychological problems questionnaire score <sup>1,3</sup>	50.1 (9.3)	53.4 (9.4)	51.0 (9.4)	52.0 (11.0)	1.149 <sup>a</sup>	.330
BMI <sup>1, 4</sup>	16.5 (2.4)	16.8 (2.9)	16.4 (2.1)	17.0 (2.6)	0.628 <sup>a</sup>	.597
Head circumference (cm) <sup>1</sup>	51.7 (1.7)	51.7 (1.7)	51.5 (1.1)	52.3 (1.5)	1.610 <sup>a</sup>	.188
Breastfeeding duration (months) <sup>1</sup>	8.4 (11.2)	6.8 (8.1)	3.8 (5.5)	4.3 (4.9)	5.473 <sup>a</sup>	.001
Chronic illness <sup>2</sup>	6.4 (9)	2.6 (1)	12.9 (4)	2.6 (1)	4.070 <sup>b</sup>	.254
Family member with mental disorder <sup>2</sup>	19.3 (27)	23.7 (9)	25.8 (8)	23.1 (9)	1.064 <sup>b</sup>	.786
Postnatal smoke exposure <sup>2</sup>	18.6 (26)	63.2 (24)	67.7 (21)	76.9 (30)	68.094 <sup>b</sup>	<.001
Family SES <sup>2,5</sup>						
High	59.3 (83)	28.9 (11)	51.6 (16)	30.8 (12)	22.958 <sup>b</sup>	.001
Medium	35.7 (50)	50.0 (19)	45.2 (14)	59.0 (23)		
Low	2.9 (4)	13.2 (5)		10.3 (4)		
Parental psychological health questionnaire score <sup>1,6</sup>	14.1 (7.1)	16.0 (8.6)	16.4 (7.5)	15.8 (7.0)	1.335 <sup>a</sup>	.264

\*ANOVA (*F* value)<sup>a</sup> and Chi-square (χ)<sup>b</sup> were used to check differences in the covariate.

(1) Mean (*SD*).

(2) Percentage (*n*).

(3) Child Behavioural Checklist (CBCL/6-18).

(4) Body mass index.

(5) Socioeconomic status.

(6) Total score on General Health Questionnaire (GHQ-28).

Tukey test of the unadjusted model showed that the children of mothers who smoked throughout pregnancy scored lower in Interference compared to non-smokers ( $p < .01$  for unadjusted), although this significant association disappeared after adjusting for covariates ( $p = .083$ ). Smokers only during the first trimester ( $p < .01$ , both for adjusted and unadjusted models) and passive smokers ( $p < .05$  for the unadjusted model and  $p < .01$  for the adjusted) also performed poorer in the Interference subscale than non-smokers. A tendency for obtaining higher scores in inhibitory control (in colour TMT) was observed in unexposed children compared to other PSE groups.

## Discussion

This prospective study assesses the effects of prenatal smoke exposure (PSE) on neuropsychological function and IQ in a psychosocially low-risk sample of children aged 7.5 years, after adjusting for potential confounding factors which may influence child neurodevelopment. We set out to examine the specific effects of different types of PSE: passive smokers, smoking only during the first trimester and smoking throughout pregnancy on IQ and other cognitive domains as well as on other measurements of executive functioning.

**Table 2.** Effect of prenatal smoke exposure on neuropsychological outcomes in the children, adjusting for covariates.

	Non-smokers(n = 140)		Passive smokers (n = 38)		Quit smoking during early pregnancy (n = 31)		Smokers throughout pregnancy (n=39)		Unadjusted model		Adjusted model	
	Mean (SD)	MEM <sup>a</sup>	Mean (SD)	MEM <sup>a</sup>	Mean (SD)	MEM <sup>a</sup>	Mean (SD)	MEM <sup>a</sup>	F	p value	F	p value
<i>E/ENFEN<sup>1</sup></i>												
Phonological fluency	6.3 (2.5)	6.1	6.5 (2.5)	6.9	6.2 (1.9)	5.9	5.9 (2.6)	6.3	0.774	.509	0.562	.641
Semantic fluency	11.3 (3.7)	11.2	10.6 (2.3)	10.9	11.2 (2.7)	10.8	10.8 (3.0)	10.9	0.512	.674	0.062	.980
Grey TMT <sup>b</sup>	19.5 (5.6)	19.0	18.8 (7.3)	20.2	19.7 (3.8)	19.8	18.0 (5.0)	18.7	1.644	.180	0.370	.775
Colour TMT <sup>b</sup>	8.9 (3.4)	8.3	10.0 (3.5)	10.6	8.7 (2.6)	9.7	8.5 (3.0)	9.1	0.510	.676	2.151	.097
Planning	246.9 (56.2)	254.9	277.0 (116.0)	261.91	251.8 (79.1)	248.7	235.9 (42.7)	224.3	2.791	.041	1.379	.252
Interference	52.0 (14.6)	51.4	56.2 (15.2)	57.20	56.8 (12.6)	57.7	43.8 (12.3)	44.5	3.979	.009	4.078	.008
<i>CUMMANES<sup>2</sup></i>												
Verbal memory	19.2 (3.5)	19.1	18.6 (4.9)	18.7	19.6 (4.2)	19.6	19.6 (5.0)	19.8	0.207	.891	0.283	.838
Visual memory	8.0 (2.4)	7.8	8.1 (2.4)	8.4	8.4 (2.3)	8.44	8.2 (2.0)	8.5	0.579	.629	0.476	.700
<i>WISC-IV<sup>3</sup></i>												
Verbal comprehension	117.6 (13.6)	115.5	115.4 (16.8)	117.0	113.2 (14.2)	114.6	113.3 (13.3)	117.5	1.467	.225	0.211	.889
Reasoning perceptiv	114.6 (14.4)	113.0	113.2 (14.0)	115.0	112.9 (13.4)	114.3	111.5 (11.7)	114.2	1.617	.186	0.098	.961
Working memory	107.9 (12.2)	106.5	107.6 (11.8)	109.2	107.4 (12.7)	108.1	106.3 (11.4)	108.8	0.820	.484	0.290	.833
Processing speed	109.1 (11.8)	109.0	112.2 (11.4)	113.30	113.2 (10.8)	112.4	113.6 (12.1)	113.5	0.667	.573	0.844	.472
Total IQ	116.8 (12.6)	115.0	115.9 (14.5)	118.0	115.3 (11.3)	116.4	114.6 (11.0)	118.0	1.859	.138	0.387	.753

(1) Neuropsychological Assessment of Executive Functions for Children.  
 (2) School Neuropsychological Maturity Questionnaire.  
 (3) Wechsler Intelligence Scale for Children fourth edition.  
<sup>a</sup>ANCOVA for each subscale adjusted for: low vitamin B<sub>12</sub> status during early pregnancy, child sex, birth weight, gestational age, duration of breastfeeding, familiar SES, postnatal tobacco smoke exposure, age, psychological health, BMI and head circumference of children at the follow-up stage.  
<sup>b</sup> Marginal estimated mean (mean scores adjusted for the covariates).  
 c. Trail making test.



Unlike other studies which reported that PSE is a risk factor for low birth weight (Ko et al., 2014; Vivilaki et al., 2016), the newborns of our study who were prenatally exposed to tobacco smoke did not weigh less than unexposed newborns and were born at term. In contrast to some previous literature, prenatally exposed offspring did not differ in BMI (Robinson et al., 2016) either in psychological problems (Joelsson et al., 2016; Tiesler & Heinrich, 2014) or in chronic illness prevalence (Farber, Groner, Walley, & Nelson, 2015) from the unexposed children. This is possibly because the heterogeneity in smoking exposure, even within the different PSE groups, weakened the association between smoking and birth weight in our study. We specifically looked at the beginning and the end of pregnancy, unlike other studies that classified smoking at any time of pregnancy as exposure to cigarette smoke. Almost half of the smokers in our study gave up during pregnancy and it is possible that the women who smoked throughout pregnancy reduced the number of cigarettes that they smoked daily.

This study also differs from others that were carried out in offspring with higher exposure to tobacco smoke than ours. In the present study, only 9.1% of smoking mothers smoked more than 10 cigarettes per day, and this percentage was higher in the low socioeconomic level group as reported in other studies (Smedberg et al., 2014). Most of the participants in our study were from middle and high SES so the low prevalence of high cigarette consumption was expected.

We hypothesised that children who were prenatally exposed to tobacco smoke would score lower in neuropsychological function and IQ tests than unexposed children. Our results partially support our hypothesis. We found an adverse effect of PSE on a single limited executive function. Specifically, offspring who were prenatally exposed to tobacco smoke scored lower in Interference, than unexposed offspring. In the same way, the results suggest a possible adverse effect on the colour trail making test. These results are consistent with other studies, which reported lower scores for executive functions in children with PSE (Julvez et al., 2007; Rose-Jacobs et al., 2017), showing that exposed children show inefficient activation of regions required for response inhibition. We also assessed child memory capability (auditory and visual), and contrary to other authors (Fried, Watkinson, & Gray, 2003) did not observe a significant association between PSE and memory.

Regarding cognitive outcomes, we did not observe adverse effects on total IQ or other cognitive domains, in line with reports by (Kafouri et al., 2009; Yang et al., 2013) and in contrast with (Anthopolos et al., 2013; Cho et al., 2013; Rahu et al., 2010). It has been proposed that although PSE may disrupt fetal brain structure and functions, these may not result in any measurable cognitive effects or changes in behavioural performance (Boucher et al., 2014). Finally, regarding specific prenatal exposure to SHS or smoking during the first trimester only, the offspring of the mothers in these groups did not differ to the unexposed offspring.

Data regarding PSE were rigorously and accurately and prospectively collected. We assured the participants regarding the confidentiality of the data to encourage them to provide candid responses. In many other studies PSE data were collected retrospectively. Furthermore, we interrogated the participants on their smoking habits at two separate times of pregnancy and corroborated the data obtained in the questionnaires using plasma cotinine concentrations.



We carried out the study in a well-controlled birth cohort and considered many potential cofounders which had been associated with child neuropsychological development, such as SES level and child birth weight and growth. Controlling for relevant covariates is essential because some previous studies reported that the effect of PSE on child neuropsychological function was attenuated or completely disappeared when the potential confounders were taken into account (Batty et al., 2006).

So earlier studies which did not control sufficiently for relevant confounding factors may overestimate the PSE effects or detect a positive finding that is influenced or driven by other factors. Other strengths of this study were that we examined the effect of SHS exposure, smoking only during the first trimester and smoking throughout pregnancy separately and the broad scope of the child neuropsychological assessment, including both cognitive performance tests and other neuropsychological functions.

The study had some limitations. The total sample size was limited for subgroup analysis. As is common in longitudinal studies, this was compounded by the difficulty of maintaining the participation rate of offspring in the follow-up stage. Additionally, prenatal exposure to tobacco smoke was at low levels (in almost all cases less to 10 cigarettes per day), possibly due to awareness by the mothers of the harmful effects of smoking on the fetus, reinforced by repeated advice from the obstetricians to abandon the habit. This may also reduce the possible potential adverse effects of PSE on neuropsychological development. Finally, it might also have been useful to consider genetic factors in our analyses. However, it is only available on genetically sensitive designs.

We conclude that PSE adversely affected child executive functioning, precisely mental flexibility performance and suggest a possible adverse effect on inhibitory control. However, PSE at the levels observed in this study did not adversely affect other cognitive scores in most of the tests performed. The findings support further efforts aimed at encouraging mothers to quit smoking in pregnancy.

## Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the authors.

## Funding

Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología, SAF2005-05096; Instituto de Salud Carlos III, Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica y el Instituto de Salud Carlos III – Fondo de Investigaciones Sanitarias (cofinanced by FEDER), [10/00035, 13/02500]; [16/00506]; IISPV, [2010/21]; Centros de Investigación Biomédica en Red CIBERobn; AGAUR SGR [2009-1237, 2014-332]; Italfarmaco S.A. Spain.

## ORCID

Carmen Hernández-Martínez  <http://orcid.org/0000-0001-6328-8679>

Josefa Canals  <http://orcid.org/0000-0002-6209-9558>

## References

- Achenbach, T. M., & Rescorla, L. A. (2001). *The manual for the ASEBA School-Age Forms & Profiles*. Burlington, VT: University of Vermont, Research Center for Children, Youth & Families.
- Albuquerque, C. A., Smith, K. R., Johnson, C., Chao, R., & Harding, R. (2004). Influence of maternal tobacco smoking during pregnancy on uterine, umbilical and fetal cerebral artery blood flows. *Early Human Development*, *80*, 31–42. doi:10.1016/j.earlhumdev.2004.05.004
- Anthopolos, R., Edwards, S. E., & Miranda, M. L. (2013). Effects of maternal prenatal smoking and birth outcomes extending into the normal range on academic performance in fourth grade in North Carolina, USA. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, *27*, 564–574. doi:10.1111/ppe.12081
- Batty, G. D., Der, G., & Deary, I. J. (2006). Effect of maternal smoking during pregnancy on offspring's cognitive ability: Empirical evidence for complete confounding in the US national longitudinal survey of youth. *Pediatrics*, *118*(3), 943–950. doi:10.1542/peds.2006-0168
- Boucher, O., Jacobson, J. L., Burden, M. J., Dewailly, É., Jacobson, S. W., & Muckle, G. (2014). Prenatal tobacco exposure and response inhibition in school-aged children: An event-related potential study. *Neurotoxicology and teratology*, *44*, 81–88. doi:10.1016/j.ntt.2014.06.003
- Cho, K., Frijters, J. C., Zhang, H., Miller, L. L., & Gruen, J. R. (2013). Prenatal exposure to nicotine and impaired reading performance. *Journal of Pediatrics*, *162*(4), 713–718. doi:10.1016/j.jpeds.2012.09.041
- 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*, 560–570. doi:10.1016/j.ntt.2012.09.004
- Cornelius, M. D., Rayan, C., Day, N., Goldschmidt, L., & Willford, J. A. (2001). Prenatal tobacco effects on neuropsychological outcomes among preadolescents. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, *22*(4), 217–225.
- D'Onofrio, B. M., Singh, A., Iliadou, A., Lambe, M., Hultman, C., Neiderhiser, J. M., ... Lichtenstein, P. (2010). A quasi-experimental study of maternal smoking during pregnancy and offspring academic achievement. *Child development*, *81*(1), 80–100. doi:10.1111/j.1467-8624.2009.01382.x.A
- Dwyer, J. B., Broide, R. S., & Leslie, F. M. (2008). Nicotine and brain development. *Birth Defects Research (Part C)*, *84*, 30–44. doi:10.1002/bdrc.20118
- Farber, H. J., Groner, J., Walley, S., & Nelson, K. (2015). Protecting children from tobacco, nicotine, and tobacco smoke. *Pediatrics*, *136*(5), e1439–e1467. doi:10.1542/peds.2015-3110
- Florescu, A., Ferrence, R., Einarson, T., Selby, P., Soldin, O., & Koren, G. (2009). Methods for quantification of exposure to cigarette smoking and environmental tobacco smoke: Focus on developmental toxicology. *The Drug Monitoring*, *31*(1), 14–30. doi:10.1097/FTD.0b013e3181957a3b.Methods
- Fried, P. A., Watkinson, B., & Gray, R. (2003). Differential effects on cognitive functioning in 13- to 16-year-olds prenatally exposed to cigarettes and marihuana. *Neurotoxicology and Teratology*, *25*, 427–436. doi:10.1016/S0892-0362(03)00029-1
- Gatzke-Koop, L. M., & Beauchaine, T. P. (2007). Direct and passive prenatal nicotine exposure and the development of externalizing psychopathology. *Child Psychiatry Human Development*, *38*, 255–269. doi:10.1007/s10578-007-0059-4
- Gaysina, D., Fergusson, D. M., Leve, L. D., Horwood, J., Reiss, D., Shaw, D. S., ... Harold, G. T. (2013). Maternal smoking during pregnancy and offspring conduct problems. *JAMA Psychiatry (Chicago, Ill.)*, *70*(9), 956. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.127
- Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Epidemiología, Alvarez-Dardet, C., Alonso, J., Domingo, A., & Regidor, E. (1995). *La medición de la clase social en Ciencias de la Salud*. Barcelona: SG Editores.
- Hernández-Martínez, C., Arijia, V., Escribano, J., & Canals, J. (2012). A longitudinal study on the effects of maternal smoking and secondhand smoke exposure during pregnancy on neonatal neurobehavior. *Early Human Development*, *88*, 403–408. doi:10.1016/j.earlhumdev.2011.10.004

- Holbrook, B. D. (2016). The effects of nicotine on human fetal development. *Birth Defects Research Part C-- Embryo Today: Reviews*, 108, 181–192. doi:10.1002/bdrc.21128
- Hollingshead, A. B. (2011). Four factor index of social status (Unpublished Working Paper, 1975). *Yale Journal of Sociology*, 8, 21–52. Retrieved from [http://elsinore.cis.yale.edu/sociology/yjs/yjs\\_fall\\_2011.pdf#page=21](http://elsinore.cis.yale.edu/sociology/yjs/yjs_fall_2011.pdf#page=21)
- Joelsson, P., Chudal, R., Talati, A., Suominen, A., Brown, A. S., & Sourander, A. (2016). Prenatal smoking exposure and neuropsychiatric comorbidity of ADHD : A Finnish nationwide population-based cohort study. *BMC Psychiatry*, 16(306), 1–10. doi:10.1186/s12888-016-1007-2
- Julvez, J., Ribas-Fitó, N., Torrent, M., Fornes, M., Garcia-Esteban, R., & Sunyer, J. (2007). Maternal smoking habits and cognitive development of children at age 4 years in a population-based birth cohort. *International Journal of Epidemiology*, 36, 825–832. doi:10.1093/ije/dym107
- Kafouri, S., Leonard, G., Perron, M., Richer, L., Sguin, J. R., Veillette, S., ... Paus, T. (2009). Maternal cigarette smoking during pregnancy and cognitive performance in adolescence. *International Journal of Epidemiology*, 38, 158–172. doi:10.1093/ije/dyn250
- Ko, T.-J., Tsai, L.-Y., Chu, L.-C., Yeh, S.-J., Leung, C., Chen, C.-Y., ... Hsieh, W.-S. (2014). Parental smoking during pregnancy and its association with low birth weight, small for gestational age, and preterm birth offspring: A birth cohort study. *Pediatrics and Neonatology*, 55, 20–27. doi:10.1016/j.pedneo.2013.05.005
- Lundberg, F., Cnattingius, S., D'Onofrio, B., Altman, D., Lambe, M., Hultman, C., & Iliadou, A. (2010). Maternal smoking during pregnancy and intellectual performance in young adult Swedish male offspring. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 24, 79–87. doi:10.1111/j.1365-3016.2009.01073.x
- Mohamed, N. N., Loy, S. L., Lim, P. Y., Al Mamun, A., & Jan Mohamed, H. J. (2018). Early life secondhand smoke exposure assessed by hair nicotine biomarker may reduce children's neurodevelopment at 2 years of age. *Science of the Total Environment*, 610–611, 147–153. doi:10.1016/j.scitotenv.2017.08.030
- Moylan, S., Gustavson, K., Øverland, S., Karevold, E. B., Jacka, F. N., Pasco, J. A., & Berk, M. (2015). The impact of maternal smoking during pregnancy on depressive and anxiety behaviors in children: The Norwegian Mother and Child Cohort Study. *BMC medicine*, 13–24. doi:10.1186/s12916-014-0257-4
- Portellano, J. A., Martínez-Arias, R., & Zumárraga, L. (2009). *ENFEN Evaluación Neuropsicológica de las Funciones Ejecutivas en Niños*. Madrid: TEA Ediciones.
- Portellano, J. A., Mateos, R., & Matrinez, A. R. (2012). *CUMANES Cuestionario de Madurez Neuropsicológica Escolar*. Madrid: TEA Ediciones.
- Rahu, K., Rahu, M., Pullmann, H., & Allik, J. (2010). Effect of birth weight, maternal education and prenatal smoking on offspring intelligence at school age. *Early Human Development*, 86, 493–497. doi:10.1016/j.earlhumdev.2010.06.010
- 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, 1107–1128. doi:10.1017/S0954579418000421
- Robinson, O., Martínez, D., Aurrekoetxea, J. J., Estarlich, M., Somoano, A. F., Iñiguez, C., ... Vrijheid, M. (2016). The association between passive and active tobacco smoke exposure and child weight status among Spanish children. *Obesity*, 24, 1767–1777. doi:10.1002/oby.21558
- Roos, A., Geerts, L., Koen, N., Faure, S. C., Vythilingum, B., & Stein, D. J. (2015). Psychosocial predictors of fetoplacental blood flow during pregnancy. *Comprehensive Psychiatry*, 57, 125–131. doi:10.1016/j.comppsy.2014.11.011
- Rose-Jacobs, R., Richardson, M. A., Buchanan-Howland, K., Chen, C. A., Cabral, H., Heeren, T. C., ... Frank, D. A. (2017). Intrauterine exposure to tobacco and executive functioning in high school. *Drug and Alcohol Dependence*, 176, 169–175. doi:10.1016/j.drugalcdep.2017.02.022
- Smedberg, J., Lupattelli, A., Mårdby, A.-C., Nordeng, H., Crozier, S., Robinson, S., ... Seybert, H. (2014). Characteristics of women who continue smoking during pregnancy: A cross-sectional study of pregnant women and new mothers in 15 European countries. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 14, 213. doi:10.1186/1471-2393-14-213

- Stroud, L. R., McCallum, M., & Salisbury, A. L. (2018). Impact of maternal prenatal smoking on fetal to infant neurobehavioral development. *Development and Psychopathology*, *30*, 1087–1105. doi:[10.1017/s0954579418000676](https://doi.org/10.1017/s0954579418000676)
- Sutin, A. R., Flynn, H. A., & Terracciano, A. (2018). Maternal cigarette smoking during pregnancy and the trajectory of externalizing and internalizing symptoms across childhood: Similarities and differences across parent, teacher, and self reports. *Journal of Psychiatric Research*, *91*, 145–148. doi:[10.1016/j.jpsychires.2017.03.003](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.03.003). Maternal
- Tanaka, K., Miyake, Y., Furukawa, S., & Arakawa, M. (2016). Perinatal smoking exposure and behavioral problems in Japanese children aged 5 years: The Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *Environmental research*, *151*, 383–388. doi:[10.1016/j.envres.2016.08.010](https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.08.010)
- Tiesler, C. M. T., & Heinrich, J. (2014). Prenatal nicotine exposure and child behavioural problems. *European Child and Adolescent Psychiatry*, *23*(10), 913–929. doi:[10.1007/s00787-014-0615-y](https://doi.org/10.1007/s00787-014-0615-y)
- Vivilaki, V. G., Diamanti, A., Tzeli, M., Patelarou, E., Bick, D., Papadakis, S., ... Katsaounou, P. (2016). Exposure to active and passive smoking among Greek pregnant women. *Tobacco Induced Diseases*, *14*, 12. doi:[10.1186/s12971-016-0077-8](https://doi.org/10.1186/s12971-016-0077-8)
- Wechsler, D. (2005). *Wechsler Intelligence Scale for Children – fourth edition technical and interpretive manual*. Barcelona: TEA Ediciones.
- Wehby, G. L., Prater, K., McCarthy, A. M., Castilla, E. E., & Murray, J. C. (2011). The Impact of Maternal Smoking during Pregnancy on Early Child Neurodevelopment. *Journal of Human Capital*, *5*(2), 207–254. doi:[10.1086/660885](https://doi.org/10.1086/660885)
- Yang, S., Decker, A., & Kramer, M. S. (2013). Exposure to parental smoking and child growth and development: A cohort study. *BMC Pediatrics*, *13*, 104. doi:[10.1186/1471-2431-13-104](https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-104)



## Prenatal Smoke Exposure and Child Psychological Problems: a Prospective Study at 7 Years of Age

*Joana Roigé-Castellví, Michelle Murphy, Núria Voltas, Pol Solé-Navais, Pere Cavallé-Busquets, Joan Fernández-Ballart, Mónica Ballesteros, Josefa Canals*

Revista: **Journal of Child and Family Studies** (*Factor d'impacte: 1.556*)

Estat: **EN REVISIÓ**

Data d'enviament: **21 de maig del 2019**

### **Resum:**

L'exposició prenatal al fum del tabac és un factor de risc de múltiples problemes emocionals i alteracions de la conducta al llarg del desenvolupament postnatal. No obstant, tot i que la literatura ha demostrat que l'exposició prenatal s'associa amb un major risc de conductes externalitzants i TDAH, actualment encara no s'ha pogut concloure si aquestes associacions es deuen realment a l'efecte directe de l'exposició prenatal.

L'objectiu d'aquest estudi és comprovar, si l'exposició prenatal al fum del tabac (mesurada a través de la informació obtinguda en els qüestionaris, la història clínica i els nivells de cotinina en sang) es relaciona amb més problemes psicològics en la infància en una cohort seguida des de l'embaràs fins a l'edat de 7.5 anys tenint en compte l'efecte d'altres possibles factors de risc prenatals, perinatals i postnats. La mostra es va classificar en quatre grups segons la durada i quantitat d'exposició prenatal al fum del tabac: no exposició, exposició activa al llarg de tot l'embaràs, exposició només durant el 1r trimestre i exposició passiva.

Els resultats de l'estudi van demostrar que l'exposició prenatal al fum del tabac augmenta el risc de problemes psicològics, concretament es relaciona amb l'escala de *problemes d'atenció i temps cognitiu lent*. Els resultats també van mostrar que l'exposició prenatal al fum del tabac s'associa amb *conductes internalitzants* en la infància.

Per tant, els resultats d'aquest estudi ressalten els efectes perjudicials de fumar durant l'embaràs, pel qual, les dones embarassades o que pretenen quedar-se embarassades haurien de considerar seriosament deixar de fumar.



# **Prenatal Smoke Exposure and Child Psychological Problems: A Prospective Study at 7 Years of Age**

Running head: **Prenatal Smoke Exposure and Child Psychological Problems**

*Joana Roigé-Castellví<sup>a</sup>, Michelle Murphy<sup>b,c</sup>, Núria Voltas<sup>a</sup>, Pol Solé-Navais<sup>b,c</sup>, Pere Cavallé-Busquets<sup>c,d</sup>,  
Joan Fernández-Ballart<sup>b,c</sup>, Mónica Ballesteros<sup>e</sup>, Josefa Canals<sup>a</sup>*

*a. Research Center for Behavioral Assessment (CRAMC), Department of Psychology, Universitat Rovira i Virgili (URV), Tarragona (Spain).*

*b. Area of Preventive Medicine and Public Health, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universitat Rovira i Virgili (URV), IISPV, Reus (Spain).*

*c. CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn) Instituto Carlos III, Madrid (Spain).*

*d. Area of Obstetrics and Gynecology, Universitat Rovira i Virgili and Hospital Universitari Sant Joan, Reus (Spain).*

*e. Area of Obstetrics and Gynecology, Universitat Rovira i Virgili and Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona (Spain).*

Corresponding author: Prof. Josefa Canals Sans ([josefa.canals@urv.cat](mailto:josefa.canals@urv.cat))

Tel.: 977 25 78 97 / Fax: 977 55 80 88

Facultat de Ciències de l'Educació i Psicologia, Carretera de Valls, s/n,  
43007 (Tarragona, Spain)



## Child Psychopathology

### Abstract

Prenatal smoke exposure (PSE) is a risk factor for adverse effects in the offspring, including psychological problems throughout development. However, it is uncertain whether these associations are the direct result of PSE or due to other confounding factors. The aim of this study is examine the PSE effect on psychological problems in children at 7.5 years of age, considering several prenatal, neonatal and postnatal covariates.

A cohort of 266 mother-child pairs was followed from the first trimester of pregnancy until the children reached 7.5 years. PSE was assessed using a questionnaire, from prenatal clinical records and corroborated by plasma cotinine determinations in the first and second trimesters and in the cord and categorized as *unexposed*, *exposed to passive smoke*, *first trimester smoking only* and *smoking throughout pregnancy*. Child psychological problems were assessed using the *Child Behavior Checklist for ages 6–18* and the *Childhood Autism Spectrum Test*.

In multiple linear regression models, smoking during pregnancy was associated with *attention deficit/hyperactivity problems* [ $F_{(15,128)}=2.603$ ;  $p=.002$ ], *attention problems* [ $F_{(15,129)}=3.082$ ;  $p=.000$ ] and *sluggish cognitive tempo* [ $F_{(15,128)}=1.780$ ;  $p=.044$ ] CBCL/6-18 subscales along with *internalizing problems* [ $F_{(15, 129)}=2.286$ ;  $p=.007$ ], including *withdrawn/depressed* [ $F_{(15,129)}=1.828$ ;  $p=.037$ ] and *affective disorders* [ $F_{(15,129)}=2.309$ ;  $p=.006$ ]. No significant associations were found between smoking during pregnancy and externalizing problems. PSE has long-term effects on child psychological development.

**Key words:** *prenatal smoke exposure; risk factors; child development; psychological problems, ADHD.*

## Child Psychopathology

### Introduction

Prenatal smoke exposure (PSE) has adverse effects on pregnancy and fetal development (Berlin & Oncken, 2018). The prevalence of PSE has decreased considerably during recent years following public health policies such as smoke-free legislation, but the annual Spanish report published by the Public Health Agency of Barcelona (2010) reported that 28% of women still smoke during early pregnancy.

PSE has been reported to affect offspring behavior from neonatal (Hernández-Martínez, Arija Val, Escribano Subías, & Canals Sans, 2012) and infant (Stene-Larsen, Borge, & Vollrath, 2009) life to adolescence. Stroud, McCallum & Salisbury (Stroud, McCallum, & Salisbury, 2018) recently showed that PSE is associated with increased fetal activity and fetal limb movements, and that this is related to the ability to attend to stimuli and self-regulate in early infancy. Later, during childhood, PSE is associated with an increased risk of elevated inattention/impulsivity symptoms, poorer inhibitory control and hyperactivity in the offspring of smoking mothers (Desrosiers et al., 2013; Dolan et al., 2016; Melchior et al., 2015; Micalizzi et al., 2018; Miwa et al., 2016; Sutin, Flynn, & Terracciano, 2018). Additionally, there is evidence that PSE is a risk factor for attention deficit/hyperactivity (ADHD) (He, Chen, Zhu, Huan, & Ke, 2017; Huang et al., 2018; Parker, Collett, Speltz, & Werler, 2016) and externalizing disorders (Parker et al., 2016; Ruisch, Dietrich, Glennon, Buitelaar, & Hoekstra, 2018; Tanaka, Miyake, Furukawa, & Arakawa, 2016; Vaglenova, Birru, Pandiella, & Breese, 2004).

Nevertheless, this evidence is insufficient as far as a causal role for PSE in the development of ADHD is concerned (Obel et al., 2016; Zhu et al., 2014), since other studies have found that the association between PSE and ADHD is not due to causal intrauterine effects but reflects the incidence of other unmeasured confounding factors (Berlin & Oncken, 2018; Gustavson et al., 2017). Some studies using new genetically-informed approaches argue that investigating the effects of PSE on offspring is complex because it is difficult to separate these effects from other unmeasured confounding environmental, family and genetic factors that also increase the risk of externalizing problems (aggressive and oppositional defiant behavior) during child development (Latimer et al., 2012). Others have found that, even though there is a causal effect of maternal smoking on offspring externalizing problems, the explained proportion of variance was small. They concluded that later experiences could be playing a greater role in shaping offspring aggressive behavior (Dolan et al., 2016; Malanchini et al., 2018).

## Child Psychopathology

However, although investigated in only a few studies, PSE has been suggested as a risk factor for offspring internalizing problems (withdrawal, anxiety and depression) (Moylan et al., 2015; Zhang et al., 2018). While some literature supports the causal role of PSE in increasing internalizing disorders in offspring (Moylan et al., 2015; Taylor et al., 2017), others find that the PSE effects on child internalizing symptoms can be accounted for by other familial, sociodemographic or obstetric background factors (Dolan et al., 2016; Meier et al., 2017; Sutin et al., 2018). The evidence regarding the association between PSE and Autism Spectrum Disorder (ASD) is inconsistent. Whereas one recent meta-analysis corroborated the significant relationship between maternal smoking and ASD risk in offspring, another did not confirm this association (Rosen, Lee, Lee, Yang, & Burstyn, 2015).

Some authors have also investigated the differentiating effect of different prenatal smoke exposures such as paternal smoking and smoking cessation, but with unclear results. For example, some research has stated that, although the results of behavioral tests showed that paternal nicotine exposure can induce hyperactivity in offspring through epigenetic modifications, previous research on spermatozoid genes (Dai et al., 2017) indicates that its impact may be far smaller than maternal smoking (Dolan et al., 2016; Zhang et al., 2018). However, other studies have reported similar adverse effects on child development from passive smoking (Hernández-Martínez, Arija, Escribano, & Canals, 2012; Vardavas et al., 2017). Prenatal second-hand smoke exposure in rats, caused neurodevelopmental deficits in the offspring (Hall et al., 2016). These stemmed from the disruption of neurodifferentiation and resulting miswiring of neuronal circuits that culminated in behavioral dysfunction. In terms of the protective effect of smoking cessation, associations between smoking during pregnancy and behavior problems were attenuated or absent in children whose mothers quit smoking in early pregnancy (Parker et al., 2016). In a separate study, the offspring of mothers who stopped smoking had less overactive behavior and less aggression and oppositional behavior, but the risk of anxiety, depression or withdrawal problems was not reduced (Dolan et al., 2016).

Regarding underlying pathways, it is known that tobacco smoke contains numerous toxins that increase uterine and umbilical artery resistance to blood flow, impairing the maternal-fetal transport of oxygen and nutrients required for fetal development (Bush et al., 2000). Nicotine crosses the placenta and targets developing cholinergic nicotinic receptors including serotonergic and dopaminergic neurons in the fetal central nervous system. Their sensitivity is altered and neural growth and circuit formation is impaired (Slotkin et al., 2005).

## Child Psychopathology

We hypothesized that children prenatally exposed to tobacco smoke throughout pregnancy would have more externalizing behavior and attention deficit/hyperactivity problems than unexposed children. The aim of this study is to examine the effect of PSE on psychological problems in children at 7.5 years of age, accounting for several important prenatal, neonatal and postnatal covariates (including familial environment and individual factors).

### **Methods**

#### *Participants and study design*

This prospective longitudinal cohort study consisted of pregnant women recruited between 2005 and 2009 in the University Hospitals of Sant Joan (Reus) and Joan XXIII (Tarragona) and their offspring aged 7.5-8 years.

Women over 18 years of age, less than 12 weeks pregnant with a viable fetus at their first prenatal check-up, and free of chronic illnesses affecting maternal nutritional status were eligible to participate. The children born from these pregnancies were eligible to participate in the follow-up phase at 7.5 years of age. The study was approved by the Research and Ethics Committees of both of the University Hospitals and signed informed consent was obtained from all participating volunteers. Parents provided written consent for the children and the children assented verbally to participate in the study.

#### *Variables and instruments*

*Outcome variables: child emotional and behavioral problems.*

To identify emotional and behavior problems in the children at 7.5 years of age we used the *Child Behavior Checklist for ages 6–18 (CBCL/6-18)* [33]. This is a self-reported questionnaire of 113 items covering psychological problems in children and is completed by the parents. It has eight syndrome scales: *anxious depressed, withdrawn depressed, somatic complaints, social problems, thought problems, attention problems, rule-breaking behavior and aggressive behaviors*; and six DSM-oriented scales: *affective, anxiety, somatic, ADHD, oppositional defiant and conduct problems*. Additionally, anxious depressed, withdrawn depressed and somatic complaint scales constitute the *internalizing dimension*; the

## Child Psychopathology

rule-breaking behavior and aggressive behavior scales provide the *externalizing dimension*; and all scales provide a *total psychological problems scale*. Finally, scale of *sluggish cognitive tempo*, which includes attention problems and slow processing speed, was also considered. The CBCL/6-18 questionnaire provides the scores for each scale in T-scores, which, when equal to or higher than 70, are considered clinical scores. The internal reliability of the Spanish version of CBCL/6-18 ranges from .71 to .87 [34].

Parents also completed the *Childhood Autism Spectrum Test (CAST)* [35] for the children at 7.5 years of age. This consists of a 37-item self-reported screening questionnaire for autism spectrum disorders and social communication problems which provides a single total index score. Of the 37 items, 6 are control questions about general development and do not contribute to the total index score. The total score ranges from 0 to 31 and the cut-off point for possible autism spectrum problems is 15 or higher.

### *Exposures: measurement of PSE.*

Smoking exposure during pregnancy and the number of cigarettes smoked per day were recorded by questionnaire administered by a non-clinical member of the study team at 20 and 32 gestational weeks. The time that smoking was ceased during pregnancy was also recorded where applicable. Questions regarding smoking at home or at work were also asked. In addition, information regarding active smoking habits routinely recorded in the clinical history by the obstetricians was also used. Smoking habits and exposure were also assessed using biochemical data from plasma cotinine concentrations determined at <12 gestational weeks (GW), 24-27 GW and in umbilical cord plasma.

Participants with a plasma cotinine concentration of <1 ng/ml at all time points combined with non-smoking declared both by questionnaire and to their clinician were classified as non-smokers. Participants who reported exposure to passive smoking during pregnancy by questionnaire or declared themselves to be non-smokers and had a plasma cotinine concentration of >1 ng/ml and <10 ng/ml at any of the time points were classified as *passive smokers*. Participants with self-reported smoking during only the first trimester of pregnancy and/or a first trimester plasma cotinine concentration of >10 ng/ml followed by declared cessation (corroborated by a plasma cotinine concentration of <1 ng/ml during the second trimester and in the umbilical cord) were classified as *first-trimester-only smokers*. Participants who reported smoking throughout pregnancy by questionnaire or during prenatal check-ups or had a

## Child Psychopathology

plasma cotinine concentration of  $>10$  ng/ml during the first and second trimesters and/or in the cord were classified as *active smokers throughout pregnancy*.

### *Potential confounders*

We considered the following prenatal and neonatal covariates: 1) Plasma vitamin B<sub>12</sub> in the first trimester of pregnancy and anemia in late pregnancy. Mothers were classified as having low plasma vitamin B<sub>12</sub> when they were in the lowest tertile ( $\leq 319$  pmol/L), while anemia was defined as serum hemoglobin  $<11$  g/dL at 34 gestational weeks or at birth. 2) Gestational age and weight at birth adjusted for gestational age. 3) Breast feeding duration. These data were collected retrospectively at the follow-up stage.

At 7.5 years of age we took into account the following individual characteristics of the offspring:

1) Total intelligence quotient (IQ). This was obtained using the Spanish version of the Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-IV) [36]. 2) Body mass index (BMI), obtained from height and weight measured in the child, and head circumference.

We also considered socio-family data as covariates: 1) Socioeconomic status (SES) was obtained using the Hollingshead Four-Factor Index of SES [37]. 2) Parental mental health was assessed using the General Health Questionnaire (GHQ-28) [38]. 3) Postnatal smoking was obtained from the questionnaire administered to parents, which was specially designed for the purpose and administered by a member of the research team. Child plasma cotinine was determined in a subgroup of children who provided a blood sample ( $n = 147$ ), which enabled us to confirm the responses to the questionnaire.

### *Statistical analyses*

ANOVA and chi-squared tests were used to compare neonatal characteristics and sociodemographic and child descriptive data for the four PSE groups. Pearson correlation was used to examine the relationship between maternal mental health status and smoking habits.

Child psychological problems (CAST total score and T-scores from CBCL/6-18 scales) were compared between PSE groups by unpaired Student t-test analyses.

## Child Psychopathology

We tested our hypothesis using multivariable linear regressions for each scale of the CBCL/6-18 (T-scores) and the CAST total score, adjusted by covariates using the enter method. Data were analyzed using IBM SPSS Statistics Desktop 22.0.

### Results

#### *Descriptive data and differences between prenatal smoking exposure groups.*

As far as tobacco exposure is concerned, 57.4% (n=156) of the women did not smoke during pregnancy, 14.0% (n=38) were passively exposed to tobacco smoke, 11.8% (n=32) quit smoking during early pregnancy, and 14.7% (n=40) smoked throughout pregnancy. Of the smokers, 48.5% (n=16) reported smoking 1-5 cigarettes/day, 42.4% (n=14) reported smoking 6-10 cigarettes/day, and 9.1% (n=3) reported smoking more than 10 cigarettes/day.

Descriptive data for pregnancy, birth, neonatal period and follow-up stage according to PSE and differences between PSE groups are shown in Table 1. The mean total IQ of the children was within the normal-high range (115.73; SD = 12.48; min. = 83 – max. = 154), while BMI (16.54; SD = 2.44; min. = 12.78 – max. = 28.06) was slightly above the 50th percentile (World Health Organization). Only 4.8% (n=13) of the children were from families with low SES, and 39.0% (n=106) of the offspring were postnatally exposed to tobacco smoke. Significant differences between PSE groups in birth and follow-up stage characteristics, were found for child age, breast feeding duration, postnatal smoke and familial SES (see Table 1). Offspring who were prenatally exposed throughout or only during early pregnancy were breast-fed for less time compared to non-exposed offspring. Bivariate correlations showed that smoking mothers were more anxious (STAI-T) than non-smoking mothers ( $p = 0.001$ ).

INSERT TABLE 1 ABOUT HERE

Postnatal smoke exposure was more prevalent in children who had been prenatally exposed for all PSE groups. Smokers (active or passive) were more prevalent in the low and mid SES.

#### *Relationship between PSE groups and psychological problems*

## Child Psychopathology

Overall, the mean CAST total score (6.49; SD = 3.39) and CBCL/6-18 total problem scores (51.00; SD = 9.77) were within the normal range. No significant relationship between PSE group and psychological problems was observed (Table 2).

INSERT TABLE 2 ABOUT HERE

We analyzed whether PSE was adversely associated with child psychological problems using multivariable linear regression analysis. Table 3 shows the significant models testing the associations between PSE group and CAST total score and CBCL/6-18 scales. After adjusting for covariates, smoking during pregnancy was associated with both ADHD and internalizing symptoms. PSE was positively associated with attention problems ( $\beta = 2.408$ ;  $p = .017$ ), sluggish cognitive tempo ( $\beta = .209$ ;  $p = .046$ ) and ADHD problems ( $\beta = .260$ ;  $p = .010$ ) CBCL/6-18 scales, independently of other obstetrical, individual and familial variables. Results also showed that smoking during pregnancy was a significant predictor of internalizing problems ( $\beta = .298$ ;  $p = .004$ ), and withdrawn/depressed ( $\beta = .226$ ;  $p = .030$ ) and affective disorders ( $\beta = .298$ ;  $p = .004$ ).

In addition, passive smoking was positively associated with aggressive behavior ( $\beta = .229$ ;  $p = .015$ ), externalizing problems ( $\beta = .237$ ;  $p = .013$ ) and oppositional defiant problems ( $\beta = .205$ ;  $p = .031$ ). Finally, CBCL/6-18 total problem score was also predicted by both passive smoking ( $\beta = .218$ ;  $p = .019$ ) and smoking during the first trimester ( $\beta = .218$ ;  $p = .015$ ).

INSERT TABLE 3 ABOUT HERE

### Discussion

This study prospectively examined the effects of PSE on offspring psychological problems in 7.5-year-old children with low psychosocial risk, taking into account different kinds of exposures and controlling for a wide range of covariates. Birth (weight and gestational age) and developmental outcomes (IQ and anthropometric parameters) were within the normal range, and only a small percentage of participants had chronic illness. Regarding smoke exposure, few participants (14.7%) were prenatally exposed, and of these 9.1% of the mothers reported smoking more than 10 cigarettes per day. Most of the children prenatally exposed (77.5%) were also postnatally exposed.



## Child Psychopathology

The bivariate analyses showed no significant association between any PSE group and offspring psychological problems. Bearing in mind that disentangling the causal effects from the long-term effects of PSE is difficult because of the wide range of other factors that influence child development (Taylor et al., 2017), we adjusted the analyses for potential obstetrical, individual and socio-family confounders such as gestational age (Ask et al., 2018), birthweight (Tore et al., 2018), prenatal nutritional deficits (Grossman, 2017; Jackson & Vaughn, 2018; Roigé-Castellví, Murphy, Fernández-Ballart, & Canals, 2019), child IQ (Park, Hong, Lee, & Park, 2016), child BMI (Canals-Sans et al., 2018; Rankin et al., 2016), parental psychopathology (Rees, Channon, & Waters, 2019), SES (Conger, Conger, & Martin, 2010) and postnatal smoke exposure (Cho, Choi, Park, & Kwon, 2018). We also took into account the child's sex because the prevalence of psychological problems vary between girls (greater risk of internalizing problems) and boys (greater risk of ADHD, ASD or externalizing problems) (Canals, Morales-Hidalgo, Jané, & Domènech, 2018; Demmer, Hooley, Sheen, McGillivray, & Lum, 2017; Halladay et al., 2015; Maeng & Milad, 2015). When these variables were considered, we observe that maternal smoking is a risk factor for ADHD problems (including attention problems and sluggish cognitive tempo) and also for internalizing problems (including withdrawn/depressed and affective disorders). In contrast to some previous studies which suggest that this association is accounted for by familial factors (Gustavson et al., 2017; Huang et al., 2018; Taylor et al., 2017), these results suggest a causal effect of PSE on child psychological problems.

The effect of PSE on the risk of ADHD problems supports data from previous studies (He et al., 2017; Huang et al., 2018). Indeed, neuroimaging studies reported decreased activity in the supramarginal gyrus and the anterior cingulate cortex as well as a thinner cortex in the inferior frontal gyrus in exposed offspring, something that has repeatedly been observed in ADHD (Holz et al., 2014). Elsewhere, Marceau (2017) reported that the potential effect of PSE was restricted to hyperactive/impulsive behaviors rather than inattention symptoms. However, we found a relationship for both attention symptoms and hyperactivity/impulsive symptoms.

In line with Moylan (2015), we also found that PSE predicted the presence of internalizing problems even after controlling for potential confounders such as emotional problems in mothers (Rees et al., 2019). Our data did not support those of Brion et al. (2010), in which the PSE effects on internalizing disorders disappeared after controlling for sociodemographic and familial factors such as educational level, income, ethnicity, parent psychopathology, alcohol consumption during pregnancy or child's sex. A

## Child Psychopathology

biological mechanism for the relationship between PSE and internalizing problems in offspring has been suggested by rat studies, which indicate that PSE may be linked to a reduction in a marker for the serotonin transporter and that this is related to the presence of depressive symptoms (Xu, Seidler, Ali, Slikker, & Slotkin, 2001).

In terms of Autism Spectrum Disorder (ASD) symptoms, like in previous studies we found no relation between PSE and the CAST total scores (Rosen et al., 2015). However, in contrast to the data supplied by other authors (Tzoumakis et al., 2018; Zhang et al., 2018), our results showed that smoking during pregnancy was not a risk factor for externalizing problems. Nevertheless, the relationship between these problems and passive smoking may point to the effect of other sociodemographic factors rather than PSE effects.

We carried out a well-characterized prospective birth cohort study in which PSE data were collected accurately throughout pregnancy. We classified pregnant women into PSE groups according to information from 3 different sources: interview, plasma cotinine concentration and clinical records. Regarding the accuracy of the data collection process, participants were interviewed using a specially-designed questionnaire administered by a non-clinical researcher from the study to ensure data confidentiality and obtain honest responses in each trimester of pregnancy. Importantly, we had maternal cotinine levels from two different points of time in the pregnancy and from the umbilical cord. This enabled us to confidently classify pregnant women into PSE groups with different exposure conditions. Additionally, as mentioned above, we controlled our analyses using a wide range of covariates such as nutritional deficits during pregnancy, gestational age at birth, child cognitive and anthropometrical characteristics, breast feeding duration, sociodemographic factors and familial mental health, which have been described as possible risk factors for child development. In this regard it is also important to note that we adjusted for information on postnatal smoke exposure, which was contrasted with child cotinine levels at age 7.5. To our knowledge, no previous research work has taken this into account. Control for potential covariates is relevant for determining the degree to which the associations between PSE and the offspring outcomes were related to causal intrauterine effects or to the presence of other potential risk factors.

Limitations to our study include the small sample size for subgroup analysis, which was due to the longitudinal prospective design of the study in which it was difficult to maintain participation over 7.5

## Child Psychopathology

years. Also, PSE levels were relatively low, which may have been due to increased awareness of the harmful effects of smoking. In addition, few children obtained clinical scores in psychopathological assesment, although this is normal in research with a non-clinical population. Finally, this is an observational study, but then again it would clearly be unethical to investigate the effects of smoking on offspring in any other way in humans.

Overall, the results showed significant long-term effects of PSE on the presence of ADHD and internalizing symptoms in offspring, independently of other variables that may have an effect on psychological problems. In contrast, we did not observe any adverse effects of PSE on ASD symptomatology.

In conclusion, mechanistic pathways between PSE and offspring behavior are complex and determined by multiple factors. Nevertheless, considering these findings and other established adverse effects of smoking, pregnant women should avoid tobacco smoke exposure during pregnancy.

### *Acknowledgments*

*This work was funded by* the Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología, (SAF2005-05096), the Instituto de Salud Carlos III, the Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica, the Instituto de Salud Carlos III – Fondo de Investigaciones Sanitarias, cofinanced by FEDER (10/00035, 13/02500; 16/00506; IISPV 2010/21), Centros de Investigación Biomédica en Red CIBERobn, AGAUR SGR (2009-1237, 2014-332), and Italfarmaco S.A. Spain.

The study is registered in clinicaltrials.gov: NCT01778205

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01778205>.

### *Conflict of interest*

The authors declare that they have no conflict of interest.

## Child Psychopathology

### References

- Achenbach, T. M., & Rescorla, L. A. (2001). *Manual for the ASEBA School-Age Forms & Profiles*. Burlington, VT: University of Vermont, Research Center for Children, Youth & Families.
- Ask, L., Gustavson, K., Ystrom, E., Havdahl, K. A., Tesli, M., Askeland, R. B., & Reichborn-Kjennerud, T. (2018). Association of gestational age at birth with symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *JAMA Pediatrics*, *172*(8), 749–756.
- Berlin, I., & Oncken, C. (2018). Maternal Smoking During Pregnancy and Negative Health Outcomes in the Offspring. *Nicotine & Tobacco Research*, (June), 663–664. <https://doi.org/10.1093/ntr/nty035>
- Brion, M.-J., Victora, C., Matijasevich, A., Horta, B., Anselmi, L., Steer, C., ... Davey Smith, G. (2010). Maternal Smoking and Child Psychological Problems: Disentangling Causal and Noncausal Effects. *Pediatrics*, *126*(1), e57–e65. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2754>
- Bush, P. G., Mayhew, T. M., Abramovich, D. R., Aggett, P. J., Burke, M. D., & Page, K. R. (2000). Maternal cigarette smoking and oxygen diffusion across the placenta. *Placenta*, *21*, 824–833. <https://doi.org/10.1053/plac.2000.0571>
- Canals-Sans, J., Blanco-Gómez, A., Luque, V., Ferré, N., Morales-Hidalgo, P., Hidalgo, ... Escribano, J. (2018). Association of overweight and obesity with psychological problems in school children. *Revista de Psicopatología y Psicología Clínica*, *23*(1), 25–34. <https://doi.org/10.5944/rppc.vol.23.num.1.2018.19132>
- Canals, J., Morales-Hidalgo, P., Jané, M. C., & Domènech, E. (2018). ADHD Prevalence in Spanish Preschoolers: Comorbidity, Socio-Demographic Factors, and Functional Consequences. *Journal of Attention Disorders*, *22*(2), 143–153. <https://doi.org/10.1177/1087054716638511>
- Cho, Y. J., Choi, R., Park, S., & Kwon, J. won. (2018). Parental smoking and depression, and attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Korean national health and nutrition examination survey 2005-2014. *Asia-Pacific Psychiatry*, *10*, e12327. <https://doi.org/10.1111/appy.12327>
- Conger, R. D., Conger, K. J., & Martin, M. J. (2010). Socioeconomic status, family processes, and individual development. *Journal of Marriage and Family*, *72*, 685–704. <https://doi.org/10.1111/j.1741-3737.2010.00725.x>
- Dai, J., Wang, Z., Xu, W., Zhang, M., Zhu, Z., Zhao, X., ... Qiao, Z. (2017). Paternal nicotine exposure defines different behavior in subsequent generation via hyper-methylation of mmu-miR-15b. *Scientific Reports*, *7*, 7286. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07920-3>
- Demmer, D. H., Hooley, M., Sheen, J., McGillivray, J. A., & Lum, J. A. G. (2017). Sex differences in the prevalence of oppositional defiant disorder during middle childhood: a meta-analysis. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *45*, 313–325. <https://doi.org/10.1007/s10802-016-0170-8>
- Desrosiers, C., Boucher, O., Forget-Dubois, N., Dewailly, É., Ayotte, P., Jacobson, S. W., ... Muckle, G. (2013). Associations Between Prenatal Cigarette Smoke Exposure and Externalized Behaviors at School Age Among Inuit Children Exposed to Environmental Contaminants. *Neurotoxicology and Teratology*, *39*. <https://doi.org/doi:10.1016/j.ntt.2013.07.010>
- Dolan, C. V., Geels, L., Vink, J. M., van Beijsterveldt, C. E. M., Neale, M. C., Bartels, M., & Boomsma, D. I. (2016). Testing Causal Effects of Maternal Smoking During Pregnancy on Offspring's Externalizing and Internalizing Behavior. *Behavior Genetics*, *46*, 378–388. <https://doi.org/10.1007/s10519-015-9738-2>
- Grossman, A. (2017). Review of the plausibility of iron deficiency hypothesis of autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *4*(3), 205–208.
- Gustavson, K., Ystrom, E., Stoltenberg, C., Susser, E., Surén, P., Magnus, P., ... Reichborn-Kjennerud, T. (2017). Smoking in Pregnancy and Child ADHD. *Pediatrics*, *139*(2), e20162509. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-2509>
- Hall, B. J., Cauley, M., Burke, D. A., Kiany, A., Slotkin, T. A., Levin, E. D., & Al, H. E. T. (2016). Cognitive and behavioral impairments evoked by low-level exposure to tobacco smoke

## Child Psychopathology

components: comparison with nicotine alone. *Toxicological Sciences*, 151(2), 236–244.  
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfw042>

- Halladay, A. K., Bishop, S., Constantino, J. N., Daniels, A. M., Koenig, K., Palmer, K., ... Szatmari, P. (2015). Sex and gender differences in autism spectrum disorder: summarizing evidence gaps and identifying emerging areas of priority. *Molecular Autism*, 6, 36. <https://doi.org/10.1186/s13229-015-0019-y>
- He, Y., Chen, L., Zhu, L.-H., Huan, L.-L., & Ke, F.-F. (2017). Maternal Smoking During Pregnancy and ADHD: Results From a Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Journal of Attention Disorders*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1177/1087054717696766>
- Hernández-Martínez, C., Arija, V., Escribano, J., & Canals, J. (2012). A longitudinal study on the effects of maternal smoking and secondhand smoke exposure during pregnancy on neonatal neurobehavior. *Early Human Development*, 88, 403–408. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2011.10.004>
- Hernández-Martínez, C., Arija Val, V., Escribano Subías, J., & Canals Sans, J. (2012). A longitudinal study on the effects of maternal smoking and secondhand smoke exposure during pregnancy on neonatal neurobehavior. *Early Human Development*, 88, 403–408. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2011.10.004>
- Hollingshead, A. B. (2011). Four factor index of social status (Unpublished Working Paper, 1975). *Yale Journal of Sociology*, 8, 21–52. Retrieved from [http://elsinore.cis.yale.edu/sociology/yjs/yjs\\_fall\\_2011.pdf#page=21](http://elsinore.cis.yale.edu/sociology/yjs/yjs_fall_2011.pdf#page=21)
- Holz, N. E., Boecker, R., Baumeister, S., Hohm, E., Zohsel, K., Buchmann, A. F., ... Laucht, M. (2014). Effect of Prenatal Exposure to Tobacco Smoke on Inhibitory Control. *JAMA Psychiatry*, 71(7), 786–796. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.343>
- Huang, L., Wang, Y., Zhang, L., Zheng, Z., Tingting, Z., Qu, Y., & Dezhi, M. (2018). Maternal Smoking and Attention- Deficit / Hyperactivity Disorder in Offspring : A Meta-analysis. *Pediatrics*, 141(1), 1–13. <https://doi.org/https://doi.org/10.1542/peds.2017-2465>
- Jackson, D. B., & Vaughn, M. G. (2018). Maternal medical risks during pregnancy and childhood externalizing behavior. *Social Science & Medicine*, 207, 19–24. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2018.04.032>
- Latimer, K., Wilson, P., Kemp, J., Thompson, L., Sim, F., Gillberg, C., ... Minnis, H. (2012). Disruptive behaviour disorders: A systematic review of environmental antenatal and early years risk factors. *Child: Care, Health and Development*, 38(5), 611–628. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2214.2012.01366.x>
- Lobo, A., Pérez-Echeverría, M. J., & Artal, J. (1986). Validity of the scaled version of the General Health Questionnaire (GHQ-28) in a Spanish population. *Psychological Medicine*, 16(1), 135–140.
- Maeng, L. Y., & Milad, M. R. (2015). Sex differences in anxiety disorders: Interactions between fear, stress, and gonadal hormones. *Hormones and Behavior*, 76, 106–117. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.04.002>
- Malanchini, M., Smith-Woolley, E., Ayorech, Z., Rimfeld, K., Krapohl, E., Vuoksimaa, E., ... Plomin, R. (2018). Aggressive behaviour in childhood and adolescence: the role of smoking during pregnancy, evidence from four twin cohorts in the EU-ACTION consortium. *Psychological Medicine*, 1–9. <https://doi.org/10.1017/S0033291718001344>
- Marceau, K., Cinnamon Bidwell, L., Karoly, H. C., Evans, A. S., Todorov, A. A., Palmer, R. H., ... Knopik, V. S. (2017). Within-Family Effects of Smoking during Pregnancy on ADHD: the Importance of Phenotype. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 1–15. <https://doi.org/10.1007/s10802-017-0320-7>
- Meier, S. M., Plessen, K. J., Verhulst, F., Mors, O., Mortensen, P. B., Pedersen, C. B., & Agerbo, E. (2017). Familial confounding of the association between maternal smoking during pregnancy and internalizing disorders in offspring. *Psychological Medicine*, 47(8), 1417–1426.
- Melchior, M., Hersi, R., van der Waerden, J., Larroque, B., Saurel-Cubizolles, M. J., Chollet, A., ... Thiebaugeorge, O. (2015). Maternal tobacco smoking in pregnancy and children's socio-emotional

## Child Psychopathology

- development at age 5: The EDEN mother-child birth cohort study. *European Psychiatry*, 30, 562–568. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.03.005>
- Micalizzi, L., Marceau, K., Brick, L. A., Palmer, R. H., Todorov, A. A., Heath, A. C., ... Knopik, V. S. (2018). Inhibitory control in siblings discordant for exposure to maternal smoking during pregnancy. *Developmental Psychology*, 54(2), 199–208.
- Miwa, K., Tanaka, M., Okazaki, S., Yagita, Y., Sakaguchi, M., Mochizuki, H., & Kitagawa, K. (2016). Increased total homocysteine levels predict the risk of incident dementia independent of cerebral small-vessel diseases and vascular risk factors. *Journal of Alzheimer's Disease*, 49(2), 503–513.
- Moylan, S., Gustavson, K., Øverland, S., Karevold, E. B., Jacka, F. N., Pasco, J. A., & Berk, M. (2015). The impact of maternal smoking during pregnancy on depressive and anxiety behaviors in children: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *BMC Medicine*, 13–24. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0257-4>
- Obel, C., Zhu, J. L., Olsen, J., Breining, S., Li, J., Grønberg, T. K., ... Rutter, M. (2016). The risk of attention deficit hyperactivity disorder in children exposed to maternal smoking during pregnancy - A re-examination using a sibling design. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 57(4), 532–537. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12478>
- Park, B., Hong, J., Lee, S.-H., & Park, H. (2016). Functional connectivity of child and adolescent attention deficit hyperactivity disorder patients: correlation with IQ. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10, 565. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00565>
- Parker, S. E., Collett, B. R., Speltz, M. L., & Werler, M. (2016). Prenatal smoking and childhood behavior problems: is the association mediated by birth weight? *J Dev Orig Health Dis*, 16, 1–9. <https://doi.org/10.1017/S2040174416000039>
- Rankin, J., Matthews, L., Cobley, S., Han, A., Sanders, R., Wiltshire, H. D., & Baker, J. S. (2016). Psychological consequences of childhood obesity: psychiatric comorbidity and prevention. *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics, Volume 7*, 125–146. <https://doi.org/10.2147/AHMT.S101631>
- Rees, S., Channon, S., & Waters, C. S. (2019). The impact of maternal prenatal and postnatal anxiety on children's emotional problems: a systematic review. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 28, 257–280. <https://doi.org/10.1007/s00787-018-1173-5>
- Roigé-Castellví, J., Murphy, M., Fernández-Ballart, J., & Canals, J. (2019). Moderately elevated preconception fasting plasma total homocysteine is a risk factor for psychological problems in childhood. *2Public Health Nutrition*, 1–9. <https://doi.org/https://doi.org/10.1017/S1368980018003610>
- Rosen, B. N., Lee, B. K., Lee, N. L., Yang, Y., & Burstyn, I. (2015). Maternal Smoking and Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45, 1689–1698. <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2327-z>
- Ruisch, I. H., Dietrich, A., Glennon, J. C., Buitelaar, J. K., & Hoekstra, P. J. (2018). Maternal substance use during pregnancy and offspring conduct problems: A meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 84(July 2017), 325–336. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.08.014>
- Sardinero, E., Massa, J. L. P., & Muñoz, J. (1997). El cuestionario CBCL de Achenbach: adaptación española y aplicaciones clínico-epidemiológicas. *Clinica y Salud: Revista de Psicología Clínica y Salud*, 8(3), 447–480.
- Slotkin, T. A., Seidler, F. J., Qiao, D., Aldridge, J. E., Tate, C. A., Cousins, M. M., ... Spindel, E. R. (2005). Effects of prenatal nicotine exposure on primate brain development and attempted amelioration with supplemental choline or Vitamin C: Neurotransmitter receptors, cell signaling and cell development biomarkers in fetal brain regions of Rhesus monkeys. *Neuropsychopharmacology*, 30, 129–144. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300544>
- Stene-Larsen, K., Borge, A., & Vollrath, M. E. (2009). Maternal Smoking in Pregnancy and Externalizing Behavior in 18-Month-Old Children: Results From a Population-Based Prospective Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 3, 283–289. <https://doi.org/doi: 10.1097/CHI.0b013e318195bcfb>

## Child Psychopathology

- Stroud, L. R., McCallum, M., & Salisbury, A. L. (2018). Impact of maternal prenatal smoking on fetal to infant neurobehavioral development. *Development and Psychopathology*, *30*, 1087–1105. <https://doi.org/10.1017/s0954579418000676>
- Sutin, A. R., Flynn, H. A., & Terracciano, A. (2018). Maternal cigarette smoking during pregnancy and the trajectory of externalizing and internalizing symptoms across childhood: Similarities and differences across parent, teacher, and self reports. *Journal of Psychiatric Research*, *91*, 145–148. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.03.003>.Maternal
- Tanaka, K., Miyake, Y., Furukawa, S., & Arakawa, M. (2016). Perinatal smoking exposure and behavioral problems in Japanese children aged 5 years: The Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *Environmental Research*, *151*, 383–388. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.08.010>
- Taylor, A. E., Carslake, D., Mola, C. L. De, Rydell, M., Tom, I. L. N., Bjørngaard, J. H., ... Munafò, M. R. (2017). Maternal smoking in pregnancy and offspring depression : a cross cohort and negative control study. *Scientific Reports*, *7*(1), 12579. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11836-3>
- Tore, E. C., Antoniou, E. E., Reed, K., Southwood, T. R., Smits, L., McCleery, J. P., & Zeegers, M. P. (2018). The association of intrapair birth-weight differences with internalizing and externalizing behavior problems. *Twin Research and Human Genetics*, *21*(3), 253–262. <https://doi.org/https://doi.org/10.1017/thg.2018.13>
- Tzoumakis, S., Carr, V. J., Dean, K., Laurens, K. R., Kariuki, M., Harris, F., & Green, M. J. (2018). Prenatal maternal smoking, maternal offending, and offspring behavioural and cognitive outcomes in early childhood. *Criminal Behaviour and Mental Health*, *28*, 397–408. <https://doi.org/10.1002/cbm.2089>
- Vaglenova, J., Birru, S., Pandiella, N. M., & Breese, C. R. (2004). An assessment of the long-term developmental and behavioral teratogenicity of prenatal nicotine exposure. *Behavioural Brain Research*, *150*, 159–170. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.07.005>
- Vardavas, C. I., Hohmann, C., Patelarou, E., Martinez, D., Henderson, A. J., Granell, R., ... Fantini, M. P. (2017). The independent role of prenatal and postnatal exposure to active and passive smoking on the development of early wheeze in children. *Pediatrics*, *140*(Supplement 3), S187–S187. <https://doi.org/10.1183/13993003.01016-2015>
- Wechsler, D. (2005). *Wechsler Intelligence Scale for Children—fourth edition technical and interpretive manual*. (T. Ediciones, Ed.). Barcelona.
- Williams, J., Scott, F., Stott, C., Allison, C., Bolton, P., Baron-Cohen, S., & Brayne, C. (2005). The CAST (Childhood Asperger Syndrome Test): Test accuracy. *Autism*, *9*(1), 45–68. <https://doi.org/10.1177/1362361305049029>
- Xu, Z., Seidler, F. J., Ali, S. F., Slikker, W., & Slotkin, T. A. (2001). Prenatal and adolescent nicotine administration: effects on CNS 5HT systems. *Toxicologist*, *914*, 166–178.
- Zhang, M., Xu, W., He, G., Zhang, D., Zhao, X., Dai, J., ... Qiao, Z. (2018). Maternal nicotine exposure has severe cross-generational effects on offspring behavior. *Behavioural Brain Research*, *348*, 263–266. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.04.033>
- Zhu, J. L., Olsen, J., Liew, Z., Li, J., Niclasen, J., & Obel, C. (2014). Parental Smoking During Pregnancy and ADHD in Children: The Danish National Birth Cohort. *Pediatrics*, *134*(2), e382–e388. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-0213>

## Child Psychopathology

Table 1.

Sample characteristics according to Prenatal Smoke Exposure groups.

	Non-smoker (n = 156)	Passive smoker (n = 38)	First-trimester only (n = 32)	Smoker throughout (n = 40)	<i>p value</i>
<i>Birth</i>					
Birthweight (g) <sup>1</sup>	3238.92 (181.15)	3250.22 (198.11)	3276.52 (191.54)	3247.98 (178.05)	.778
Gestational age (weeks) <sup>1</sup>	39.02 (1.33)	39.06 (1.46)	39.28 (1.40)	39.07 (1.33)	.813
Sex (male) <sup>2</sup>	46.8 (73)	47.4 (18)	46.9 (15)	55.0 (22)	.826
Eutocic birth <sup>2</sup>	30.8 (48)	44.7 (17)	43.8 (14)	25.0 (10)	.760
Maternal age <sup>1</sup>	32.33 (3.64)	30.55 (4.85)	31.97 (4.17)	32.15 (4.49)	.113
<i>Follow-up stage</i>					
Age (months) <sup>1</sup>	86.62 (11.03)	89.37 (2.44)	88.84 (6.68)	88.93 (6.14)	.030
IQ <sup>1.a</sup>	116.79 (12.56)	111.68 (12.82)	117.59 (10.96)	114.05 (11.71)	.088
BMI <sup>1.b</sup>	16.46 (2.35)	16.81 (2.86)	16.93 (2.64)	16.57 (2.44)	.633
Head circumference <sup>1</sup>	51.92 (1.69)	51.67 (1.71)	51.56 (1.07)	52.24 (1.54)	.267
Breast feeding duration (months) <sup>1</sup>	8.96 (11.70)	6.84 (8.12)	3.84 (5.38)	4.62 (5.33)	.000
Chronic illness <sup>2</sup>	5.8 (9)	2.6 (1)	12.5 (4)	2.5 (1)	.255
Family member with mental disorder <sup>2</sup>	20.5 (32)	23.7 (9)	25.0 (8)	22.5 (9)	.913
Postnatal smoke exposure (exposed) <sup>2</sup>	18.6 (29)	63.2 (24)	68.8 (22)	77.5 (31)	.000
Family SES <sup>2.c</sup>					
Low	2.6 (4)	13.2 (5)	43.8 (14)	10.0 (4)	
Medium	37.8 (59)	50.0 (19)	53.1 (17)	60.0 (24)	.001
High	56.4 (88)	28.9 (11)	-	30.0 (12)	
Parental psychological health <sup>1.d</sup>	13.97 (6.81)	16.03 (8.64)	16.14 (7.49)	15.62 (7.04)	.239

1. Mean (SD) / ANOVA (Snedecor's F)

2. Percentage (n) / chi-square ( $\chi^2$ )

a. Total Intelligence Quotient (Wechsler Intelligence Scale for Children)

b. Body Mass Index

c. Socioeconomic Status

d. Total score in General Health Questionnaire (GHQ-28)



Child Psychopathology

Table 2.

Association between child psychological problems and Prenatal Smoke Exposure.

	Non-smoker (n = 156)	Passive smoker (n = 38)	First- trimester only (n = 32)	Smoker throughout (n = 40)	F	<i>p</i> value
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)		
CAST <sup>1</sup>						
Total score	6.28 (3.22)	6.81 (3.88)	5.54 (2.53)	7.67 (3.87)	2.469	.063
CBCL/6-18 SUBSCALES <sup>2</sup>						
Anxious / Depressed	55.24 (7.20)	55.44 (6.13)	56.17 (6.41)	54.51 (5.45)	.338	.798
Withdrawn / Depressed	54.40 (5.68)	56.13 (6.85)	54.90 (5.70)	54.73 (6.02)	.745	.526
Somatic complaints	54.93 (5.28)	55.25 (7.10)	54.66 (5.19)	55.78 (6.32)	.283	.838
Social problems	53.52 (5.78)	54.94 (6.45)	53.21 (3.92)	52.86 (4.19)	.920	.432
Thought problems	53.96 (6.24)	53.53 (6.13)	54.76 (6.90)	55.08 (6.92)	.486	.692
Attention problems	56.02 (7.93)	56.63 (7.35)	55.79 (5.31)	57.16 (8.63)	.273	.845
Rule breaking behavior	52.65 (4.23)	54.06 (4.46)	53.48 (4.88)	53.62 (5.65)	1.147	.331
Aggressive behavior	54.29 (6.59)	56.31 (6.18)	55.21 (5.80)	55.24 (7.33)	.932	.426
SYNDROME SUBSCALES <sup>2</sup>						
Externalizing problems	52.23 (9.28)	53.75 (8.98)	53.00 (9.09)	52.30 (9.19)	.270	.847
Total problems	49.13 (9.53)	53.50 (8.66)	50.76 (10.23)	49.89 (11.71)	1.758	.156
Internalizing problems	50.24 (9.32)	53.38 (9.42)	51.28 (9.34)	51.84 (10.90)	1.042	.375
DSM-ORIENTED SUBSCALES <sup>2</sup>						
Affective problems	54.62 (6.08)	56.13 (7.04)	55.41 (6.53)	55.57 (6.02)	.644	.587
Anxiety problems	55.03 (6.32)	55.69 (6.42)	57.55 (6.73)	54.70 (5.44)	1.478	.221
Somatic problems	54.53 (5.28)	55.28 (6.74)	54.34 (5.37)	56.00 (7.06)	.757	.519
ADHD problems	54.31 (6.24)	55.94 (6.81)	55.10 (6.41)	57.27 (7.47)	2.189	.090
Oppositional defiant problems	54.64 (5.70)	56.84 (5.57)	56.28 (6.31)	55.84 (7.98)	1.346	.263
Conduct problems	52.38 (4.29)	54.41 (5.24)	53.31 (5.35)	53.11 (5.67)	1.672	.174
OTHER CBCL/6-18 SUBSCALES <sup>2</sup>						
Sluggish cognitive tempo	54.43 (6.62)	55.81 (7.49)	54.14 (5.57)	54.84 (7.69)	.422	.737
Obsessive- compulsive problems	54.01 (6.52)	53.84 (5.17)	53.97 (5.08)	54.16 (4.96)	.017	.997
Post-traumatic stress problems	54.99 (6.84)	55.00 (6.73)	56.14 (6.72)	55.19 (6.22)	.242	.867

ANOVA test.

1. *Childhood Autism Spectrum Test (CAST)*
2. *Child Behavior Checklist for ages 6 – 18 (CBCL/6-18)*

## Child Psychopathology

*Table 3.*

Significant prediction models of the presence of psychological problems according to Prenatal Smoke Exposure groups.

	$\beta$	<i>p value</i>	$R^2$ corrected	F
Withdrawn/Depressed		.037	.079	$F_{(15, 129)} = 1.828$
<i>Smoke throughout</i>	.226	.030		
Attention problems		.000	.178	$F_{(15, 129)} = 3.082$
<i>Smoke throughout</i>	2.408	.017		
Internalizing problems		.007	.118	$F_{(15, 129)} = 2.286$
<i>Smoke throughout</i>	.276	.007		
Affective disorders		.006	.121	$F_{(15, 129)} = 2.309$
<i>Smoke throughout</i>	.298	.004		
ADHD problems		.002	.114	$F_{(15, 128)} = 2.603$
<i>Smoke throughout</i>	.260	.010		
Sluggish cognitive tempo		.044	.076	$F_{(15, 128)} = 1.780$
<i>Smoke throughout</i>	.209	.046		

Multivariable linear regression (enter method) for each *Child Behavior Checklist for ages 6 – 18*

(CBCL/6-18) subscale and *Childhood Autism Spectrum Test* (CAST total score).

Adjusted by: sex (0: girl; 1: boy), gestational age (weeks), birthweight (gr.), breast feeding (duration in months), maternal anemia, low B<sub>12</sub>, GHQ-28 (total score), postnatal smoke exposure (0: absence; 1: presence), familial SES (index score), total IQ (total score), BMI (Kg/m<sup>2</sup>) and head circumference (cm.).



## Predictive value of Child Behaviour Checklist/6-18, Youth Self-Report and Conners 3 AI for ADHD in school-aged children

Joana Roigé-Castellví, Paula Morales-Hidalgo, Núria Voltas, Carmen Hernández-Martínez, Andreu Vigil-Colet, Josefa Canals

Revista: **Behavioral Psychology** (Factor d'impacte: **0.898**)

Estat: **ACCEPTAT**

Data d'acceptació: **10 d'abril del 2019**

### Resum:

El TDAH és un trastorn neuropsiquiàtric altament prevalent que es caracteritza per un patró persistent de falta d'atenció i/o hiperactivitat-impulsivitat que interfereixen en el funcionament del nen. Les entrevistes estructurades són els instruments més recomanables per al diagnòstic de TDAH, no obstant, l'ús de qüestionaris per a la detecció del TDAH és cada vegada més freqüent. El Conners 3 AI és un instrument específic per a la detecció del TDAH, mentre que els instruments del sistema ASEBA (CBCL/6-18 i YSR/11-18) són escales que avaluen una àmplia gamma de problemes psicològics en l'infant.

En aquest estudi es volia comprovar quin és el millor predictor per al diagnòstic del TDAH d'entre les escales del Conners 3 AI (versió de pares i mestres) i les escales específiques del CBCL/6-18 (pares) i del YSR/11-18 (auto-informat) i si l'ús conjunt d'aquests instruments millora la capacitat predictiva respecte a l'ús del millor predictor en la població escolar. Es va considerar el no-diagnòstic, diagnòstic subclínic i clínic de TDAH, així com les diferents presentacions: inatenta, hiperactiva i combinada.

L'escala *problemes d'atenció* del CBCL/6-18 va ser el millor predictor. Específicament, per la presentació inatenta, el millor predictor va ser l'escala de *temps cognitiu lent* i per a les presentacions hiperactiva i combinada, l'escala de *DSM problemes d'atenció* (ambdós escales procedents del CBCL/6-18). L'ús combinat de diferents escales va mostrar una millor capacitat predictiva respecte a l'ús del millor predictor solament.

En definitiva, tant les escales específiques del CBCL/6-18 com les escales del Conners 3 AI (versió de pares i mestres) van demostrar ser instruments vàlids per a la detecció del TDAH.





## Behavioral Psychology/Psicología Conductual

Revista Internacional de Psicología Clínica y de la Salud

Apartado de Correos 11060 - 18080 Granada (España)

E-mail: [psicologiaconductual@msn.com](mailto:psicologiaconductual@msn.com)    Página web: [www.psicologiaconductual.com](http://www.psicologiaconductual.com)

---

A quien pueda interesar

Por la presente hago constar que el siguiente artículo ha sido aceptado para su publicación en un próximo número de la revista *BEHAVIORAL PSYCHOLOGY/PSICOLOGÍA CONDUCTUAL*:

Joana Roigé-Castellví, Paula Morales-Hidalgo, Núria Voltas; Carmen Hernández-Martínez; Andreu Vigil-Colet y Josefa Canals, *Predictive value of Child Behavior Checklist/6-18, Youth Self-Report and Conners 3 AI for ADHD in school-aged children.*

En Granada, a 19 de julio de 2019

Fdo.:

Vicente E. Caballo

Director, *Behavioral Psychology/Psicología Conductual*  
(*Revista Internacional de Psicología Clínica y de la Salud*)

## **Predictive value of Child Behavior Checklist/6-18, Youth Self-Report and Conners 3 AI for ADHD in school-aged children**

### **Valor predictivo de las Child Behavior Checklist/6-18, Youth Self-Report y Conners 3 AI para el TDAH en niños en edad escolar**

Joana Roigé-Castellví<sup>1,2</sup> ([joana.roige@urv.cat](mailto:joana.roige@urv.cat)); Paula Morales-Hidalgo<sup>1,2</sup> ([paula.morales@urv.cat](mailto:paula.morales@urv.cat)); Núria Voltas<sup>1,2</sup> ([nuria.voltas@urv.cat](mailto:nuria.voltas@urv.cat)); Carmen Hernández-Martínez<sup>1,2</sup> ([carmen.hernandez@urv.cat](mailto:carmen.hernandez@urv.cat)); Andreu Vigil-Colet<sup>1</sup> ([andreu.vigil@urv.cat](mailto:andreu.vigil@urv.cat)); Josefa Canals<sup>1,2</sup> ([josefa.canals@urv.cat](mailto:josefa.canals@urv.cat))

1. Research Center for Behavioral Assessment (CRAMC); Department of Psychology, Universitat Rovira i Virgili
2. Nutrition and Mental Health Research Group (NUTRISAM); Department of Psychology, Universitat Rovira i Virgili

Corresponding author: Prof. Josefa Canals Sans ([josefa.canals@urv.cat](mailto:josefa.canals@urv.cat))  
Telf.: 977 25 78 97 / Fax: 977 55 80 88  
Facultat de Ciències de l'Educació i Psicologia, Carretera de Valls, s/n, 43007 (Tarragona, Spain)

#### **Acknowledgments:**

- This study was supporting by Ministry of Economy and Competitiveness of Spain and the European Regional Development Fund (ERDF).
- Grant number: PSI2015-64837-P; Ministry of Education of Spain (FPU), Grant number: FPU2013-01245.
- Generalitat, Government of Catalonia Universities, Researching and Information Society Department, Grant number: 2016FI-01144.

## RESUMEN

Se examinaron los mejores predictores de TDAH considerando el Conners 3 AI (maestros y padres), el CBCL/6-18 y el YSR/11-18 en una muestra de 350 escolares provenientes del Proyecto Epidemiológico de Trastornos del Neurodesarrollo (EPINED) (n = 2.818). El diagnóstico se realizó en base a los criterios DSM-5 y se consideraron las categorías de no-diagnóstico (n = 175), subclínico (n = 56) y clínico (n = 118) con las 3 presentaciones de TDAH. Los análisis discriminantes reportaron que la escala de problemas de atención del CBCL fue el mejor predictor, clasificando correctamente casi el 80% de los casos (78.4% modelo no ajustado; 79.2% modelo ajustado por el cociente intelectual y nivel socioeconómico). Para la presentación de inatención, el mejor predictor fue la escala de tiempo cognitivo lento (68.7% no ajustado; 71.0% ajustado), y para las presentaciones hiperactivo-impulsivo (71.1% no ajustado; 78.0% ajustado) y combinada (68% no ajustado; 71.0% ajustado), la escala DSM de problemas de atención. Los predictores no difirieron entre los modelos para dos (no-diagnóstico y clínico) o tres categorías diagnósticas (no-diagnóstico, subclínico y clínico).

**Palabras clave:** *TDAH; CBCL/6-18; validación; niños escolares*



## **ABSTRACT**

The best predictors of ADHD were examined using Conners 3 AI (teachers and parents), CBCL/6-18 and YSR/11-18 in a sample of 350 schoolchildren from the Epidemiological Project on Neurodevelopmental Disorders (EPINED) (n = 2,818). The diagnosis was made on the basis of the DSM-5 criteria and the three presentations of ADHD were categorised as non-diagnosis (n = 175), subclinical (n = 56) or clinical (n = 118). Discriminant analyses reported that the CBCL attention problems scale was the best predictor, correctly classifying almost 80% of cases (78.4% unadjusted model; 79.2% model adjusted for IQ and socioeconomic level). The slow cognitive time scale was the best predictor of inattention presentation (68.7% unadjusted; 71.0% adjusted) and the DSM scale of attention problems was the best predictor of hyperactive-impulsive (71.1% unadjusted; 78.0% adjusted) and the combined (68% unadjusted; 71.0% adjusted) presentation. Predictors did not differ between models for two (non-diagnostic and clinical) or three diagnostic categories (non-diagnostic, subclinical and clinical).

**Key words:** *ADHD, CBCL/6-18; validity; school-age children*

## INTRODUCTION

Attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD) is a heterogeneous neuropsychiatric disorder frequently diagnosed in childhood and defined as a persistent pattern of inattention and/or hyperactivity-impulsivity that interferes with child functioning (APA, 2013). The prevalence of ADHD in Spain is around 7% (Catalá-López et al., 2012). Other studies show significant increases in its prevalence in the last decade, which also affects ADHD diagnosis in the adult population (Getahun et al., 2013; Oehrlein, Burcu, Safer, & Zito, 2016; Visser et al., 2014).

The diagnosis of ADHD is based on the presence of inattention and/or hyperactivity and impulsivity symptoms prior to 12 years of age and present in two or more settings (DSM-5 criteria). The initial screening of ADHD is challenging because many of the ADHD symptoms represent an excess of normal child behaviours. Thus, the severity is the only criterion for differentiating between whether a behaviour is an ADHD symptom or not.

Structured diagnosis interviews are the most reliable and valid diagnosis instruments. However, using this type of instrument is often cumbersome, and therefore rating scales, which have been proven to be valid for ADHD screening, are now commonly used. Furthermore, these instruments can be completed by parents and teachers, which is important given that the Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Steering Committee on Quality Improvement and Management (2011) recommends having information about the presence of symptoms from different sources, such as parents and teachers and even from the children themselves. However, which informant (parents, teachers or the children themselves) is most reliable in reporting the child's behaviour remains unclear. Previous cross-sectional studies in different cultures have found conflicting results about the agreement of information from the various informants: parents – teachers – children (Cosi, Canals, Hernández-Martinez, & Vigil-Colet, 2010; Gresham et al., 2018; Petot, Rescorla, & Petot, 2011; Rescorla et al., 2017; Wang et al., 2014). Furthermore, while Wang et al. (2014) found that some factors like being a boy, being older and having high levels of family conflict increases the parent – child discrepancies, Petot et al. (2011) did not find variations, according to problem type, identity of the parental informant, gender or age of the adolescent, in informant agreement. For ADHD, Canals, Morales-Hidalgo, Jané, & Domènech (2018) found that

parents reported more symptoms than teachers, but Rabiner et al. (2010) found that teachers showed instability in clinically elevated ratings of inattentive symptoms.

Of the rating tools, some of the most used are the Conners' scales (Conners, 2008), the ASEBA measures (Achenbach & Rescorla, 2001) and the ADHD Rating Scale-IV (ADHD-RS-IV) (DuPaul, Power, Anastopoulos, & Reid, 1998). The ADHD Rating Scale-IV (DuPaul et al., 1998) is a checklist of 18-items developed to assess ADHD symptomatology according to DSM-IV criteria in children aged 5 to 18. Conners' scales are commonly used in the assessment of ADHD symptoms, and there are several versions according to the number of items and for different informants. Therefore, *Conners 3 ADHD Index* (Conners 3 AI) is a brief tool used for assessing the ADHD symptoms in school aged children (6 – 18 years old) and is derived from the *Conners Rating Scale 3<sup>rd</sup> Edition* (Conners, 2008). Previous research has determined that these rating scales presented a sensitivity of 78–92% and a specificity of 84–94% for ADHD in discriminant analyses (Conners, Sitarenios, Parker, & Epstein, 1998a, 1998b). However, no data about the predictive value of the Conners 3 AI have been published (Snyder et al., 2008). The ASEBA measures are used to identify a wide range of psychological problems during childhood and adolescence by age group and informant. There are three report forms for schoolchildren: the *Child Behavior Checklist* for school aged children (CBCL/6-18) completed by parents, *Teacher Report Form* (TRF/6-18) completed by teachers, and *Youth Self-Report* (YSR/11-18) completed by adolescents (Achenbach & Rescorla, 2001). Data obtained from these instruments are relevant for both clinical practice and research because they provide a multidimensional profile of child behaviour. In fact, the results of some studies have shown the good predictive value of CBCL/6-18 and TRF/6-18 for the screening of various psychiatric problems, and specifically ADHD (Biederman, Monuteaux, Kendrick, Klein, & Faraone, 2005; Schmeck et al., 2001; Spencer et al., 2018). Furthermore, both Spencer et al., (2018) and Schmeck et al., (2001) found that the attention problems subscale has the highest predictive value. However, Jarret, van Meter, Youngstrom, Hilton, & Ollendick, (2018) found that ASEBA measures (CBCL/6-18 and TRF/6-18) are useful and effective tools for predicting ADHD combined presentation diagnosis but not for the inattentive presentation. Likewise, Levelink, Feron, Dompeling, & van Zeben-van de Aa, (2018) found that both CBCL/6-18 and TRF/6-18 were good predictors for specialized mental health care, although some additional sociodemographic characteristics need to be considered.

Given that ADHD is a highly prevalent disorder, we believe it is important to propose a reliable and effective protocol for ADHD screening in the various professional fields (clinical, educational and research). The propose of the present study is to analyse the best predictors of ADHD diagnosis considering the data from several informants obtained with the Conners' and the specific ADHD ASEBA measures and determine whether the use of more than one these instruments increases the prediction power of ADHD diagnosis in comparison with the use of a single scale. Finally, we will also examine whether the accuracy of these instruments, regardless of the child intelligence quotient (IQ) and family socioeconomic status (SES), varies between the specific groups of ADHD symptoms.

## **METHODS**

### Study design

The sample of this study was drawn from the Neurodevelopmental Disorders Epidemiological Research Project (EPINED), which recruits a representative sample of the community school population of children from Nursery Education (3–5 years of age) and Primary Education (10–11 years of age). It is a two-phase cross-sectional epidemiological study, which aims to determine the prevalence of autism spectrum disorders (ASD), social communication disorder (SCD) and ADHD in the province of Tarragona (Spain). Participants come from ordinary schools that are randomly selected to include a representative sample from urban and rural areas (of the 213 possible schools, 66 were selected). All the schoolchildren attending the second course of Nursery Education ( $n = 2.755$ ) and the fifth course of Primary Education ( $n = 2.818$ ) in the selected schools were invited to participate in the first phase of the study. The first phase of the project consisted of screening for ASD, SCD and ADHD and, in the second phase, the diagnostic procedure of ASD, SCD and ADHD were carried out.

The study was approved by the Catalan Department of Education and the Research and Ethics Committees at the Sant Joan University Hospital (Reus, Spain). Informed consent was obtained from all the parents of the participating children. The children assented verbally to participate, and all the schools contacted also agreed to participate.

### Procedure

The present study focuses on the participants in the second phase of the fifth course of Primary Education (10–11 years of age) and the data from the ADHD screening and diagnostic procedure. In the first phase, ADHD screening was carried out by Conners 3 AI reported by parents and teachers. Children who scored 65 (T score) or above on parent and teacher reports (risk sample), and children without risk of any neurodevelopmental disorder randomized by age, sex and school (control sample) were selected to participate in the second phase. In this phase, the diagnostic procedure was carried out using the Wechsler Intelligence Scales for Children (WISC-IV) and the Youth Self-Report (YSR/11-18) administered to children, and the Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children (K-SADS) and the Child Behavior Checklist (CBCL/6-18), which were administered to parents. Moreover, additional sociodemographic data were collected on ethnicity, family SES (parental education and employment), pregnancy and birth outcomes, age of parents and current residence, as were data on the psychopathological history of the child and previous pharmacological, psychological or educational intervention and the family history of psychological problems.

ADHD diagnosis was made by experienced research team members on the basis of the results obtained in the assessment and in accordance with DSM-5 criteria. Children who fully met the DSM-5 criteria for inattentive presentation (six or more manifestations of pattern of inattention for the past 6 months) or hyperactive/impulsive presentation (six or more manifestations of pattern of hyperactivity and impulsivity for the past 6 months) or combined presentation (inattention and hyperactivity-impulsivity are met for the past 6 months), symptoms were present prior to age 12 years and interfering in at least two settings (home, school, with friends) were classified as *clinical ADHD*. Children who presented four or five manifestations that interfered in at least one context were classified as *subclinical ADHD*. Finally, children who did not present enough manifestations for a diagnosis of clinical or subclinical ADHD were classified as *Non-ADHD*.

### Sample

The total final sample for the present study was 350 children from Primary Education, of whom 177 were at risk of ADHD and 173 were controls. Of the total sample, 35.7% (n =

125) were girls, the mean age was 10.97 (SD = 0.459) and 85.1% (n = 298) were autochthonous. In terms of family SES, about half were middle SES (54.3%; n = 190), 18.0% (n = 63) were high SES and 14.9 (n = 52) were low SES. In terms of diagnosis, 50.0% (n = 175) were classified as non-diagnosis, 16% (n = 56) as subclinical and 33.7% (n = 118) as clinical.

No significant differences were found in terms of age, gender, ethnicity or SES between participating and non-participating families or between first- and second-phase samples.

### Instruments

*Conners 3 ADHD Index* (Conners 3 AI) is a 10-item scale which assesses the presence of ADHD symptoms in children between 6 and 18 years of age (Conners, 2008). This scale has a cut-off point for elevated scores or subclinical range (65-69 Tscore) and for very elevated scores or clinical range ( $\geq 70$  Tscore). The reliability in the Spanish population was  $\alpha = .92$  for the parents' form and  $\alpha = .97$  for the teachers' form (Morales-Hidalgo, Hernández-Martínez, Vera, Voltas, & Canals, 2017).

The Child Behavior Checklist (CBCL/6-18) (Achenbach & Rescorla, 2001) is a 113 item questionnaire reported by parents of children aged 6–18 years old which provides eight syndrome scales (anxious depressed, withdrawn depressed, somatic complaints, social problems, thought problems, attention problems, rule-breaking behaviour and aggressive behaviours), six DSM oriented scales (including attention deficit/hyperactivity problems scale), a sluggish cognitive tempo scale and a score of total psychological problems. The reliability of the Spanish version ranged from  $\alpha = .71$  to  $\alpha = .87$  (Sardinero, Massa, & Muñoz, 1997). The Youth Self-Report (YSR/11-18) is a self-reported questionnaire administered to children and adolescents aged 11–18 which provides the same scales with the exception of sluggish cognitive tempo (Achenbach, 1991). The reliability of the Spanish version for the ranged from  $\alpha = .27$  to  $\alpha = .83$  (Abad, Forns, Amador, & Martorell, 2000). The reliability of the YSR/11-18 in our sample ranged from  $\alpha = .60$  to  $\alpha = .82$  among the syndrome scales and for total psychological problems scale was  $\alpha = .93$ .

The Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children Present and Lifetime Version (K-SADS-PL) is one of the most widely used diagnostic

interviews in research and clinical care to collect information on psychiatric disorders in children or adolescents. We used the Spanish version which has shown good reliability and validity (de la Peña et al., 2018; Ulloa et al., 2006). In this case, it was administered to the parents to obtain ADHD diagnoses. The ADHD section of K-SADS contemplates DSM manifestations on inattention, hyperactivity-impulsivity, and temporal and interference criteria separately.

The Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-IV) was administered to obtain the children's IQ (Wechsler, 2005). WISC-IV is an intellectual aptitude assessment tool which provides information about child total IQ and several neuropsychological functions. It can be administered to children between 6 and 16 years old. Finally, family SES was also used as a covariate, which was calculated considering the parental education level and employment following the Hollingshead Four Factor Index of Socioeconomic Status (Hollingshead, 2011).

#### Statistical analyses:

ANOVA and chi-square test were used to compare child characteristics and the potential predictors between the three ADHD diagnosis groups. For significant ANOVA's, multiple comparisons were carried out to examine among which diagnostic groups the differences were. Tukey's or Tamhane's T2 test was used depending on the presence or absence of homoscedasticity.

To determine the accuracy of the scales classifying children in one ADHD diagnosis group or another, an exploratory hierarchical discriminant analysis was carried out for all ADHD diagnoses (whatever the presentation was) and for each ADHD presentation separately with all possible predictors. Then, we performed two more discriminant analyses: the first one, we introduced the significant predictors found in the previous analyses and second one, we introduced only the best predictor. Finally, we also computed the same two analyses again but adjusted for child IQ and family SES. Data were analysed using SPSS 22.0.

## **RESULTS**

Table 1 shows the socio-demographic and psychological data of the sample. Of the final sample (n = 350), 33.7% (118) of the children met the criteria for clinical ADHD

diagnosis and 16.0% (56) for subclinical ADHD diagnosis. There were no differences in sociodemographic data between diagnosis groups.

Of the clinical ADHD diagnosed children, 41.5% (49) were inattentive, 9.3% (11) were hyperactive and 49.2% (58) were a combined presentation. Of the participating children, 36.4% (43) already had a previous ADHD diagnosis from other external clinical services.

Insert TABLE 1 about here.

The mean total IQ was in the middle range (100.42; SD = 15.62). As we can see in Table 2, children of the non-ADHD group showed significantly higher scores in the WISC total IQ compared to their peers with clinical ADHD. No differences were found between the non-ADHD and subclinical groups nor between the subclinical and clinical ADHD groups.

There were significant differences in child psychological outcomes between the non-ADHD and clinical ADHD groups in all scales, and between the non-ADHD and subclinical ADHD groups. Differences between subclinical and clinical ADHD groups were found in total psychological problems, attention problems and ADHD problem scales (see Table 2). The results of these analyses showed that these measurements were suitable for posterior discriminant analyses. Nevertheless, the fact that most of the measures were not able to differentiate between subclinical and clinical ADHD groups seems to indicate that discriminant analysis will be better at classifying individuals into two ADHD diagnosis groups than into three.

Insert TABLE 2 about here.

The discriminant analysis (see Table 3) for all ADHD presentation showed that the best predictors were the attention problems and DSM ADHD problems CBCL/6-18 scales and the Conners' total score (parental and teacher report). This model classifies correctly 66.1% of the cases (64.3% when it was adjusted for child total IQ and family SES level). The CBCL attention problems scale was the best predictor, as it correctly classified 66.8% by itself. In the case of inattentive ADHD presentation, the sluggish cognitive tempo scale was the best predictor (63.3%) and this value slightly increases when all the scales included in the model are considered (67.9% unadjusted; 68.5% adjusted). For the hyperactive and combined ADHD presentations, only the DSM ADHD problems scale



was a predictor for ADHD (66.3%/51.4% and 66.9%/64.3% for the adjusted/unadjusted model, respectively).

Insert TABLE 3 about here

For discriminating children without ADHD symptomatology from children with ADHD we grouped the clinical and subclinical groups to carry out new analyses. Table 4 shows that for all ADHD presentations, the overall percentage was 81.9% (83.0% adjusted) and the best predictor was the CBCL attention problems scale (78.4%/79.2%). Considering the inattentive presentation, the overall percentage of hits of the model was 75.5% (77.3% adjusted) and the best predictor was the sluggish cognitive tempo scale (68.7%/71.0%).

Regarding the hyperactive presentation, the entire model classified 72.7% of the children (76.2% adjusted) and the best predictor was the CBCL DSM ADHD problems scale (66.9%/ 69.6%). For the combined presentation, 79.2% (77.6% adjusted) was correctly classified by the DSM ADHD and CBCL attention problems scales, and the best predictor (DSM ADHD scale) classified 77.1% (78% adjusted).

Insert TABLE 4 about here

## **DISCUSSION**

The Conners' and ASEBA measures are screening tools that are widely used for identifying psychological problems in young populations. Both instruments have demonstrated that they have good psychometric properties in many multicultural contexts (Achenbach & Rescorla, 2007), including the Spanish population (Albores-Gallo et al., 2007; Morales-Hidalgo et al., 2017). The propose of the present study was to determine which administered scales and informants were most accurate for detecting ADHD problems, and whether the combined use of these scales would improve their accuracy. Furthermore, we also wanted to study whether the parent (CBCL/6-18) and youth self-report (YSR711-18) of the ASEBA measures, which provide broad information on psychological problems, could be a valid instrument in our context for ADHD screening as well as other specific instruments. Thus, data about ADHD and possible comorbidities could be collected. We consider adjusting the analyses according to the child total IQ and family SES relevant, because it has been established that the family SES level is a strong

risk factor for ADHD prevalence (Chen et al., 2017; Rowland et al., 2018) and that children with a low IQ may be considered by teachers or parents as inattentive or may also have hyperactive symptoms.

When three diagnosis groups were considered, the model showed an acceptable percentage of hits (between 66.1% and 67.9%) predicting the belonging of individuals to the non-ADHD, the subclinical or the clinical group. However, as we expected, when clinical and subclinical diagnosis groups were put into one group, the accuracy of the models increased (72.7% – 81.9%). These results may be due to the confounding effect of children diagnosed as subclinical. It seems, then, that these instruments are useful for detecting ADHD problems; however, distinguishing between clinical and subclinical diagnoses requires an accurate clinical assessment. The results also showed that using whole models was slightly more accurate than using only the best predictor (an improvement of between 2% and 6%).

In this regard, the best predictor for all ADHD presentations was the CBCL/6-18 attention problems scale. This result is in line with the results found by previous research, which also show that the attention problems scale is the most accurate at identifying children with ADHD (Schmeck et al., 2001; Spencer et al., 2018). The best predictor of inattentive ADHD presentation was the sluggish cognitive tempo scale. This was in contrast to the results obtained by Jarret et al., (2018) who showed that CBCL/6-18 only diagnoses the combined presentation effectively, but not for inattentive presentation. For hyperactivity and the combined presentations, the DSM ADHD problems CBCL scale was the most accurate. These results agree with those of some previous studies which found that DSM-oriented scales can provide accurate information for clinical diagnosis (Lacalle, Ezpeleta, & Doménech, 2012; Lacalle Sistere, Domenech Massons, Granero Perez, & Ezpeleta Ascaso, 2014; Nakamura, Ebesutani, Bernstein, & Chorpita, 2009). As suggested by Lacalle et al. (2012), this result could be because this scale is based on DSM criteria and supports the diagnostic specificity of the manifestations of hyperactive/impulsive symptoms. In contrast, the CBCL attention problems scale is a good measure for overall ADHD.

Although, Conners 3 AI was also a good predictor for some presentations, our results suggest that the CBCL/6-18 scales are more accurate for ADHD screening. This may be because we used the shorter forms of the Conners' scales.

Although previous research has generally shown that YSR/11-18 has a good predictive value in a variety of cultural contexts (Ivanova et al., 2007), none of the YSR scales entered as a predictor, showing that, in our sample, children are not good informants of their own ADHD problems. We suggest that it may be difficult for them to understand some items because they are too young, or because the ADHD manifestations mainly cause discomfort in their family and school. Salbach-Andrae, Lenz, & Lehmkuhl (2009) also reported that young people are not good informants about their externalizing disorders although they can be good informants about their anxiety symptoms (Cosi et al., 2010). In contrast, some previous studies found that various youth self-reported instruments were able to discriminate between diagnosis groups (Conners et al., 1997; Danielson, Youngstrom, Findling, & Calabrese, 2003).

Finally, there was little difference between the adjusted and unadjusted models, which supports that the results were not influenced by the family SES and the child total IQ. This endorses the high accuracy of the clinical test, regardless of child IQ and the family SES (Rowland et al., 2018).

One possible limitation was the small number of children in each group when we divided them into the ADHD presentation and especially into the subclinical and clinical groups. Further, it could be interesting to examine the possible differences in relation to gender; however, this was not possible due to the low number of girls with ADHD problems in our study. Another limitation of the sample was the young age of children. Although the scale is designed to be used by children who are at least 11 years old, Ebesutani, Bernstein, Martínez, Chorpita, & Weisz, (2011) found that children between 7 and 8 years of age were able to provide valid reports on the YSR/11-18, as same as we found in our sample. The mean age of our sample was 10.97 years of age so they are a little young for the YSR/11-18. However, the children were helped to complete the questionnaire by members of the research team, thus ensuring that they understood the questions. Finally, we did not have the parental history of the ADHD children, which would be an interesting condition to control as a covariate (Rowland et al., 2018). In spite of these limitations, this is a novel study carried out with a large sample constituted by children aged 10 – 11 from urban and rural areas. Thus, our study population was representative of the population, which increases the generalizability of our findings.

In conclusion, the Conners 3 AI and CBCL/6-18 scales are appropriate for ADHD screening; however, they are not very reliable for discriminating between subclinical and clinical diagnoses. Thus, CBCL/6-18 is useful instrument for ADHD screening as well as providing data about other psychological problems. The entire models were only slightly more accurate than just the best predictor by itself, which makes it difficult to determine whether it is worth applying more than one instrument.

## REFERENCES

- Abad, J., Forns, M., Amador, J. A., & Martorell, B. (2000). Fiabilidad y validez del Youth Self Report en una muestra de adolescentes. *Psicothema*, *12*(1), 49–54.
- Achenbach, T. (1991). *Manual for the Youth Self-Report and 1991 Profile*. Burlington, VT: University of Vermont Department of Psychiatry.
- Achenbach, T. M., & Rescorla, L. A. (2001). *Manual for the ASEBA School-Age Forms & Profiles*. Burlington, VT: University of Vermont, Research Center for Children, Youth & Families.
- Achenbach, T. M., & Rescorla, L. A. (2007). *Multicultural Supplement to the Manual for the ASEBA School-Age Forms & Profiles*. Burlington, VT University of Vermont, Research Center for Children, Youth, & Families.
- Albores-Gallo, L., Lara-Muñoz, C., Esperón-Vargas, C., Cárdenas Zetina, J. A., Perez Soriano, A. M., & Villanueva Colin, G. (2007). Validity and reability of the CBCL/6-18. Includes DSM scales. *Actas Espanolas de Psiquiatria*, *35*(6), 393–399.
- APA. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. Arlington, VA: American Psychiatric Association.
- Biederman, J., Monuteaux, M. C., Kendrick, E., Klein, K. L., & Faraone, S. V. (2005). The CBCL as a screen for psychiatric comorbidity in paediatric patients with ADHD. *Archives of Disease in Childhood*, *90*, 1010–1015. <https://doi.org/10.1136/adc.2004.056937>
- Canals, J., Morales-Hidalgo, P., Jané, M. C., & Domènech, E. (2018). ADHD Prevalence in Spanish Preschoolers: Comorbidity, Socio-Demographic Factors, and Functional Consequences. *Journal of Attention Disorders*, *22*(2), 143–153. <https://doi.org/10.1177/1087054716638511>
- Catalá-López, F., Peiró, S., Ridaó, M., Sanfèlix-Gimeno, G., Gènova-Maleras, R., & Catalá, M. A. (2012). Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder among children and adolescents in Spain: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *BMC Psychiatry*, *12*(168). <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-168>
- Conners, C. K. (2008). *Conners (3rd Edition)*. Toronto, Ontario: Multi-Health Systems.
- Conners, C. K., Sitarenios, G., Parker, J. D. A., & Epstein, J. N. (1998a). Revision and restandardization of the Conners Teacher Rating Scale (CTRS-R): Factor structure, reliability, and criterion validity. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *26*(4), 279–291.
- Conners, C. K., Sitarenios, G., Parker, J. D. A., & Epstein, J. N. (1998b). The revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): Factor structure, reliability, and criterion validity. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *26*(4), 257–268. <https://doi.org/10.1023/A:1022602400621>
- Conners, K., Wells, K. C., Parker, J. D. A., Sitarenios, G., Diamond, J. M., & Powell, J. W. (1997). A new self-report scale for assessment of adolescent psychopathology: Factor structure, reliability, validity, and diagnostic sensitivity. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *25*(6), 487–497. <https://doi.org/10.1023/A:1022637815797>
- Cosi, S., Canals, J., Hernández-Martínez, C., & Vigil-Colet, A. (2010). Parent-child agreement in SCARED and its relationship to anxiety symptoms. *Journal of Anxiety Disorders*, *24*, 129–133. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2009.09.008>
- Danielson, C. K., Youngstrom, E. A., Findling, R. L., & Calabrese, J. R. (2003). Discriminative validity of the General Behavior Inventory using youth report. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *31*(1), 29–39.
- de la Peña, F. R., Villavicencio, L. R., Palacio, J. D., Félix, F. J., Larraguibel, M., Viola, L., ... Ulloa,

- R. E. (2018). Validity and reliability of the Kiddie Schedule for Affective disorders and schizophrenia present and lifetime version DSM-5 ( K-SADS-PL-5 ) Spanish version. *BMC Psychiatry, 18*:193, 1–7. <https://doi.org/https://doi.org/10.1186/s12888-018-1773-0> RESEARCH
- DuPaul, G. J., Power, T. J., Anastopoulous, A. D., & Reid, R. (1998). *ADHA Rating Scale-IV: Checklists, norms, and clinical interpretation*. New York: Guilford.
- Ebesutani, C., Bernstein, A., Martínez, J., Chorpita, B. F., & Weisz, J. R. (2011). The Youth Self Report: applicability and validity across younger and older youths. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology, 40*(2), 338–346. <https://doi.org/https://doi.org/10.1080/15374416.2011.546041>
- Getahun, D., Jacobsen, S. J., Fassett, M. J., Chen, W., Demissie, K., & Rhoads, G. G. (2013). Recent trends in childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA Pediatrics, 167*(3), 282–288. <https://doi.org/10.1001/2013.jamapediatrics.401>
- Gresham, F. M., Elliott, S. N., Metallo, S., Byrd, S., Wilson, E., & Cassidy, K. (2018). Cross-informant agreement of children's social-emotional skills: An investigation of ratings by teachers, parents, and students from a nationally representative sample. *Psychology in the Schools, 55*(2), 208–223. <https://doi.org/10.1002/pits.22101>
- Hollingshead, A. B. (2011). Four factor index of social status (Unpublished Working Paper, 1975). *Yale Journal of Sociology, 8*, 21–52. Retrieved from [http://elsinore.cis.yale.edu/sociology/yjs/yjs\\_fall\\_2011.pdf#page=21](http://elsinore.cis.yale.edu/sociology/yjs/yjs_fall_2011.pdf#page=21)
- Ivanova, M. Y., Achenbach, T., Rescorla, L. M., Dumenci, L., Almqvist, F., Bilenberg, N., ... Verhulst, F. C. (2007). The generalizability of the Youth Self-Report syndrome structure in 23 societies. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 75*(5), 729–738.
- Jarret, M. A., van Meter, A., Youngstrom, E. A., Hilton, D. C., & Ollendick, T. H. (2018). Evidence-Based Assessment of ADHD in youth using a receiver operating characteristic approach. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology, 47*(5), 808–820. <https://doi.org/https://doi.org.sabidi.urv.cat/10.1080/15374416.2016.1225502>
- Lacalle, M., Ezpeleta, L., & Doménech, J. M. (2012). DSM-Oriented scales of the Child Behavior Checklist and Youth Self-Report in clinically referred spanish children. *The Spanish Journal of Psychology, 15*(1), 377–387.
- Lacalle Sistere, M., Domenech Massons, J. M., Granero Perez, R., & Ezpeleta Ascaso, L. (2014). Validity of the DSM-Oriented scales of the Child Behavior Checklist and Youth Self-Report. *Psicothema, 26*(3), 364–371. <https://doi.org/10.7334/psicothema2013.342>
- Levelink, B., Feron, F. J. M., Dompeling, E., & van Zeben-van de Aa, D. M. C. B. (2018). Children With ADHD Symptoms: Who Can Do Without Specialized Mental Health Care? *Journal of Attention Disorders, In Press*, 1–9. <https://doi.org/10.1177/1087054718756194>
- Morales-Hidalgo, P., Hernández-Martínez, C., Vera, M., Voltas, N., & Canals, J. (2017). Psychometric properties of the Conners and Conners Early Childhood Indexes in a Spanish school population. *International Journal of Clinical and Health Psychology, 17*, 85–96. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijchp.2016.07.003>
- Nakamura, B. J., Ebesutani, C., Bernstein, A., & Chorpita, B. F. (2009). A psychometric analysis of the Child Behavior Checklist DSM-Oriented scales. *J Psychopathol Behav Assess, 31*, 178–189. <https://doi.org/10.1007/s10862-008-9119-8>
- Oehrlein, E. M., Burcu, M., Safer, D. J., & Zito, J. M. (2016). National Trends in ADHD Diagnosis and Treatment: Comparison of Youth and Adult Office-Based Visits. *Psychiatric Services, 67*, 964–969. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201500269>
- Petot, D., Rescorla, L., & Petot, J. M. (2011). Agreement between parent- and self-reports of

Algerian adolescents' behavioral and emotional problems. *Journal of Adolescence*, 34, 977–986. <https://doi.org/10.1016/j.adolescence.2010.11.011>

- Rabiner, D. L., Murray, D. W., Rosen, L., Hardy, K., Skinner, A., & Underwood, M. (2010). Instability in teacher ratings of children's inattentive symptoms: Implications for the assessment of ADHD. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 31(3), 175–180. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e3181d5a2d8>
- Rescorla, L. A., Ewing, G., Ivanova, M. Y., Aebi, M., Bilenberg, N., Dieleman, G., ... Verhulst, F. C. (2017). Parent–Adolescent Cross-Informant Agreement in Clinically Referred Samples: Findings From Seven Societies. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 46(1), 74–87.
- Rowland, A. S., Skipper, B. J., Rabiner, D. L., Qeadan, F., Campbell, R. A., Naftel, A. J., & Umbach, D. M. (2018). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): Interaction between socioeconomic status and parental history of ADHD determines prevalence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 59(3), 213–222. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12775>
- Salbach-Andrae, H., Lenz, K., & Lehmkuhl, U. (2009). Patterns of agreement among parent, teacher and youth ratings in a referred sample. *European Psychiatry*, 24, 345–351. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2008.07.008>
- Sardinero, E., Massa, J. L. P., & Muñiz, J. (1997). El cuestionario CBCL de Achenbach: adaptación española y aplicaciones clínico-epidemiológicas. *Clinica y Salud: Revista de Psicología Clínica y Salud*, 8(3), 447–480.
- Schmeck, K., Poustka, F., Döpfner, M., Plück, J., Lehmkuhl, G., Fegert, J. M., ... Lehmkuhl, U. (2001). Discriminant validity of the Child Behaviour Checklist CBCL-4/18 in German samples. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 10(4), 240–247.
- Snyder, S. M., Quintana, H., Sexson, S. B., Knott, P., Haque, A. F. M., & Reynolds, D. A. (2008). Blinded , multi-center validation of EEG and rating scales in identifying ADHD within a clinical sample. *Psychiatry Research*, 159, 346–358. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.05.006>
- Spencer, A. E., Plasencia, N., Sun, Y., Lucke, C., Haile, H., Cronin, R., ... Biederman, J. (2018). Screening for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and comorbidities in a diverse, urban primary care setting. *Clinical Pediatrics*, 57(12), 1442–1452. <https://doi.org/10.1177/0009922818787329>
- Visser, S. N., Danielson, M. L., Bitsko, R. H., Holbrook, J. R., Kogan, M. D., Ghandour, R. M., ... Blumberg, S. J. (2014). Trends in the Parent-report of Health Care Provider Diagnosed and Medicated ADHD: United States, 2003—2011. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 53(1), 34–46. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.09.001>.Trends
- Wang, J., Liu, L., Wu, H., Yang, X., Wang, Y., & Wang, L. (2014). Agreement between parents and adolescents on emotional and behavioral problems and its associated factors among Chinese school adolescents : a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*, 14(114). <https://doi.org/http://www.biomedcentral.com/1471-244X/14/114> RESEARCH
- Wechsler, D. (2005). *Wechsler Intelligence Scale for Children—fourth edition technical and interpretive manual*. (T. Ediciones, Ed.). Barcelona.

**Table 1.**  
*Clinical and sociodemographic differences between ADHD diagnosis groups.*

	NON-ADHD (n = 175) MEAN (SD)	SUBCLINICAL ADHD (n = 56) MEAN (SD)	CLINICAL ADHD (n = 118) MEAN (SD)	F	p
Age (years)	10.94 (0.438)	10.97 (0.463)	11.05 (0.481)	1.12	.326
Total IQ	103.31 (15.88)	98.98 (12.74)	96.81 (14.10)	7.00	.001
YSR/11-18 Attention problems scale	52.79 (5.15)	56.54 (7.94)	59.47 (9.36)	24.56	<.001
YSR/11-18 DSM ADHD problems scale	53.27 (5.12)	56.33 (6.74)	58.86 (8.28)	22.12	<.001
YSR/11-18 Total Psychological problems	45.64 (10.07)	50.33 (10.61)	54.71 (11.21)	25.20	<.001
CBCL/6-18 Attention problems scale <sup>c</sup>	54.90 (5.52)	63.52 (7.47)	68.29 (10.21)	95.80	<.001
CBCL/6-18 DSM ADHD problems scale	54.13 (5.26)	60.02 (6.17)	65.72 (8.20)	99.74	<.001
CBCL/6-18 DSM Sluggish cognitive tempo scale	54.33 (6.32)	59.93 (8.15)	63.32 (9.09)	42.7	<.001
CBCL/6-18 Total psychological problems scale	51.75 (9.12)	58.13 (8.20)	64.71 (8.23)	75.43	<.001
Conners' Parental ADHD Index Total score	63.44 (17.48)	81.61 (11.40)	85.26 (11.17)	109.01	<.001
Conners' Teachers ADHD Index Total score	57.06 (17.18)	73.07 (15.58)	76.64 (15.94)	54.77	<.001
	% (n)	% (n)	% (n)	$\chi^2$	p
Sex (girls)	38.9 (68)	37.5 (21)	30.5 (36)	2.12	.346
Nationality (autochthonous)	86.3 (151)	87.5 (49)	82.2 (97)	1.29	.522
High SES	21.1 (37)	10.7 (6)	16.9 (20)		
Middle SES	54.3 (95)	55.4 (31)	53.4 (63)	2.21	.697
Low SES	15.4 (27)	14.3 (8)	14.4 (17)		

\* ANOVA (Brown-Forsythe test in absence of homocedasticity) and Chi-Square analyses.

Note: Total IQ = Total Intelligence Quotient, YSR/11-18 = Youth Self Report for ages 11 to 18, CBCL/6-18 = Child Behavior Checklist for ages 6 to 18, Conners' 3 AI = Conners' 3 ADHD Index, SES = Socioeconomic Status.



**Table 2.**

*Multiple comparisons between ADHD diagnosis groups (Tukey or Tamhane's test depending on homoscedasticity).*

	COMPARISONS BETWEEN ADHD DIAGNOSIS GROUPS	DIFFERENCES BETWEEN MEANS	<i>p</i>
Total IQ	Non-ADHD vs. Subclinical	4.324	.141
	Non-ADHD vs. Clinical	6.494	.001
	Subclinical vs. Clinical	2.170	.640
YSR/11-18 Attention problems scale	Non-ADHD vs. Subclinical	-3.746	.005
	Non-ADHD vs. Clinical	-6.678	<.001
	Subclinical vs. Clinical	-2.931	.111
YSR/11-18 DSM ADHD problems scale	Non-ADHD vs. Subclinical	-3.066	.009
	Non-ADHD vs. Clinical	-5.597	<.001
	Subclinical vs. Clinical	-2.532	.110
YSR/11-18 Total psychological problems scale	Non-ADHD vs. Subclinical	-4.694	.013
	Non-ADHD vs. Clinical	-9.072	<.001
	Subclinical vs. Clinical	-4.378	.034
CBCL/6-18 Total psychological problems scale	Non-ADHD vs. Subclinical	-6.381	<.001
	Non-ADHD vs. Clinical	-12.959	<.001
	Subclinical vs. Clinical	-6.578	<.001
CBCL/6-18 Attention problems scale	Non-ADHD vs. Subclinical	-8.620	<.001
	Non-ADHD vs. Clinical	-13.394	<.001
	Subclinical vs. Clinical	-4.774	.003
CBCL/6-18 ADHD problems scale	Non-ADHD vs. Subclinical	-5.887	<.001
	Non-ADHD vs. Clinical	-11.589	<.001
	Subclinical vs. Clinical	-5.702	<.001
CBCL/6-18 DSM Sluggish cognitive tempo scale	Non-ADHD vs. Subclinical	-5.597	<.001
	Non-ADHD vs. Clinical	-8.995	<.001
	Subclinical vs. Clinical	-3.398	.051
Conners' 3 AI Parents Total score	Non-ADHD vs. Subclinical	-18.171	<.001
	Non-ADHD vs. Clinical	-21.825	<.001
	Subclinical vs. Clinical	-3.654	.150
Conners' 3 AI Teachers Total score	Non-ADHD vs. Subclinical	-16.017	<.001
	Non-ADHD vs. Clinical	-19.584	<.001
	Subclinical vs. Clinical	-3.567	.390

Note: Total IQ = Total Intelligence Quotient; YSR/11-18 = Youth Self Report for ages 11 to 18; CBCL/6-18 = Child Behavior Checklist for ages 6 to 18; Conners' 3 AI = Conners' 3 ADHD Index.

**Table 3.**

*Classification for each ADHD presentation according to three diagnosis groups using stepwise discriminant analysis and considering only the best predictor.*

	UNADJUSTED ANALISES				ADJUSTED ANALISES			
	NON-ADHD	SUBCLINICAL ADHD	CLINICAL ADHD	OVERALL (%)	NON-ADHD	SUBCLINICAL ADHD	CLINICAL ADHD	OVERALL (%)
<b>ALL ADHD DIAGNOSES<sup>a</sup></b>								
Non- ADHD	73.7 (123)	21.0 (35)	5.4 (9)		74.7 (112)	19.3 (29)	6.0 (9)	
Subclinical ADHD	11.3 (6)	58.5 (31)	30.2 (16)	66.1	14.0 (6)	48.8 (21)	37.2 (16)	64.3
Clinical ADHD	8.2 (9)	33.6 (37)	58.2 (64)		9.7 (9)	35.5 (33)	54.8 (51)	
Using only the best predictor: <i>CBCL Attention problems subscale</i>								
Non- ADHD	82.0 (137)	10.8 (18)	7.2 (12)		79.3 (119)	13.3 (20)	7.3 (11)	
Subclinical ADHD	29.6 (16)	33.3 (18)	37.0 (20)	66.8	25.6 (11)	41.9 (18)	32.6 (14)	66.0
Clinical ADHD	23.0 (26)	16.8 (19)	60.2 (68)		23.2 (22)	21.1 (20)	55.8 (53)	
<b>INATTENTIVE ADHD<sup>b</sup></b>								
Non-ADHD	73.7 (182)	14.6 (36)	11.7 (29)		74.2 (158)	13.6 (29)	12.2 (26)	
Subclinical	22.2 (8)	41.7 (15)	36.1 (13)	67.9	27.6 (8)	34.5 (10)	37.9 (11)	68.5
Clinical	14.9 (7)	27.7 (13)	57.4 (27)		15.9 (7)	20.5 (9)	63.6 (28)	
Using only the best predictor: <i>CBCL Sluggish cognitive tempo subscale</i>								
Non-ADHD	69.0 (171)	14.9 (37)	16.1 (40)		68.5 (146)	16.4 (35)	15.0 (32)	
Subclinical ADHD	43.2 (16)	21.6 (8)	35.1 (13)	63.3	41.4 (12)	17.2 (5)	41.4 (12)	63.3
Clinical ADHD	23.4 (11)	10.6 (5)	66.0 (31)		20.5 (9)	11.4 (5)	68.2 (30)	
<b>HYPERACTIVE ADHD<sup>c</sup></b>								
Non- ADHD	67.0 (211)	10.5 (33)	22.5 (71)		57.3 (122)	14.1 (30)	28.6 (61)	
Subclinical ADHD	50.0 (3)	16.7 (1)	33.3 (2)	66.3	41.4 (12)	27.6 (8)	31.0 (9)	51.4
Clinical ADHD	27.3 (3)	0.0 (0)	72.7 (8)		36.4 (16)	25.0 (11)	38.6 (17)	
<b>COMBINED ADHD<sup>d</sup></b>								
Non-ADHD	66.8 (179)	18.7 (50)	14.6 (39)		63.7 (151)	22.4 (53)	13.9 (33)	
Subclinical ADHD	36.4 (4)	36.4 (4)	27.3 (3)	66.9	37.5 (3)	50.0 (4)	12.5 (1)	64.3
Clinical ADHD	13.2 (7)	13.2 (7)	73.6 (39)		2.4 (1)	26.8 (11)	70.7 (29)	

\*Adjusted model for the covariates: Total IQ and family socioeconomic status.

Subscales entered in each model (sorted by order of entry):

- CBCL Attention problems subscale; Conners' Teacher Total score; Conners' Parental Total score and CBCL DSM ADHD problems subscale.*
- CBCL Sluggish cognitive tempo subscale; Conners' Teacher Total score; CBCL DSM ADHD problems subscale; CBCL Attention problems subscale and Conners' Parental Total score.*
- CBCL DSM ADHD problems subscale.*
- CBCL DSM ADHD problems subscale.*



## **Prenatal and Perinatal Factors Associated to ADHD Risk in School Children: EPINED Study**

Estat: **EN PREPARACIÓ**

### **Resum:**

El TDAH és un trastorn del neurodesenvolupament amb un gran impacte en la societat actual, del qual encara es desconeix la seva etiologia. No obstant, la investigació duta a terme fins al moment evidencia que es tracta d'un trastorn multicausal, ja que s'ha pogut comprovar la contribució tant de factors genètics com ambientals en la patogènesis del trastorn.

L'objectiu d'aquest estudi és analitzar la implicació de diversos factors de risc prenatal i perinatal en el diagnòstic de TDAH en una mostra d'escolars, tenint en compte diverses variables individuals i socio-familiars. També es va analitzar les diferències entre el diagnòstic de TDAH i la presència de manifestacions subclíniques, així com entre la presentació inatenta i les presentacions hiperactiva-impulsiva i combinada, sempre comparant amb un grup control (nens sense cap trastorn del neurodesenvolupament).

Els resultats obtinguts en aquest estudi mostren que la diabetis gestacional, el part instrumentalitzat, els antecedents psicopatològics familiars i la presència de símptomes de TDAH de la mare estan relacionats amb el TDAH del nen (ajustant per sexe i edat). A diferència de la presentació inatenta, la presentació hiperactiva-impulsiva i combinada també es va relacionar amb els mateixos factors.

En conclusió, els resultats suggereixen que tot i que el TDAH és un trastorn amb un fort component genètic, no es pot descartar la implicació d'altres factors de risc prenatal i perinatal en l'etiologia del TDAH.



## **Prenatal and perinatal factors associated to ADHD risk in school children: EPINED study**

### **ABSTRACT**

**Objective:** The aim of this study is to assess the relationship between pre and perinatal factors and the ADHD at childhood, adjusting for several potential confounders.

**Method:** 6.720 scholars (aged 3-4 and 10-11) were enrolled on a double-phase epidemiologic cross-sectional study (Epidemiological study of neurodevelopmental disorders, EPINED), and a sample of 646 (ADHD and ASD risk and control without risk) participated in the second phase of the study. The diagnosis was based on the DSM-5 criteria using the Kiddie-Schedule for Affective Disorders & Schizophrenia, Present & Lifetime Version (K-SADS-PL). The associations between prenatal, perinatal and postnatal factors and ADHD were analysed according to the groups ADHD (n=168), subclinical ADHD (n=88) and non-ADHD (n=310), and for presentations. Logistic regressions models were performed to test the associated factors on child ADHD diagnosis.

**Results:** Gestational diabetes ( $p=.012$ ), instrumental delivery ( $p=.011$ ), family history of psychopathology ( $p=.033$ ) and maternal ADHD phenotype ( $p=.023$ ) were associated with ADHD. These factors were also found for hyperactive-impulsive and combined presentations, but they were not related to the inattentive presentation. No clear associations were found with subclinical ADHD.

**Conclusion:** Some prenatal and perinatal factors were associated with ADHD with specific ADHD presentation pattern.

**Key words:** *ADHD diagnosis; ADHD presentations; risk factors.*

## INTRODUCTION

Attention deficit hyperactive disorder (ADHD) is a pervasive neuropsychological disorder manifesting in inattention and overactive that significantly interferes with the functioning in familial, social and/or academic settings of the child (Bowling, Tiemeier, Jaddoe, Barker, & Jansen, 2018; DuPaul & Langberg, 2015; Owens, Zalecki, Gillette, & Hinshaw, 2017). According to clinical patterns, ICD-11 and DSM 5 criteria distinguish between presentation predominantly hyperactive-impulsive, inattentive and combined (APA, 2013; WHO, 2019). ADHD begins in the early years but usually persists until adolescence or adulthood and frequently, co-occurs with other neurodevelopmental or emotional and behavioural disorders, which worsens the ADHD clinical course and prognosis (Lara et al., 2009; Reale et al., 2017; Shea, Lee, Lai, Luk, & Leung, 2018). It is a frequent disorder, which prevalence has raised substantially in recent years (Atladdottir et al., 2015; Giacobini, Medin, Ahnemark, Russo, & Carlqvist, 2018). The latest data states that the prevalence of ADHD in children and adolescents is around 6-7% (Sayal, Prasad, Daley, Ford, & Coghill, 2018; Thomas, Sanders, Doust, Beller, & Glasziou, 2015). In Spanish population, Canals, Morales-Hidalgo, Jané, and Domènech (2018) and Ezpeleta, De La Osa, and Domènech (2014) found a prevalence of 2-5% among pre-schoolers while in children and adolescent population, the prevalence is also around 7% (Catalá-López et al., 2012). The impaired behavioral and neuropsychological functioning of ADHD children is associated with functional and morphological abnormalities at the fronto-striatal circuits. Specifically, several studies observed a reduced volume and/or activity of grey and white matter and slower maturation of the prefrontal cortex, caudate and cerebellum, underlying the reduced brain function and impaired communication in numerous neural tracts (Arnsten & Pliszka, 2011; Nagel et al., 2011; Nakao, Radua, Rubia, & Mataix-Cols, 2011).

Although ADHD is a widely researched disorder, the underlying etiology is not well understood. Even so, the evidence highlight its multicausality, considering genetics, neurological and environmental factors contributing to the pathogenesis of the disorder (Akutagawa-Martins, Rohde, & Hutz, 2016; Azeredo, Moreira, & Barbosa, 2018; Palladino, McNeill, Reif, & Kittel-Schneider, 2019). In terms of the genetic factors, the heritability of ADHD ranged between 54 and 70% (Brikell, Kuja-Halkola, & Larsson, 2019; Eilertsen et al., 2018). In this sense, previous research found that some DNA variants associated with ADHD involving the serotonin (5HTT) and dopamine (DAT1) transporter genes, the D4 and D5 dopamine receptor gene (DRD4 and DRD5), the serotonin 1B receptor gene (HTR1B) and a gene coding for a synaptic vesicle regulating protein known as SNAP25 (Gizer, Ficks, & Waldman, 2009).

In spite of these evidences, other researches also reported the important role of some environmental factors in the onset and development of the disorder (Golmirzaei et al., 2013; McLaughlin et al., 2014), estimating that between 10 – 40% of variance of ADHD is accounted for environmental factors (Banerjee, Middleton, & Faraone, 2007; Smidts & Oosterlaan, 2007). In this sense, ADHD is associated with some prenatal adverse conditions affecting the fetus development, such as maternal smoking, psychosocial stress, depression and young mothers and other mental illness during pregnancy (Motlagh et al., 2010; Park et al., 2014; Silva, Colvin, Hagemann, & Bower, 2014; Sourander et al., 2019) and also with adverse birth outcomes such as being small for gestational age (SGA), prematurity, low Apgar score and low birth weight (Halmøy, Klungsøyr, Skjærven, & Haavik, 2012; Heinonen et al., 2010; Lindstrom, Lindblad, & Hjern, 2011; Mick, Biederman, Prince, Fischer, & Faraone, 2002; Perapoch et al., 2019; Perricone, Morales, & Anzalone, 2013; Sucksdorff et al., 2015). However, a recent review detailed that, whereas there is a considerable evidence of the prematurity as ADHD risk factor,

the role of the birth weight and type of delivery are less clear (Sciberras, Mulraney, Silva, & Coghill, 2017). In fact, a substantial number of studies found no evidence of birth weight as a predictor of ADHD (Silva, Colvin, Hagemann, & Bower, 2014). Additionally, maternal age at delivery and to be firstborn were also associated with ADHD (Canals et al., 2018; Halmøy et al., 2012).

Moreover, adverse psychosocial environment and parenting practices such as low parental education and socioeconomic status (SES), negative parenting, maltreatment and family discord or parental lifelong psychiatric disorders were also associated with ADHD (Counts, Nigg, Stawicki, Rappley, & Von Eye, 2005; Pauli-Pott et al., 2017; Rivas-Juesas, de Dios, Benac-Prefaci, & Colomer-Revuelta, 2017; Rowland et al., 2018; Thapar, Cooper, Jefferies, & Stergiakouli, 2012). However, longitudinal evidence exploring the causal relationship between family psychosocial adversity with ADHD has produced relatively mixed findings (Keown, 2012; Lifford, Harold, & Thapar, 2008). In this regards, Freitag et al. (2012), noted that whereas ADHD inattentive presentation was strongly influenced by psychosocial risk factors, the ADHD hyperactive-impulsive presentation was predominantly related with biological risk factors, which could be the origin of the confusing results.

In front of this scenario, other studies suggest that the most accurate approach regarding ADHD etiology is the gene-environment interaction (GxE) (Tarver, Daley, & Sayal, 2014). This approach is based on that the etiology of complex disorders is the result of the interactions between genetic factors and environmental conditions. This framework could be a plausible explanation as to why some children show susceptibility to environmental risks while some resilient as well as the issue for the mixed results in the searching of the risk factors of ADHD (Franke et al., 2018; Palladino et al., 2019; Wermter et al., 2010).

In conclusion, the evidence suggests that ADHD is a complex disorder with greater heterogeneity and multicausality in its etiology. Consequently, it is difficult to state a real causal relationship of these risk factors on ADHD development and despite its high inheritance, the etiology of ADHD cannot be explained uniquely by genetic factors (Thapar, Cooper, Eyre, & Langley, 2013).

The aim of the present study is investigating the potential role of several pre and perinatal factors on ADHD and exploring differences between ADHD presentations. In addition, we also explore the differences between ADHD severity (ADHD clinical diagnostic and ADHD subclinical manifestations). Giving the reported data, we hypothesized that adverse prenatal conditions such as maternal nutritional status and tobacco smoke exposure, adverse birth outcomes, and ADHD family phenotype will be related with the risk of ADHD, regardless of other individual and socio-familiar variables.

## METHODS

### Sample and study design

Sample was drawn from EPINED study, which is a double phase epidemiologic cross-sectional study to determine the prevalence of ADHD, autism spectrum disorders (ASD) and social communication disorder (SCD) in community population of the province of Tarragona (Spain). Methodological data has been previously described (Morales-Hidalgo, Roigé-Castellví, Hernández-Martínez, Voltas, & Canals, 2018).



Participants were scholars from 66 ordinary schools (public and private) from the Nursery Education (3–4 years old infants) and Primary Education (10–11 years old children) constituting a representative sample of the population. In the first phase, 6.720 scholars [3.382 boys (50.3%) and 3.338 girls (49.7%)] were invited to participate to the EPINED study and teachers answered the ADHD and ASD screening questionnaires. Of the 6.720 initial sample, 3.286 were from Nursery Education [mean age = 4.99,  $SD = 0.48$ ; 1.632 females (49.7%)] and 3.434 were from Primary Education [mean age = 10.94,  $SD = 0.45$ ; 1.705 females (49.7%)]. Of the whole sample, 3.613 (53.8%) families agreed to participate in the first phase of the study and answered the parent questionnaires (screening procedure).

For the ADHD screening, we used the *Conners Early Childhood Global Index* (Conners EC GI) for preschoolers and *Conners 3 ADHD Index* (Conners 3 AI) for school-age children (parent and teacher report in both cases). Additionally, parents and teachers answered a brief sociodemographic questionnaire. Children whose Conners scores were above T65 on parent and teacher report, were considered at risk of ADHD. Children at risk of ADHD, ASD and SCD and a without risk sample randomized by school, age and sex were invited to participate at the second phase of the study.

Thus, 646 scholars [407 males (63.0%), 239 females (37.0%)] participate in the second phase of the study, being 252 from Nursery Education and 394 from Primary Education. Most of the participating families were autochthonous (83.0%, 536) and 57.7% (373) of the families were from mild SES level, 16.3% (105) were from high SES and 14.4% (91) were from low SES level.

The second phase of the study included a child cognitive assessment and a parent structured interview to complete the diagnostic procedure. Parents also completed an *add-hoc* questionnaire, which ask about familial sociodemographic characteristics, and other prenatal, perinatal and postnatal data. ADHD diagnosis was made by experienced research team members according to data obtained in the assessment and in accordance with DSM 5 criteria.

The study was approved by the Catalan Department of Education and the Research and Ethics Committees at the Sant Joan University Hospital of Reus (Spain). Informed consent was obtained from all parents of participating children and children assented verbally to participate. All the schools request agreed to collaborate in the study.

### Instruments

The *Conners Early Childhood Global Index* (Conners EC GI) (Conners & Goldstein, 2009) and *Conners 3 ADHD Index* (Conners 3 AI) (Conners, 2008) were brief scales composed by 10-items scored on a 4-point Liker scale based on DSM 5 criteria designed to examine the presence of ADHD related symptoms of infant and children in the last month. Both instruments have parents and teachers report forms. The Conners EC GI could be answered by parents and teachers of infants aged 2-6 years old and is derived from the original version of the Conners Early Childhood. The Conners EC GI provides two subscales (restlessness-impulsivity and emotional lability or reactivity) and both have a cut-off for elevated scores (T 65 - 79) and for very elevated scores (T>70). The Conners 3 AI is addressed to assess the ADHD symptomatology of children aged 6 to 18 years old and drawn from the Conners Rating Scale 3<sup>rd</sup> Edition. The total ADHD score has a cut-off for elevated scores (T 65 - 79) and for very elevated scores (T>70). In this

study, we administered the Spanish version of these instruments. The internal reliability of Conners EC GI was  $\alpha = .92$  and  $\alpha = .97$  for parent and teacher form respectively (Morales-Hidalgo, Hernández-Martínez, Vera, Voltas, & Canals, 2017) and for Conners 3 AI, the internal reliability was  $\alpha = .96$  for parent and  $\alpha = .98$  for teacher report form (Morales-Hidalgo et al., 2017).

The *Kiddie-Schedule for Affective Disorders & Schizophrenia, Present & Lifetime Version (K-SADS)* (Kaufman et al., 1997) is a semi-structured clinical interview widely used in the assessment of psychopathology in children and adolescents. This interview allows to collect information on current (within the last 6 months) and passed episodes based on DSM criteria. We administered to parents the validated Spanish version, which presented Kappa coefficients were placed between good and excellent ( $\kappa = 0.76 - 1$ ;  $\kappa = 0.91$  for the ADHD scales) (Ulloa et al., 2006). The K-SADS-PL identified as ADHD case those children who presented six or more manifestations for inattentive or hyperactive-impulsive presentation or, 12 or more for combined presentation, and the symptoms interfered in at least two settings (home, school, with friends) and were presented prior to 12 years old. Likewise, the oppositional defiant disorder and tic disorder were also assessed from the K-SADS-PL.

For assessing infant and child intelligence capabilities we used the *Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-IV)* (Wechsler, 2005) to children from Primary Education and *Wechsler Scales of Intelligence for Preschool and Primary School (WPPSI-IV)* (Wechsler, 2012) to infants of Nursery Education.

For detecting ADHD parental phenotype, mothers and fathers completed the *World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS-18)* (Kessler et al., 2005). It is an auto-informed questionnaire to assess the actual presence of ADHD symptoms in adults which is composed of 18 items: 9 items of inattention and 9 of hyperactivity. We use the total score of the scale as a continuous quantitative variable.

### Risk variables

Data about sociodemographic and familial characteristics and prenatal and perinatal factors were collected throughout a questionnaire. Specifically, birth weight, gestational age, type of delivery, hypoxic problems at birth, maternal smoking habits, maternal gain weight, diabetes and hypertension during pregnancy and the breastfeeding duration were collected retrospectively. Additionally, this questionnaire also collected the family history of mental illness (indicating the presence of psychopathology in 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> grade relatives), child chronic illness and parental provenance (ethnicity). And finally, familial socio-economic level was calculated considering maternal and paternal grade level achieved and employment and according to Hollingshead Index (Hollingshead, 2011).

### ADHD case definition

Participants classified as “*clinical ADHD*” were those children who received ADHD diagnosis according to DSM 5 criteria from the information collected by the K-SADS-PL interview. Additionally, were considered as “*clinical ADHD*”, those children who received ADHD diagnosis

previous to the study but presented remission of some symptoms at current assessment due to the pharmacological or psychological treatment. Children were classified as “*subclinical ADHD*”, when they presented between four or more and less than six manifestations of ADHD on the K-SADS-PL for whatever ADHD presentation. Children included in clinical or subclinical ADHD groups may have other comorbid neurodevelopmental disorders such as language and learning disorder (previously diagnosed by clinical and psychopedagogical services), intellectual disability (data from Weschler Intelligence scales, or previous clinical data and school interference), ASD and oppositional-defiant disorder.

Finally, the “*Non-ADHD*” group was formed by children who did not received neither previously have been diagnosed with ADHD neither other neurodevelopmental disorders (ASD, language disorders, learning disorder, intellectual disability) and syndromes.

### Statistical analyses

Firstly, we described data related to ADHD presentations (separated by clinical and subclinical diagnosis groups) according to age group (Nursery and Primary Education) and sex (using frequencies and percentages).

We used Chi-Square and ANOVA analyses to examine the differences between ADHD groups (*Non-ADHD*, *subclinical* and *clinical ADHD*) in relation to obstetric, individual, familial socio-demographic characteristics and comorbidities. Additionally, another Chi-Square and t-student test were performed to compare subclinical with clinical ADHD groups.

Then, we carried out logistic regressions to test which variables were associated with child's ADHD diagnosis. Different logistic regression models were performed using enter method in all cases. In the first model, pre and perinatal variables (gestational hypertension, diabetes, tobacco exposure, gain of weight, gestational age, birth weight, type of delivery, perinatal hypoxia and breastfeeding duration), adjusted by sex and age, were included as potential predictors. In the second model, we added to the previous pre and perinatal variables the ethnicity, the first-born status of children, the familial psychopathological history as potential ADHD risk factors and familial SES as a covariate. In the third model, the maternal and paternal ADHD phenotypes (scores on ASRS questionnaire) were added to the previous variables. This variable was introduced in a separate model because we couldn't get the questionnaires from all parents, so this reduce substantially the potential sample. We carried out the same procedure (using the same models) for inattentive ADHD presentation, for hyperactive-impulsive with combined presentations and for subclinical ADHD. Participants with intellectual disability (total IQ below score of 75 obtained on the Weschler Intelligence Scale) were excluded from the analyses. Data were analyzed using SPSS 22.0.

## **RESULTS**

Regarding ADHD diagnosis, 26.2% (168) of the participating children were diagnosed as ADHD and 13.6 (88) as subclinical ADHD. Of the ADHD diagnosed children, 9.1% (59) were inattentive presentation, 3.7% (24) hyperactive presentation and 13.3 (86) were combined presentation. Data

about ADHD presentations and ADHD diagnoses groups according to age groups and sex can be observed in Table 1.

INSERT TABLE 1 ABOUT HERE

Table 2 shows data about individual, familiar and obstetric variables and the differences between ADHD diagnosis groups. We can observe significant differences between ADHD diagnosis groups in terms of maternal gain weigh during pregnancy, perinatal hypoxia, child total IQ and chronic illness, SES level, familial psychopathological history, and maternal ADHD phenotype (ASRS score). Non-ADHD children were predominantly come from high family SES level and have higher total IQ. Child chronic illness, maternal ADHD phenotype, and familial psychopathological history was higher in relation to higher ADHD severity. Children with ADHD have higher risk of perinatal hypoxia than subclinical ADHD children. In regard to comorbidity, as we can observe in Table 2, children with ADHD diagnosis showed higher prevalence of comorbid ASD and intellectual disability than subclinical ADHD. However, subclinical ADHD children showed more learning disorders than ADHD children.

Moreover, when we compare subclinical and clinical ADHD groups, we can observe as both groups differed on perinatal hypoxia ( $p = .027$ ), total IQ ( $p = .034$ ) and family psychopathological history ( $p = .042$ ).

INSERT TABLE 2 ABOUT HERE

Logistic regression models were conducted to examine which variables were associated with clinical and subclinical ADHD diagnosis. Taking into account that in the non-ADHD group, children with other neurodevelopmental disorders were excluded, we also considered appropriate exclude those children with intellectual disability also from clinical and subclinical groups for the logistic regression analyses. In the case of subclinical ADHD, the first model (which included pre and perinatal variables, sex and age of children), explained 9.8% of the variance ( $p = .031$ ) and only the greater weight gain during pregnancy was significantly associated with subclinical ADHD manifestations ( $p = .017$ ). In the second model, which added the sociodemographic variables to previous pre and perinatal factors (explained 15.5% of the variance;  $p = .015$ ) the subclinical ADHD diagnosis continued to be associated by the weight gain during pregnancy ( $p = .009$ ). However, the third model (in which the ADHD phenotype of the parents was added) was not significant (data not shown in table).

Data from logistic regression models for the ADHD diagnosis (whatever presentation) were shown in Table 3. In the first model (model 1: explained 13.6%;  $p = .000$ ), only the age of children ( $p = .000$ ) was associated with ADHD diagnosis. When socio-familiar variables were entered in the model (model 2 explained 20.5% of the variance;  $p = .000$ ), apart from age of children ( $p = .000$ ), the type of delivery ( $p = .044$ ), lower familial SES ( $p = .001$ ) and have a family member with a mental illness ( $p = .020$ ) were associated with ADHD diagnosis. When parental ADHD phenotypes were included in the analyses (model 3 explained 34.1% of the variance;  $p = .000$ ), the gestational diabetes ( $p = .012$ ), instrumental delivery ( $p = .011$ ), have familial psychopathological history ( $p = .033$ ) and the maternal ADHD phenotype ( $p = .023$ ) were associated to ADHD diagnosis.

INSERT TABLE 3 ABOUT HERE

The analyses of the inattentive ADHD presentation and hyperactive-impulsive and combined ADHD presentation were shown in Table 4 and 5 respectively. In the case of inattentive

presentation, model 1 explained 21.2% of the variance ( $p = .000$ ), being older ( $p = .000$ ) the only associated variable. In the second model (explained 31.6% of the total variance;  $p = .000$ ), inattentive ADHD was associated with the age of children ( $p = .000$ ) and low family SES ( $p = .008$ ). In, the third model (explained 42.0%;  $p = .004$ ), being older ( $p = .007$ ) was associated to inattentive ADHD (see Table 4).

#### INSERT TABLE 4 ABOUT HERE

In Table 5 we can observe the logistic regression models in relation to hyperactive-impulsive and combined presentations. In model 1 (explained 9.6% of the explained variance;  $p = .037$ ), being older ( $p = .017$ ) and male ( $p = .027$ ) were associated with hyperactive-impulsive and combined ADHD presentation. In the second model (explained 16.9% of the explained variance;  $p = .007$ ), the low SES ( $p = .013$ ), have a family member with mental illness ( $p = .034$ ) and being first-born ( $p = .043$ ) were associated factors. Finally, model 3 (explained 35.9% of the explained variance;  $p = .003$ ) showed that gestational diabetes ( $p = .019$ ), the presence of family member with mental ( $p = .016$ ) and the maternal ADHD phenotype ( $p = .008$ ) were associated with both, hyperactive-impulsive and combined ADHD presentation.

### DISCUSSION

The present study wants to investigate the role of the potential risk factors on the ADHD diagnosis in a community school sample. Albeit it is demonstrated that ADHD is a highly heritable neurodevelopmental disorder and there is a wide range of genetic factors involved in its aetiology (Arnsten & Pliszka, 2011; Nagel et al., 2011; Nakao et al., 2011), the effect of some environmental variables should not be ignored. The results of the present study support that besides to ADHD specific parental phenotype and the familial psychopathological background, prenatal and perinatal factors are associated with child ADHD diagnosis.

In our sample, ADHD diagnosis (both, clinical and subclinical) was more diagnosed among boys than girls, in concordance with previous literature (Canals et al., 2018; Kim et al., 2017). Moreover, can observe that the hyperactive-impulsive presentation is more prevalent in Nursery Education than in Primary Education, unlike to the inattentive presentation. These results supports that ADHD manifestations change throughout development (Martel, Levinson, Langer, & Nigg, 2016).

Additionally, the results showed differences between subclinical and ADHD groups. In subclinical group, there was more subjects with inattentive manifestations and with less problems at birth (instrumental delivery and hypoxic problems) than in clinical group. On the other hand, the frequency of chronic illness in children, the familial psychopathological background, the SES level and the maternal ADHD phenotype increased in relation to the ADHD severity, supporting the relation between these factors and the risk of neurodevelopmental disorder. Regarding the hypoxic problems although has been referred by only 2.9% of the total sample, and approximately more than half of cases were among ADHD children.

The logistic regression models reported that the weight gain during pregnancy was the only risk factors of subclinical ADHD diagnosis (only in the first and second models). In the case of ADHD, the results showed that family psychopathological history and maternal ADHD phenotype were associated with ADHD, but also other factors other factors that can presumably alter neurodevelopment, like as the instrumental delivery and gestational diabetes were associated with

child ADHD (considering whatever presentation). This data is in agree with those of Halmøy et al. (2012), Henionen et al. (2010) Talge et al. (2016) and Sucksdorff et al. (2015), which state that adverse birth outcomes are risk factors for ADHD. The difference in results of other studies that found no associations between adverse outcomes and ADHD diagnosis (Sciberras et al., 2017; Silva et al., 2014) could be explained on the one hand, by the fact that we consider the ADHD diagnosis according to the DSM criteria, while other studies could work with the presence of ADHD symptomatology, but not with the fulfillment of the diagnostic criteria.

The fact that the older children presented an increased risk of ADHD diagnosis is consistent with the results the higher prevalence in school-age and adolescent population than in pre-schoolers (Canals et al., 2018; Catalá-López et al., 2012). Indeed, although ADHD is an early-onset disorder, the diagnosis is not usually made until the scholar age.

Our results also showed no significant association between prenatal smoke exposure and ADHD diagnoses at childhood. These results, were in contrast to the previous evidence (He, Chen, Zhu, Huan, & Ke, 2017; Huang et al., 2018; Roigé-Castellví et al., 2019), which found that children who were prenatally exposed have a greater risk of presenting ADHD related symptoms. We consider, that the lack of evidence in our study could be due to that data about tobacco consumption were collected retrospectively, meanwhile, the other studies were cohorts followed prospectively since pregnancy.

The results about the family psychopathological history (indicating a possible genetic risk) was in line with previous results which suggested that children with psychopathological antecedents were at risk of developing ADHD (Breux, Brown, & Harvey, 2017; Cheung, Aberdeen, Ward, & Theule, 2018; Homan et al., 2019; Leijdesdorff, van Doesum, Popma, Klaassen, & van Amelsvoort, 2017; López Seco et al., 2015; Uchida, Spencer, Faraone, & Biederman, 2018). Moreover, the results also demonstrated that maternal, but not paternal ADHD phenotype was associated with later child ADHD diagnosis. These results were consistent with previous studies which reported that previous maternal ADHD symptomatology have stronger association with child ADHD rather than paternal ADHD symptomatology (Auerbach, Zilberman-hayun, Atzaba-Poria, & Berger, 2017; Breux et al., 2017; Joelsson et al., 2017). In this sense, the literature has evidenced that ADHD is a heritable disorder and identified several genetic factors and DNA risk variants involved in ADHD emergence (Stergiakouli et al., 2015). Wherefore, the presence of ADHD child symptomatology in first-degree relatives increases the risk of developing ADHD could be expected for shared genetic factors which contribute to the ADHD onset (Faraone & Larsson, 2019). This pattern of sex-specific differences could have different explanations. On the one hand, it could be due to specific genetic factors dependent on women genetic characteristics (based on the mitochondrial genome or X-chromosomal factors) (Cederlöf et al., 2014; Chinnery & Schon, 2003). On the other hand, it also could be explained throughout environmental factors like that mothers with ADHD symptoms have more difficulties in parenting practices, care and the upbringing of their offspring (Babinski et al., 2016; Breux et al., 2017; Park, Hudec, & Johnston, 2017). Otherwise, women with ADHD symptoms present daily life impairments (related with worse professional, relationship and personal life impairments), are more likely to engage in risk sexual behaviors, so there may be unwanted pregnancies or teenage pregnancies; and other risk behaviors like smoking, drinking and drug use during pregnancy (Eddy, Jones, Snipes, Karjane, & Svikis, 2019; Isaksson, Stickley, Kopolov, & Ruchkin, 2018; Joelsson et al., 2017; Kaye et al., 2014), and also, they could be treated with ADHD medication which is associated with birth defects, neonatal morbidity and central nervous system related disorders (Anderson et al., 2018; Nörby, Winbladh, & Källén, 2017). In that case, that association would

be due to indirect effect of some other prenatal factors related with child ADHD development. Finally, both genetic and environmental factors, perhaps through epigenetic mechanisms, could play a role in the observed association.

Additionally, this study reported that specific ADHD presentation showed different associated factors patterns. In this regard, we observe that, hyperactive-impulsive and combined presentations were associated with biological and genetic factors (maternal phenotype and familial psychopathological background) meanwhile the inattentive presentation was not associated with these factors. In this sense, the investigation carried out by Stawichi (2006), also reported an existing specific pattern of family transmission for inattentive and combined presentations. Specifically, these authors concluded that it exists a shared process for both presentations and another one specific for each presentation.

In terms of gestational diabetes, some previous studies also associated this medical problem with child ADHD (Nomura et al., 2012; Xiang et al., 2018). Currently, the underlying pathways linking gestational diabetes and child ADHD remain unknown. However, some studies proposed an epigenetics as a possible explanation, by which gestational diabetes influences cellular and organ development of the fetus and this interact with postnatal environmental factors (Franzago, Fraticelli, Stupia, & Vitacolonna, 2019; Ornoy, Reece, Pavlinkova, Kappen, & Miller, 2015). Specifically, Ruchat et al. (2013) reported a wide range of placenta and cord blood genes differently methylated in children exposed to gestational diabetes. On the other hand, Chandna et al. (2015) also suggested a proinflammatory status because of the hyperglycemia (as a result of diabetes) disturb the brain development and consequently, the child behavior through to the activation of the receptor for advanced glycation end-products, which expression is raised in psychiatric disorders. Other studies suggested that gestational diabetes interfere on child neurobehavior through other pregnancy complications, as maternal hyperglycemia is a risk factor for adverse pregnancy outcomes like as oxidative stress, hypoxia, apoptosis, low birth weight, preeclampsia and cesarean delivery (Catalano et al., 2012; Metzger, Coustan, & Trimble, 2019; Ornoy et al., 2015). And finally, the latest evidence involves the role of the microbiome as a underlying mechanism linking gestational diabetes and child outcomes, yet the maternal microbiome status could be modified by diabetes (Cortez et al., 2019; Wang et al., 2018).

The strength of this study is that the results of this study were obtained from a representative scholar sample which allows us to generalize the findings found in the general population. We excluded children with other neurodevelopmental disorders to non-ADHD group, which implies that it is a group of healthy children. Moreover, we categorized the ADHD into clinical diagnosis and subclinical ADHD manifestations in addition to the ADHD presentations (inattentive versus hyperactive-impulsive and combined).

The other strength was that we investigate the association of several prenatal and perinatal factors controlling with potential confounders such as family risk of ADHD, ethnicity, SES level and the child total IQ.

As limitations, we should mention that, as it is a cross-sectional study, pregnancy conditions and obstetric data were collected retrospectively with the bias that this entails. Additionally, we do not have maternal IMC information before pregnancy or any anthropometric reference prior to pregnancy, which would allow us to have a reference index with which to compare weight gain during pregnancy. Another limitation was that although the size of the sample was large, the low number of subjects diagnosed with hyperactive presentation did not let us carried out the specific analyses for this presentation. And finally, as we state before, only a proportionate part of the

parents (fathers and mothers) informed about the ADHD symptomatology. In conclusions, this study adds evidence of the implication of some environmental prenatal, perinatal and postnatal risk factors on child ADHD diagnosis with different patterns of associated factors according to ADHD presentations and between clinical diagnosis and subclinical ADHD manifestations.

## REFERENCES

- Akutagava-Martins, G. C., Rohde, L. A., & Hutz, M. H. (2016). Genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an update. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *16*(2), 145–156.
- Anderson, K. N., Dutton, A. C., Broussard, C. S., Farr, S. L., Lind, J. N., Visser, S. N., ... Tinker, S. C. (2018). ADHD medication use during pregnancy and risk for selected birth defects: National Birth Defects Prevention Study, 1998–2011. *Journal of Attention Disorders*. <https://doi.org/10.1177/1087054718759753>
- APA. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. Arlington, VA: American Psychiatric Association.
- Arnsten, A. F. T., & Pliszka, S. R. (2011). Catecholamine influences on prefrontal cortical function: Relevance to treatment of attention deficit/hyperactivity disorder and related disorders. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *99*, 211–216. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2011.01.020>
- Atladottir, H. O., Gyllenberg, D., Langridge, A., Sandin, S., Hansen, S. N., Leonard, H., ... Parner, E. T. (2015). The increasing prevalence of reported diagnoses of childhood psychiatric disorders: a descriptive multinational comparison. *European Child and Adolescent Psychiatry*, *24*, 173–183. <https://doi.org/10.1007/s00787-014-0553-8>
- Auerbach, J. G., Zilberman-hayun, Y., Atzaba-Poria, N., & Berger, A. (2017). The contribution of maternal ADHD symptomatology, maternal DAT1, and home atmosphere to child ADHD symptomatology at 7 years of age. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *45*(415–427), 415–427. <https://doi.org/10.1007/s10802-016-0230-0>
- Azeredo, A., Moreira, D., & Barbosa, F. (2018). ADHD, CD, and ODD: Systematic review of genetic and environmental risk factors. *Research in Developmental Disabilities*, *82*, 10–19. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2017.12.010>
- Babinski, D. E., Pelham Jr, W. E., Molina, B. S. G., Gnagy, E. M., Waschbusch, D. A., Wymbs, B. T., ... Kuriyan, A. B. (2016). Maternal ADHD, parenting, and psychopathology among mothers of adolescents with ADHD. *Journal of Attention Disorders*, *20*(5), 458–468. <https://doi.org/10.1177/1087054712461688>
- Banerjee, T. Das, Middleton, F., & Faraone, S. V. (2007). Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatrica*, *96*, 1269–1274. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2007.00430.x>
- Bowling, A. B., Tiemeier, H. W., Jaddoe, V. W. V., Barker, E. D., & Jansen, P. W. (2018). ADHD symptoms and body composition changes in childhood: a longitudinal study evaluating directionality of associations. *Pediatric Obesity*, *13*, 567–575. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12288>
- Breaux, R. P., Brown, H. R., & Harvey, E. A. (2017). Mediators and moderators of the relation between parental ADHD symptomatology and the early development of child ADHD and ODD symptoms. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *45*, 443–456. <https://doi.org/10.1007/s10802-016-0213-1>
- Brikell, I., Kuja-Halkola, R., & Larsson, H. (2019). Heritability of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Across The Lifespan. *European Neuropsychopharmacology*, *29*(3), S757–S758. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.06.106>
- Canals, J., Morales-Hidalgo, P., Jané, M. C., & Domènech, E. (2018). ADHD Prevalence in Spanish Preschoolers: Comorbidity, Socio-Demographic Factors, and Functional Consequences. *Journal of Attention Disorders*, *22*(2), 143–153. <https://doi.org/10.1177/1087054716638511>
- Catalá-López, F., Peiró, S., Ridao, M., Sanfélix-Gimeno, G., Gènova-Maleras, R., & Catalá, M. A. (2012). Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder among children and adolescents in Spain: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *BMC Psychiatry*, *12*(168). <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-168>
- Catalano, P. M., McIntyre, H. D., Cruickshank, J. K., McCance, D. R., Dyer, A. R., Metzger, B. E., ... Oats, J. J. N. (2012). The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care*, *35*, 780–786. <https://doi.org/10.2337/dc11-1790>
- Cederlöf, M., Ohlsson, A., Larsson, H., Serlachius, E., Boman, M., Långström, N., ... Lichtenstein, P. (2014). Klinefelter syndrome and risk of psychosis, autism and ADHD. *Journal of Psychiatric*



- Research*, 48(1), 128–130. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.10.001>
- Chandna, A. R., Kuhlmann, N., Bryce, C. A., Greba, Q., Campanucci, V. A., & Howland, J. G. (2015). Chronic maternal hyperglycemia induced during mid-pregnancy in rats increases RAGE expression, augments hippocampal excitability, and alters behavior of the offspring. *Neuroscience*, 303, 241–260. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.06.063>
- Cheung, K., Aberdeen, K., Ward, M. A., & Theule, J. (2018). Maternal depression in families of children with ADHD: A meta- analysis. *Journal of Child and Family Studies*, 27, 1015–1028. <https://doi.org/10.1007/s10826-018-1017-4>
- Chinnery, P. F., & Schon, E. A. (2003). Mitochondria. *Journal of Neurosurg Psychiatry*, 74, 1188–1199.
- Conners, C. K. (2008). *Conners (3rd Edition)*. Toronto, Ontario: Multi-Health Systems.
- Conners, C. K., & Goldstein, S. (2009). *Conners Early Childhood*. Toronto, Ontario: Multi-Health Systems.
- Cortez, R. V., Taddei, C. R., Sparvoli, L. G., Ângelo, A. G. S., Padilha, M., Mattar, R., & Daher, S. (2019). Microbiome and its relation to gestational diabetes. *Endocrine*, 64, 254–264. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1813-z>
- Counts, C. A., Nigg, J. T., Stawicki, J. A., Rappley, M. D., & Von Eye, A. (2005). Family adversity in DSM-IV ADHD combined and inattentive subtypes and associated disruptive behavior problems. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 44(7), 690–698. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000162582.87710.66>
- DuPaul, G. J., & Langberg, J. M. (2015). Educational impairments in children with ADHD. In *In R. A. Barkley (Ed.), Attention-deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment* (pp. 169–190). New York, NY, US: The Guilford Press.
- Eddy, L. D., Jones, H. A., Snipes, D., Karjane, N., & Svikis, D. (2019). Associations between ADHD symptoms and occupational, interpersonal, and daily life impairments among pregnant women. *Journal of Attention Disorders*, 23(9), 976–984. <https://doi.org/10.1177/1087054716685839>
- Eilertsen, E. M., Gjerde, L. C., Kendler, K. S., Røysamb, E., Aggen, S. H., Gustavson, K., ... Ystrom, E. (2018). Development of ADHD symptoms in preschool children: Genetic and environmental contributions. *Development and Psychopathology*, 1–7. <https://doi.org/10.1017/S0954579418000731>
- Ezpeleta, L., De La Osa, N., & Doménech, J. M. (2014). Prevalence of DSM-IV disorders, comorbidity and impairment in 3-year-old Spanish preschoolers. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 49, 145–155. <https://doi.org/10.1007/s00127-013-0683-1>
- Faraone, S. V., & Larsson, H. (2019). Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*, 24, 562–575. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0070-0>
- Franke, B., Michelini, G., Asherson, P., Banaschewski, T., Bilbow, A., Buitelaar, J. K., ... Reif, A. (2018). Live fast, die young? A review on the developmental trajectories of ADHD across the lifespan. *European Neuropsychopharmacology*, 28, 1059–1088. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.08.001>
- Franzago, M., Fraticelli, F., Stuppia, L., & Vitacolonna, E. (2019). Nutrigenetics, epigenetics and gestational diabetes: consequences in mother and child. *Epigenetics*, 14(3), 215–235. <https://doi.org/10.1080/15592294.2019.1582277>
- Freitag, C. M., Hänig, S., Schneider, A., Seitz, C., Palmason, H., Retz, W., & Meyer, J. (2012). Biological and psychosocial environmental risk factors influence symptom severity and psychiatric comorbidity in children with ADHD. *Journal of Neural Transmission*, 119, 81–94. <https://doi.org/10.1007/s00702-011-0659-9>
- Giacobini, M. B., Medin, E., Ahnemark, E., Russo, L. J., & Carlqvist, P. (2018). Prevalence, patient characteristics, and pharmacological treatment of children, adolescents, and adults diagnosed with ADHD in Sweden. *Journal of Attention Disorders*, 22(1), 3–13. <https://doi.org/10.1177/1087054714554617>
- Gizer, I. R., Ficks, C., & Waldman, I. D. (2009). Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Human Genetics*, 126, 51–90. <https://doi.org/10.1007/s00439-009-0694-x>
- Golmirzaei, J., Namazi, S., Amiri, S., Zare, S., Rastikerdar, N., Hesam, A. A., ... Asadi, S. (2013). Evaluation of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder risk factors. *International Journal of Pediatrics*, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/953103>
- Halmøy, A., Klungsoyr, K., Skjærven, R., & Haavik, J. (2012). Pre- and perinatal risk factors in adults with attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 71, 474–481. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.11.013>
- He, Y., Chen, L., Zhu, L.-H., Huan, L.-L., & Ke, F.-F. (2017). Maternal Smoking During Pregnancy and ADHD: Results From a Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Journal of Attention Disorders*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1177/1087054717696766>

- Heinonen, K., Räikkönen, K., Pesonen, A. K., Andersson, S., Kajantie, E., Eriksson, J. G., ... Lano, A. (2010). Behavioural symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder in preterm and term children born small and appropriate for gestational age: A longitudinal study. *BMC Pediatrics*, *10*(91). <https://doi.org/10.1186/1471-2431-10-91>
- Hollingshead, A. B. (2011). Four factor index of social status (Unpublished Working Paper, 1975). *Yale Journal of Sociology*, *8*, 21–52. Retrieved from [http://elsinore.cis.yale.edu/sociology/yjs/yjs\\_fall\\_2011.pdf#page=21](http://elsinore.cis.yale.edu/sociology/yjs/yjs_fall_2011.pdf#page=21)
- Homan, K. J., Barbaresi, W. J., Mellon, M. W., Weaver, A. L., Killian, J. M., Lucchetti, A. R., & Katusic, S. K. (2019). Psychiatric disorders in mothers of children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Population-Based Perspective. *Journal of Child and Family Studies*, *28*, 1042–1051. <https://doi.org/10.1007/s10826-019-01334-7>
- Huang, L., Wang, Y., Zhang, L., Zheng, Z., Tingting, Z., Qu, Y., & Dezhi, M. (2018). Maternal Smoking and Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder in Offspring : A Meta-analysis. *Pediatrics*, *141*(1), 1–13. <https://doi.org/https://doi.org/10.1542/peds.2017-2465>
- Isaksson, J., Stickley, A., Kuposov, R., & Ruchkin, V. (2018). The danger of being inattentive – ADHD symptoms and risky sexual behaviour in Russian adolescents. *European Psychiatry*, *47*, 42–48. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.09.004>
- Joelsson, P., Chudal, R., Uotila, J., Suominen, A., Sucksdorff, D., Gyllenberg, D., & Sourander, A. (2017). Parental psychopathology and offspring attention-deficit/hyperactivity disorder in a nationwide sample. *Journal of Psychiatric Research*, *94*, 124–130. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.07.004>
- Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D., Rao, U., Flynn, C., Moreci, P., ... Ryan, N. (1997). Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): Initial reliability and validity data. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *36*, 980–988.
- Kaye, S., Gilseman, J., Young, J. T., Carruthers, S., Allsop, S., Degenhardt, L., ... van den Brink, W. (2014). Risk behaviours among substance use disorder treatment seekers with and without adult ADHD symptoms. *Drug and Alcohol Dependence*, *144*, 70–77. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.08.008>
- Keown, L. J. (2012). Predictors of boys' ADHD symptoms from early to middle childhood: the role of father-child and mother-child interactions. *J Abnormal Child Psychology*, *40*(4), 569–581. <https://doi.org/10.1007/s10802-011-9586-3>
- Kessler, R. C., Adler, L., Ames, M., Demler, O., Faraone, S., Hiripi, E., ... Walters, E. (2005). The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population. *Psychological Medicine*, *35*(2), 245–256. <https://doi.org/10.1017/S0033291704002892>
- Kim, M. J., Park, I., Lim, M. H., Paik, K. C., Cho, S., Kwon, H. J., ... Ha, M. (2017). Prevalence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and its comorbidity among Korean children in a community population. *Journal of Korean Medical Science*, *32*, 401–406. <https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.3.401>
- Lara, C., Fayyad, J., de Graaf, R., Kessler, R. C., Aguilar-Gaxiola, S., Angermeyer, M., ... Sampson, N. (2009). Childhood predictors of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: results from the World Health Organization World Mental Health Survey Initiative. *Biological Psychiatry*, *65*(1), 46–54.
- Leijdesdorff, S., van Doesum, K., Popma, A., Klaassen, R., & van Amelsvoort, T. (2017). Prevalence of psychopathology in children of parents with mental illness and/or addiction: an up to date narrative review. *Current Opinion in Psychiatry*, *30*(4), 312–317. <https://doi.org/https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000341>
- Lifford, K. J., Harold, G. T., & Thapar, A. (2008). Parent-child relationships and ADHD symptoms: a longitudinal analysis. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *36*(2), 285–296.
- Lindstrom, K., Lindblad, F., & Hjern, A. (2011). Preterm Birth and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Schoolchildren. *Pediatrics*, *127*(5), 858–865. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-1279>
- López Seco, F., Aguado-Gracia, J., Mundo-Cid, P., Acosta-García, S., Martí-Serrano, S., Gaviria, A. M., ... Massana-Marín, A. (2015). Maternal psychiatric history is associated with the symptom severity of ADHD in offspring. *Psychiatry Research*, *226*, 507–512. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.02.010>
- Martel, M. M., Levinson, C. A., Langer, J. K., & Nigg, J. T. (2016). A Network Analysis of Developmental Change in ADHD Symptom Structure From Preschool to Adulthood. *Clinical Psychological Science*, *4*(6), 988–1001. <https://doi.org/10.1177/2167702615618664>
- McLaughlin, K. A., Sheridan, M. A., Winter, W., Fox, N. A., Zeanah, C. H., & Nelson, C. A. (2014).

- Widespread reductions in cortical thickness following severe early-life deprivation: A neurodevelopmental pathway to attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 76, 629–638. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.08.016>
- Metzger, B. E., Coustan, D. R., & Trimble, E. R. (2019). Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *Clinical Chemistry*, 65, 937–938. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2019.303990>
- Mick, E., Biederman, J., Prince, J., Fischer, M., & Faraone, S. V. (2002). Impact of Low Birth Weight on Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 23(1), 16–22.
- Morales-Hidalgo, P., Hernández-Martínez, C., Vera, M., Voltas, N., & Canals, J. (2017). Psychometric properties of the Conners and Conners Early Childhood Indexes in a Spanish school population. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 17, 85–96.
- Morales-Hidalgo, P., Roigé-Castellví, J., Hernández-Martínez, C., Voltas, N., & Canals, J. (2018). Prevalence and characteristics of autism Spectrum Disorder among Spanish school-age children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 48, 3176–3190. <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3581-2>
- Motlagh, M. G., Katsovich, L., Thompson, N., Lin, H., Kim, Y. S., Scahill, L., ... Leckman, J. F. (2010). Severe psychosocial stress and heavy cigarette smoking during pregnancy: An examination of the pre- and perinatal risk factors associated with ADHD and Tourette syndrome. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 19, 755–764. <https://doi.org/10.1007/s00787-010-0115-7>
- Nagel, B. J., Bathula, D., Herting, M., Schmitt, C., Kroenke, C. D., Fair, D., & Nigg, J. T. (2011). Altered white matter microstructure in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 50(3), 283–292.
- Nakao, T., Radua, J., Rubia, K., & Mataix-Cols, D. (2011). Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *American Journal of Psychiatry*, 168(11), 1154–1163. <https://doi.org/https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11020281>
- Nomura, Y., Marks, D. J., Grossman, B., Yoon, M., Loudon, H., Stone, J., & Halperin, J. M. (2012). Exposure to gestational diabetes mellitus and low socioeconomic status. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 166(4), 337–343. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2011.784>
- Nörby, U., Winbladh, B., & Källén, K. (2017). Perinatal outcomes after treatment with ADHD medication during pregnancy. *Pediatrics*, 140(6), e20170747. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-0747>
- Ornoy, A., Reece, E. A., Pavlinkova, G., Kappen, C., & Miller, R. K. (2015). Effect of maternal diabetes on the embryo, fetus, and children: Congenital anomalies, genetic and epigenetic changes and developmental outcomes. *Birth Defects Research (Part C)*, 105, 53–72. <https://doi.org/10.1002/bdrc.21090>
- Owens, E. B., Zalecki, C., Gillette, P., & Hinshaw, S. P. (2017). Girls with childhood ADHD as adults: Cross-domain outcomes by diagnostic persistence. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 85(7), 723–736. <https://doi.org/http://dx.doi.org.sabidi.urv.cat/10.1037/ccp0000217>
- Palladino, V., McNeill, R., Reif, A., & Kittel-Schneider, S. (2019). Genetic risk factors and gene–environment interactions in adult and childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatric Genetics*, 29(3), 63–78. <https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000220>
- Park, J. L., Hudec, K. L., & Johnston, C. (2017). Parental ADHD symptoms and parenting behaviors: A meta-analytic review. *Clinical Psychology Review*, 56, 25–39. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2017.05.003>
- Park, S., Cho, S. C., Kim, J. W., Shin, M. S., Yoo, H. J., Min Oh, S., ... Kim, B. N. (2014). Differential perinatal risk factors in children with attention-deficit/hyperactivity disorder by subtype. *Psychiatry Research*, 219(3), 609–616. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.05.036>
- Pauli-Pott, U., Reinhardt, A., Bagus, E., Wollenberg, B., Schroer, A., Heinzel-Gutenbrunner, M., & Becker, K. (2017). Psychosocial risk factors underlie the link between attention deficit hyperactivity symptoms and overweight at school entry. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 26, 67–73. <https://doi.org/10.1007/s00787-016-0870-1>
- Perapoch, J., Vidal, R., Gómez-Lumbreras, A., Hermosilla, E., Riera, L., Cortés, J., ... Morros, R. (2019). Prematurity and ADHD in Childhood : An Observational Register-Based Study in Catalonia. *Journal Of Attention Disorders*. <https://doi.org/10.1177/1087054719864631>
- Perricone, G., Morales, M. R., & Anzalone, G. (2013). Neurodevelopmental outcomes of moderately preterm birth: precursors of attention deficit hyperactivity disorder at preschool age. *PringerPlus*, 2(221). <https://doi.org/10.1186/2193-1801-2-221>
- Reale, L., Bartoli, B., Cartabia, M., Zanetti, M., Costantino, M. A., Canevini, M. P., ... Termine, C. (2017). Comorbidity prevalence and treatment outcome in children and adolescents with ADHD. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 26, 1443–1457. <https://doi.org/10.1007/s00787-017->

1005-z

- Rivas-Juesas, C., de Dios, J. G., Benac-Prefaci, M., & Colomer-Revuelta, J. (2017). Analysis of the factors linked to a diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder in children. *Neurología*, 32(7), 431–439. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.01.006>
- Roigé-Castellví, J., Murphy, M., Hernández-Martínez, C., Solé-Navais, P., Cavallé-Busquets, P., Fernández-Ballart, J., ... Canals, J. (2019). The effect of prenatal smoke exposure on child neuropsychological function: a prospective mother–child cohort study. *Journal of Reproductive and Infant Psychology*. <https://doi.org/doi.org/10.1080/02646838.2019.1580350>
- Rowland, A. S., Skipper, B. J., Rabiner, D. L., Qeadan, F., Campbell, R. A., Naftel, A. J., & Umbach, D. M. (2018). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): Interaction between socioeconomic status and parental history of ADHD determines prevalence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 59(3), 213–222. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12775>
- Ruchat, S., Houde, A., Voisin, G., St-pierre, J., Perron, P., Baillargeon, J.-P., ... Bouchard, L. (2013). Gestational diabetes mellitus epigenetically affects genes predominantly involved in metabolic diseases. *Epigenetics*, 8(9), 935–943. <https://doi.org/10.4161/epi.25578>
- Sayal, K., Prasad, V., Daley, D., Ford, T., & Coghill, D. (2018). ADHD in children and young people: prevalence, care pathways, and service provision. *The Lancet*, 5(2), 175–186. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30167-0](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30167-0)
- 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). <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0753-2>
- Shea, C. K. S., Lee, M. M. C., Lai, K. Y. C., Luk, E. S. L., & Leung, P. W. L. (2018). Prevalence of anxiety disorders in Hong Kong Chinese children with ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 22(5), 403–413. <https://doi.org/10.1177/1087054714562830>
- Silva, D., Colvin, L., Hagemann, E., & Bower, C. (2014). Environmental Risk Factors by Gender Associated With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics*, 133(1), e14–e22. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1434>
- Silva, Desiree, Colvin, L., Hagemann, E., & Bower, C. (2014). Environmental risk factors by gender associated with Attention- Deficit / Hyperactivity Disorder. *Pediatrics*, 133. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1434>
- Smidts, D. P., & Oosterlaan, J. (2007). How common are symptoms of ADHD in typically developing preschoolers? A study on prevalence rates and prenatal/demographic risk factors. *Cortex*, 43, 710–717.
- Sourander, A., Sucksdorff, M., Chudal, R., Surcel, H.-M., Hinkka-Yli-Salomäki, S., Gyllenberg, D., ... Brown, A. S. (2019). Prenatal cotinine levels and ADHD among offspring. *Pediatrics*, 143(3), e20183144. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-3144>
- Stawicki, J. A., Nigg, J. T., & Von Eye, A. (2006). Family psychiatric history evidence on the nosological relations of DSM-IV ADHD combined and inattentive subtypes : new data and meta-analysis. *Journal Of Child Psychology and Psychiatry*, 47(9), 935–945. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01628.x>
- Stergiakouli, E., Martin, J., Hamshere, M. L., Langley, K., Evans, D. M., St Pourcain, B., ... Davey Smith, G. (2015). Shared genetic influences between attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) traits in children and clinical ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 54(4), 322–327. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2015.01.010>
- Sucksdorff, M., Lehtonen, L., Chudal, R., Suominen, A., Joelsson, P., Gissler, M., & Sourander, A. (2015). Preterm birth and poor fetal growth as risk factors of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics*, 136(3), e599–e608. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-1043>
- Talge, N. M., Allswede, D. M., & Holzman, C. (2016). Gestational age at term, delivery circumstance, and their association with childhood attention deficit hyperactivity disorder symptoms. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 30(2), 171–180. <https://doi.org/doi.org/10.1111/ppe.12274>
- Tarver, J., Daley, D., & Sayal, K. (2014). Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): An updated review of the essential facts. *Child: Care, Health and Development*, 40(6), 762–774. <https://doi.org/10.1111/cch.12139>
- Thapar, A., Cooper, M., Eyre, O., & Langley, K. (2013). Practitioner review: What have we learnt about the causes of ADHD? *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 54(1), 3–16. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2012.02611.x>
- Thapar, A., Cooper, M., Jefferies, R., & Stergiakouli, E. (2012). What causes attention deficit hyperactivity disorder? *Archives of Disease in Childhood*, 97, 260–265. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-300482>
- Thomas, R., Sanders, S., Doust, J., Beller, E., & Glasziou, P. (2015). Prevalence of Attention-

- Deficit/Hyperactivity Disorder: A systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*, 135(4), e994–e1001. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3482>
- Uchida, M., Spencer, T. J., Faraone, S. V., & Biederman, J. (2018). Adult outcome of ADHD: an overview of results from the MGH longitudinal family studies of pediatrically and psychiatrically referred youth with and without ADHD of both sexes. *Journal of Attention Disorders*, 22(6), 523–534. <https://doi.org/10.1177/1087054715604360>
- Ulloa, R. E., Ortiz, S., Higuera, F., Nogales, I., Fresán, A., Apiquian, R., ... de la Peña, F. (2006). Interrater reliability of the Spanish version of Schedule for Affective Disorders and Schizo (K-SADS-PL). *Actas Esp Psiquiatr.*, 35(1), 36–40.
- Wang, J., Zheng, J., Shi, W., Du, N., Xu, X., Zhang, Y., ... Zhao, F. (2018). Dysbiosis of maternal and neonatal microbiota associated with gestational diabetes mellitus. *Gut Microbiota*, 67, 1614–1625. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-315988>
- Wechsler, D. (2014). *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-fourth edition technical manual and interpretative manual*. Madrid: Pearson Clinical & Talent Assessment.
- Wechsler, David. (2005). *Wechsler Intelligence Scale for Children—fourth edition technical and interpretive manual*. (T. Ediciones, Ed.). Barcelona.
- Wermter, A. K., Laucht, M., Schimmelmann, B. G., Banaschewski, T., Sonuga-Barke, E. J. S., Rietschel, M., & Becker, K. (2010). From nature versus nurture, via nature and nurture, to gene × environment interaction in mental disorders. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 19(3), 199–210. <https://doi.org/10.1007/s00787-009-0082-z>
- Xiang, A. H., Wang, X., Martinez, M. P., Getahun, D., Page, K. A., Buchanan, T. A., & Feldman, K. (2018). Maternal gestational diabetes mellitus, type 1 diabetes, and type 2 diabetes during pregnancy and risk of ADHD in offspring. *Diabetes Care*, 41(12), 2502–2508. <https://doi.org/10.2337/dc18-0733>

**Table 1.**

Descriptive data regarding ADHD (clinical and subclinical) presentations.

	SUBCLINICAL ADHD (n = 88)				CLINICAL ADHD (n = 168)			
	All ADHD presentation	Inattentive	Hyperactive-impulsive	Combined	All ADHD presentations	Inattentive	Hyperactive-impulsive	Combined
<i>Total sample</i>	13.6 (88)	51.1 (45)	23.9 (21)	25.0 (22)	26.0 (168)	35.1 (59)	14.3 (24)	50.6 (86)
<i>Nursery Education</i>	33.0 (29)	13.8 (4)	48.3 (14)	37.9 (11)	21.4 (36)	8.3 (3)	36.1 (13)	55.6 (20)
<i>Primary Education</i>	67.0 (59)	69.5 (41)	11.9 (7)	18.6 (11)	78.6 (132)	42.4 (56)	8.3 (11)	49.2 (65)
<i>Male</i>	62.5 (55)	50.9 (28)	18.2 (10)	30.9 (17)	67.3 (113)	31.0 (35)	14.2 (16)	54.9 (62)
<i>Female</i>	37.5 (33)	51.5 (17)	33.3 (11)	15.2 (5)	32.7 (55)	43.6 (24)	14.5 (8)	41.8 (23)

Data are presented by % (number subjects)



# *DISCUSSIÓ*

---





## 5. DISCUSSIÓ

L'objectiu principal d'aquesta tesi és estudiar els factors de risc prenatals i perinatals relacionats amb el desenvolupament neuropsicològic del nen a llarg termini. Per tal de donar resposta a aquest objectiu, nosaltres vam treballar amb les cohorts proporcionades per l'estudi *PreC* i *NutCir*, els quals són dos estudis de seguiment longitudinal prospectius.

L'estudi *PreC* és un estudi únic per la peculiaritat del seu disseny, ja que recull informació sobre l'estat nutricional matern abans de la concepció. No tenim coneixement de cap estudi, fins al moment, que hagi treballat amb aquesta informació. A més, pocs estudis es centren en l'estudi de l'Hcy, si no que la majoria d'estudis investiguen l'efecte del folat o altres vitamines B involucrades en el *metabolisme hidrocarbonat*. Pel que fa a l'estudi *NutCir*, es tracta d'un estudi de cohort en el qual es realitza un seguiment exhaustiu de l'exposició prenatal al fum del tabac (entre molts altres factors) al llarg de tot l'embaràs, a diferència d'altres estudis que treballen amb informació recollida retrospectivament (amb els biaixos que aquesta metodologia pot comportar). A més a més, nosaltres disposem dels nivells de cotinina en sang de la mare, el qual ens permet corroborar la informació obtinguda en les entrevistes i de la historia clínica, i per tant, detectar aquelles respostes poc sinceres, així com també avaluar el nivell d'exposició al tabac de segona mà.

Pel que fa a la mostra estudiada, es tracta d'una mostra força homogènia i similar en ambdós estudis, ja que tant en l'estudi *PreC* com en el *NutCir*, els nens participants (6 - 7 anys) provenen d'un entorn familiar favorable: famílies amb un baix risc

psicosocial i amb nivells socioeconòmics mig-elevats. Les mares eren emocionalment estables i no presentaven conductes de risc per l'embaràs. A més, tots els nadons són nascuts a terme, amb un pes al naixement adequat i sense complicacions perinatals ni tampoc problemes de salut, ja que es van excloure tots aquells participants amb problemes mèdics que poguessin interferir en el desenvolupament del nen. De fet, les avaluacions realitzades tant en els primers mesos de vida com en el seguiment realitzat en la infància així ho demostren. Pensem que estudiar una mostra de baix risc és un fet a destacar. En primer lloc, perquè la majoria dels estudi de cohort realitzats ho fan amb mostres d'alt risc (com per exemple, estudis en poblacions desfavorides o en determinades condicions de vulnerabilitat, com prematuritat, baix pes al naixement, amb problemes mèdics o complicacions en el part). En segon lloc, perquè ens permet reduir la influència d'altres factors de risc relacionats amb problemes del desenvolupament, el qual podria alterar els resultats obtinguts.

No obstant, ambdós estudis presenten tres limitacions compartides a considerar. En primer lloc, trobem el reduït nombre de participants que romanen en la fase de seguiment. Aquesta limitació és un problema habitual dels estudis longitudinals prospectius en els quals s'acostuma a perdre una part proporcional de la mostra en la fase de seguiment per la dificultat en contactar amb els participants o per la no voluntat de seguir participant passats els anys. En segon lloc, la impossibilitat de tenir en compte la influència dels factors genètics en l'associació entre l'exposició prenatal i el desenvolupament del nen. Donat que la literatura ha evidenciat el rol dels factors genètics en les alteracions del desenvolupament del nen, seria molt interessant poder tenir-lo en compte en els anàlisis, tot i que això és difícil d'aconseguir si no és

mitjançant estudis genètics dissenyats específicament amb aquest objectiu. Per últim, no disposar d'una avaluació més exhaustiva dels trastorns del neurodesenvolupament dels infants que permetés el seu diagnòstic.

Donat que els resultats obtinguts suggereixen que l'exposició prenatal al fum del tabac (tant a nivell psicològic com neuropsicològic) es relaciona amb el TDAH, hem cregut oportú continuar estudiant aquest fenomen amb més detall. Amb aquest propòsit, hem utilitzat la mostra proporcionada per l'estudi *EPINED*, el qual és un estudi que presenta un disseny i una mostra força diferent als estudis esmentats anteriorment. En aquest cas, es tracta d'una mostra comunitària, representativa d'escolars de la província de Tarragona, la qual es pot dividir en dues franges d'edat: Educació Infantil (4 - 5 anys) i Educació Primària (entre 10 - 11 anys). Dels participants en la segona fase inclosos en els estudis, un 26.2% van rebre diagnòstic de TDAH (9.1% inatent, 3.7% hiperactiu i un 13.3% combinat). Malgrat que es tracta d'un estudi transversal i per tant, tota la informació referent als aspectes obstètrics i de l'embaràs és recollida retrospectivament, aquest estudi ens aporta dos clars beneficis: per una banda, es tracta d'una mostra extensa i representativa de la població, cosa que permet la generalització dels resultats obtinguts; i per l'altra, disposar d'un grup de tractament en el que els subjectes tenen diagnòstic de TDAH. Malauradament, tot i que la mostra de l'estudi és considerable, cal tenir en compte que pocs subjectes diagnosticats amb TDAH, ho estan de la presentació hiperactiva-impulsiva, així com també, que molt poques nenes participants han rebut diagnòstic de TDAH. A més, també s'ha de contemplar com a possible limitació el fet que només disposem de la informació de la

simptomatologia de TDAH parental d'una part proporcional de la mostra i que no es va recollir informació antropomètrica precisa de la mare prèvia a l'embaràs.

En tots els casos, tant pel que fa a l'estudi PreC i NutCir, com en l'EPINED s'ha tingut en compte un gran nombre de factors de risc relacionats amb el neurodesenvolupament, com són: l'edat gestacional del nen, el pes al naixement, l'estat nutricional de la mare durant l'embaràs, l'IMC del nen, els antecedents familiars, el nivell socio-econòmic familiar i l'exposició postnatal al fum del tabac. De la mateixa manera, també s'ha tingut en compte el sexe, fet que considerem important degut a les diferències existents pel que fa a la prevalença de problemes psicològics. Tenir en compte aquest ampli ventall de possibles factors de risc ens permet tenir la garantia de que les associacions trobades són degudes a l'efecte de les variables d'estudi i no a la influència d'altres factors.

### **5.1 Els nivells preconceptionals de l'Hcy i els problemes psicològics del nen.**

En relació al primer objectiu, el qual es planteja investigar la relació entre els nivells d'Hcy preconceptionals i els problemes psicològics del nen, els resultats obtinguts en l'estudi *PreC* van mostrar el següent: els fills de les mares que presentaven nivells moderadament elevats d'Hcy preconceptional (nivells superiors a 9.04  $\mu\text{mol/l}$ ) van obtenir puntuacions superiors en retraïment, problemes socials, ansietat/depressió i conductes internalitzants (segons els qüestionaris administrats als pares). A més, els nivells preconceptionals d'Hcy també es van associar amb la conducta agressiva dels nens als 6 anys (segons la informació obtinguda dels mestres). Donat que el retraïment

i els problemes socials són símptomes típicament associats amb el TEA i l'agressivitat reportada pels mestres pot ser un reflex de les dificultats que aquests nens tenen a l'escola en resposta als símptomes que presenten, podem dir que els resultats obtinguts en aquest estudi suggereixen que els nivells d'Hcy preconcepcional estan associats amb un augment de la simptomatologia pròpia del TEA. Aquests resultats recolzen estudis anteriors, els quals indiquen que el desajust en alguns dels metabòlits implicats en el metabolisme hidrocarbonat pot contribuir a la predisposició de l'aparició del TEA (Zou et al., 2019). Concretament, Schaevitz i Berger-Sweeney (2012) afirma que l'alteració d'aquest metabolisme pot generar canvis en la metilació de l'ADN a través de mecanismes epigenètics els quals poden augmentar la susceptibilitat de desenvolupar TEA. Alguns estudis s'han centrat en estudiar l'efecte de la suplementació abans i durant l'embaràs, destacant el seu paper en la reducció dels defectes del tub neural i dels posteriors problemes en el neurodesenvolupament (Gao et al., 2016) i especialment en la prevenció del TEA (Wang, Li, Zhao, & Li, 2017). No obstant, la controvèrsia continua, ja que altres estudis no han pogut observar aquests beneficis (Strøm, Granström, Lyall, Ascherio, & Olsen, 2017; Virk et al., 2016).

D'altra banda, els problemes psicològics associats amb l'Hcy preconcepcional també poden ser considerats com a símptomes relacionats amb trastorns emocionals. De fet, altres estudis també han reportat que el dèficit de folat durant l'inici de l'embaràs pot estar associat amb alteracions en el desenvolupament cerebral, així com amb un augment del risc de problemes emocionals, problemes socials i símptomes d'hiperactivitat/inatenció en la infantesa (Henry et al., 2018; Steenweg-de Graaff et al., 2015). En relació a la conducta agressiva, segons el nostre coneixement, no existeixen

estudis que relacionin els nivells d'Hcy o de folats materns amb la conducta agressiva del nen. No obstant, cal tenir en compte que en el nostre estudi, l'associació entre l'Hcy preconceptional i la conducta agressiva del nen va ser observada només quan aquesta era reportada pels mestres (però no pels pares). Aquest fet, es pot interpretar com que la conducta agressiva del nen observada pels mestres podria ser una manifestació exterioritzada del retraïment, els problemes socials i emocionals que presenta el nen.

A més, els resultats ressalten la importància del període preconceptional i inici de l'embaràs en aquest aspecte, ja que en primer lloc, les associacions observades són independents als nivells d'Hcy presents en el moment del part i en segon lloc, utilitzar els nivells d'Hcy mesurats 2-10 setmanes abans de la concepció implica que aquells valors amb els que estem treballant són els nivells d'Hcy habituals de la mare, ja que els nivells d'Hcy matern disminueixen ràpidament en l'inici de l'embaràs (Murphy, Scott, McPartlin, & Fernandez-Ballart, 2002). En conclusió, els resultats obtinguts en aquest estudi ens permeten acceptar la hipòtesi plantejada: els fills de mares amb nivells preconceptionals d'Hcy elevats presentaran un major risc de problemes psicològics.

## **5.2 L'efecte de l'exposició prenatal al fum del tabac**

En relació al segon objectiu, el qual pretenia analitzar la relació entre l'exposició prenatal al fum del tabac i el neurodesenvolupament del nen als 7 anys, els resultats obtinguts en l'estudi *NutCir* van mostrar com l'exposició prenatal al fum del tabac es relaciona amb alteracions en el funcionament neuropsicològic del nen a llarg termini.

Principalment, relacionat amb un pitjor rendiment en proves de flexibilitat mental, així com amb un augment de símptomes relacionats amb el TDAH i problemes internalitzants, independentment de l'efecte d'altres factors de risc.

Pel que fa a la funció executiva, la nostra hipòtesi era que els nens exposats prenatalment al fum del tabac presentaran un pitjor rendiment en les proves de funcionament executiu i un QI inferior. En aquest sentit podem dir que la nostra hipòtesi es compleix parcialment, ja que es va trobar un efecte limitat en la flexibilitat mental i en el control inhibitori, tot i que en aquest últim domini no va ser significatiu. Així doncs, aquests resultats recolzen en part l'evidència obtinguda en estudis previs, els quals afirmen que l'exposició prenatal al fum del tabac s'associa amb disfunció executiva (Julvez et al., 2007; Rose-Jacobs et al., 2017). D'altra banda, a diferència d'altres estudis, no es va observar cap relació significativa entre l'exposició prenatal i altres funcions executives, com la memòria, la fluïdesa verbal, la planificació o el control inhibitori, ni tampoc entre cap índex de capacitat cognitiva ni el QI total (Anthopoulos, Edwards, & Miranda, 2013; Cho et al., 2013; Julvez et al., 2007; Rahu et al., 2010). Aquest fet podria ser degut en primer lloc a les característiques de la mostra de l'estudi, la qual, com ja hem comentat anteriorment, es compon majoritàriament de nens sans, sense problemes perinatals ni altres factors de risc en el posterior desenvolupament. A més, l'exposició prenatal al fum del tabac és més freqüent en la població de nivells socioeconòmics baixos i en el nostre cas, la mostra provenia de nivells socioeconòmics més elevats. De fet, en els anàlisis preliminars ja es podia observar com els nens exposats prenatalment no diferien en pes al naixement, IMC en la infància, ni en la presència de malaltia crònica dels no exposats. En segon lloc, es



van considerar un gran nombre de factors de risc involucrats en el desenvolupament neuropsicològic del nen, mentre que altres estudis poden no haver-los tingut en compte, fet que podria sobreestimar l'efecte advers de l'exposició a aquest tòxic. Per últim, aquesta controvèrsia, o falta de consens, també podria explicar-se pels grups d'exposició en què s'han classificat els participants. En aquest sentit, cal tenir en compte que els nivells d'exposició prenatal al fum del tabac van ser relativament baixos, ja que només un 9.1% de les mares fumadores, fumaven més de 10 cigarrets al dia, el qual pot haver dificultat l'aparició de diferències significatives entre els grups d'exposició.

Pel que fa a els problemes psicològics, els resultats van demostrar que els nens exposats prenatalment presenten puntuacions més elevades en l'escala de problemes d'atenció i de temps cognitiu lent (síntomes relacionats amb el TDAH) així com en l'escala de retraïment/depressió i problemes afectius (problemes internalitzants) en comparació amb els no exposats. Aquests resultats són congruents amb l'evidència obtinguda en altres estudis, els quals també reporten aquesta relació entre l'exposició a aquest tòxic, tant amb el TDAH (He, Chen, Zhu, Huan, & Ke, 2017; Huang et al., 2018), com amb els problemes internalitzants (Moylan et al., 2015; Rees, Channon, & Waters, 2019). Malgrat aquesta evidència, altres estudis posen en dubte la causalitat d'aquesta relació en comprovar que aquestes associacions s'expliquen millor per l'efecte d'alguns factors familiars i/o ambientals, que per l'exposició al tabac (Brion et al., 2010; Gustavson et al., 2017). En aquest sentit, cal destacar que els nostres resultats van ser obtinguts després de controlar l'efecte de múltiples factors de risc, suggerint així, l'existència d'una possible relació causal. D'altra banda, igual que els resultats

obtinguts per Rosen et al. (2015), nosaltres no vam observar cap relació significativa entre l'exposició prenatal i els símptomes de TEA. De la mateixa manera, en contra dels resultats obtinguts per Tzoumakis et al. (2018), tampoc es van observar associacions significatives amb problemes externalitzants. Per tant, d'acord amb la hipòtesi plantejada, els resultats ens permeten afirmar que els nens exposats prenatalment al fum del tabac presenten un major risc de manifestacions relacionades amb el TDAH, en comparació amb els nens no exposats.

Finalment, vam distingir entre diferents tipus d'exposició al fum del tabac segons el període i la quantitat d'exposició: exposició activa al llarg de l'embaràs o només durant el primer trimestre i exposició passiva al fum del tabac. Malauradament, els resultats van ser poc conclouents, tant pel que fa a els aspectes relacionats amb la funció neuropsicològica com amb els problemes psicològics. Aquests resultats podrien ser conseqüència del reduït nombre de participants que roman en cada grup (i de la diferència de mides entre el grup de no exposats i les diferents exposicions) al dividir la mostra en 4 grups de tractament. En aquest sentit, es va observar com l'exposició passiva al fum del tabac predeïa la conducta agressiva, la conducta desafiant i els problemes externalitzants. De la mateixa manera, tant el fumar activament durant el primer trimestre de l'embaràs com l'exposició passiva al fum del tabac va predir els problemes psicològics totals del nen. Donat que l'exposició activa durant tot l'embaràs no es va relacionar amb l'escala de problemes psicològics totals, considerem que la relació observada pot ser deguda a altres factors socio-demogràfics, més que a l'efecte directe de l'exposició al fum del tabac. D'altra banda, també es va observar que deixar de fumar durant el primer trimestre de l'embaràs no té un efecte protector en quant a

problemes internalitzants ni afectius. Per últim, tant l'exposició passiva, com fumar durant el primer trimestre de l'embaràs també es va relacionar un pitjor rendiment en les tasques de flexibilitat mental.

### **5.3 Trastorn de dèficit d'atenció i hiperactivitat: validesa d'un protocol multi-informant i factors de risc prenatal, perinatal i postnata associats al diagnòstic.**

Les dades obtingudes en l'estudi *EPINED* ens han permès investigar la validesa del Conners 3 AI i de les escales específiques de TDAH del CBCL/6-18 i del YSR/11-18 com a instruments per a la detecció del TDAH (tercer objectiu) i estudiar la contribució de diferents factors de risc prenatal i perinatal en el diagnòstic de TDAH (quart objectiu).

Així doncs, un dels propòsits era proposar un protocol fiable i eficaç per a la detecció del TDAH utilitzant diferents instruments de cribratge (les escales del Conners i del sistema ASEBA) i diferents informants (pares, mestres i auto-informat). Els resultats de l'estudi van mostrar que, tant el Conners 3 AI (versió de pares i de mestres), com les escales específiques del CBCL/6-18 tenen una bona capacitat discriminativa per a la detecció del TDAH. Aquests resultats suggereixen que l'administració d'aquest tipus d'instruments, fàcils i ràpids de completar, podrien millorar la detecció d'aquest trastorn, minimitzant els obstacles que suposa la falta de formació i de temps dels sistemes públics actuals (Weitzman & Leventhal, 2006). D'entre totes les mesures utilitzades, l'escala de problemes d'atenció del CBCL/6-18 va ser l'escala que millor va predir el TDAH. Per tant, els nostres resultats corroboren

els resultats obtinguts per Spencer et al. (2018), els quals també van observar que l'escala de problemes d'atenció del CBCL és l'escala que millor prediu el TDAH. En quant a l'avaluació de les diferents presentacions de TDAH, els resultats van mostrar un model de predictors específic per cada presentació. Així doncs, mentre l'escala de temps cognitiu lent va ser el millor predictor per la presentació inatenta, l'escala de problemes de TDAH del DSM va ser el millor predictor per la presentació hiperactiva-impulsiva i combinada (ambdós escales del CBCL/6-18). En aquest sentit, estudis previs també mostren com el temps cognitiu lent correlaciona estretament amb la inatenció i que les puntuacions elevades en el temps cognitiu lent es relacionen amb menys símptomes d'hiperactivitat-impulsivitat (Lee, Burns, Snell, & McBurnett, 2014; McBurnett, Pfiffner, & Frick, 2001). Hartman, Willcutt, Rhee i Pennington (2004) van més enllà, suggerint que el temps cognitiu lent pot esdevenir un constructe consistent en sí mateix, estretament lligat a la falta d'atenció. Per tant, els resultats demostren que les escales específiques del CBCL/6-18 (el qual és un qüestionari de psicopatologia general) solen ser més precises en la detecció del TDAH que el Conners 3 AI (el qual és un qüestionari específic del TDAH). Aquest fet pot ser degut a que les escales del Conners utilitzades en aquest estudi són la versió breu de només 10 ítems.

Pel que fa a la informació reportada pels diferents informants, estudis previs han mostrat que els pares i els mestres tenen una precisió diagnòstica similar (Bied, Biederman, & Faraone, 2017). En canvi, en el nostre estudi, el millor predictor sempre van ser escales reportades pels pares (CBCL/6-18). Tot i això, els nostres resultats suggereixen que l'ús combinat de diferents instruments i informants millora la capacitat predictiva, en comparació amb l'ús d'un únic predictor. Per tant, aquests

resultats recolzen la importància d'incloure informació provinent de diferents informants (pares i mestres) en l'avaluació del TDAH (Tripp, Schaughency, & Clarke, 2006). A més, un estudi realitzat per Litson, Geiser, Burns i Servera (2018) proposa que la variabilitat en les puntuacions obtingudes entre l'entorn familiar i escolar pot ser conseqüència del patró específic de conducta (trets associats al TDAH) que el nen presenta en cada context. És a dir, que la importància d'una avaluació multi-informada recau en què aquesta, permet recollir un ventall més ampli del repertori de conductes manifestes del nen amb TDAH i per tant, ser més sensibles en la seva classificació. D'altra banda, en contra d'altres estudis previs (Danielson, Youngstrom, Findling, & Calabrese, 2003; Ivanova et al., 2007), els resultats també van mostrar que les escales específiques del YSR/11-18 (qüestionaris auto-informats) no són instruments vàlids per a la detecció del TDAH. En aquest cas, és important tenir en compte que els participants del nostre estudi tenien una edat mitja d'entre 10.4 i 11.4 anys en el moment de l'avaluació. Per aquest motiu, els nens van ser ajudats per un membre de l'equip investigador per tal d'assegurar la comprensió de les preguntes. A més, un estudi dut a terme per Ebesutani, Bernstein, Martínez, Chorpita i Weisz (2011) va confirmar la validesa del YSR/11-18 en una mostra de nens amb edats compreses entre 7 i 10 anys. Per últim, cal destacar que els anàlisis van ser controlats pel QI total del nen i el nivell socioeconòmic familiar, ja que estudis previs han mostrat que les puntuacions obtingudes es veuen influenciades pel nivell socioeconòmic i l'ètnia del nen (Lawson, Nissley-Tsiopinis, Nahmias, McConaughy, & Eiraldi, 2017).

Finalment, pel que fa al quart objectiu, es va analitzar una àmplia gamma de factors relacionats amb el TDAH, per tal d'investigar quins eren els factors de risc (ambientals)

que millor s'associaven amb la presència del TDAH, alhora que es va tenir en compte el fenotip de TDAH dels pares (factor indirecte d'influència genètica). Per realitzar aquests anàlisis, es va dividir la mostra en tres grups segons el diagnòstic de TDAH: no-TDAH (composat per nens sans, sense cap trastorn del neurodesenvolupament), manifestacions subclíniques de TDAH i diagnòstic clínic.

Els resultats obtinguts van mostrar com, el TDAH s'associa amb factors prenatals i perinatals, tals com el part instrumentalitzat i la diabetis gestacional. Existeixen diverses possibles explicacions pel qual la diabetis gestacional pot alterar el neurodesenvolupament del nen. Alguns autors suggereixen que es deu a mecanismes epigenètics (Franzago, Fraticelli, Stuppia, & Vitacolonna, 2019). Concretament, que la diabetis gestacional causa canvis en la metilació de l'ADN del nen (Ruchat et al., 2013). Altres autors, són més partidaris de que la diabetis gestacional causa alteracions en el neurodesenvolupament del nen, a través d'altres complicacions de l'embaràs, els quals serien els responsables directes d'aquestes alteracions (Catalano et al., 2012; Metzger, Coustan, & Trimble, 2019; Ornoy, Reece, Pavlinkova, Kappen, & Miller, 2015). Per últim, les propostes més recents impliquen el paper de la microbiota (la qual es veu modificada per la diabetis) (Cortez et al., 2019; Wang et al., 2018). Pel que fa a la relació entre el TDAH i el part instrumentalitzat, un estudi realitzat per Talge, Allswede i Holzman (2016) també va observar un augment dels símptomes de TDAH en els nens nascuts per cesària. No obstant, en contra de l'evidència prèvia (Halmøy, Klungsøyr, Skjærven, & Haavik, 2012; Sucksdorff et al., 2015), no es van observar associacions entre el TDAH i altres factors prenatals ni perinatals com l'edat gestacional, el pes en el naixement o la durada de l'alletament matern. En aquest sentit, un estudi dut a terme

per Sciberras, Mulraney, Silva i Coghill (2017) suggereix que les associacions observades en estudis anteriors entre diversos factors prenatals i el TDAH poden ser deguts a factors genètics i/o familiars no tinguts en compte fins al moment. Aquestes aportacions també recolzen els nostres resultats, ja que també es va observar que els antecedents psicopatològics familiars i el fenotip de TDAH matern estan relacionats amb el TDAH del nen. Pel que fa als antecedents psicopatològics familiars, els resultats obtinguts són congruents amb l'evidència prèvia. En primer lloc, per l'elevada heretabilitat d'aquest trastorn i perquè al llarg de la investigació s'han observat múltiples factors genètics associats (Faraone & Larsson, 2019; Stergiakouli, Martin, Hamshire, Langley, Evans, Pourcain, et al., 2015). En segon lloc, perquè altres estudis han reportat resultats similars pel que fa a l'augment de risc de problemes en el neurodesenvolupament en nens amb antecedents familiars (Leijdesdorff, van Doesum, Popma, Klaassen, & van Amelsvoort, 2017; Rowland et al., 2018; Waltereit, Haas, Ehrlich, Roessner, & Waltereit, 2019). En quant a el fenotip de TDAH, els nostres resultats van mostrar que el fenotip de TDAH de la mare, però no el del pare, va ser un factor associat al TDAH del nen. En aquest sentit, estudis previs també van observar aquest patró específic, ja que diferents estudis afirmen que la història de psicopatologia de la mare augmenta el risc de TDAH en el nen (Cheung, Aberdeen, Ward, & Theule, 2018; Homan et al., 2019; López Seco et al., 2015). Pel que fa concretament al TDAH de la mare, Breaux, Brown, & Harvey (2017) i Auerbach, Zilberman-hayun, Atzaba-Poria, & Berger (2017) reporten que la simptomatologia de TDAH de la mare es relaciona amb la mateixa del nen.

En relació a l'exposició prenatal al fum del tabac, a diferència dels resultats observats prèviament en l'estudi NutCir, els resultats d'aquest estudi van mostrar que aquest, no és un factor associat al TDAH. Aquesta diferència pot ser deguda al fet que a diferència de l'estudi NutCir, les dades de l'estudi EPINED, van ser recollides retrospectivament. En conseqüència, no ens va ser possible diferenciar entre diferents grups d'exposició (segons la durada i la intensitat), tal i com s'havia fet en l'estudi NutCir. Pel que fa a la mostra, l'estudi EPINED disposa d'un grup control (nens sans sense diagnòstic de cap trastorn del neurodesenvolupament), un grup amb diagnòstic de TDAH, mentre que en l'estudi NutCir, cap dels nens presenta diagnòstic de TDAH. En aquest sentit, en l'estudi NutCir es treballa amb una escala continua de severitat (en relació a les manifestacions de TDAH) i en l'estudi EPINED es consideren les categories diagnòstiques. Aquestes diferències metodològiques poden explicar les diferències observades en els resultats d'ambdós estudis.

En relació a els factors de risc associats amb les manifestacions subclíniques de TDAH, els resultats no van mostrar un patró específic de factors associats amb aquesta condició. De fet, l'augment de pes va ser l'únic factor associat amb les manifestacions subclíniques de TDAH. En aquest sentit, els resultats són difícils d'interpretar, ja que en general, els estudis publicats estudien principalment l'efecte de l'IMC matern previ a l'embaràs, més que amb l'augment de pes durant l'embaràs. No obstant, un estudi recent ha corroborat la relació entre el guany de pes de la mare durant l'embaràs i el neurodesenvolupament del nen (Fuemmeler et al., 2019). Per últim, pel que fa a les diferències entre la presentació inatenta i les presentacions hiperactiva-impulsiva i combinada, els resultats van mostrar un patró específic, en el que la presentació



hiperactiva-impulsiva es va associar amb factors de caràcter biològic/genètic, mentre que la inatenta no van mostrar un patró específic de factors associats.

Així doncs, en relació amb la hipòtesi plantejada, els resultats observats ens permeten afirmar que determinats factors prenatals i obstètrics juntament amb els antecedents psicopatològics familiars i el fenotip de TDAH matern augmenten el risc de TDAH, independentment d'altres variables postnatales.

# *CONCLUSIONS*

---



## 6. CONCLUSIONS

En conclusió, aquesta tesi ens aporta evidència sobre la importància del període prenatal i perinatal en el neurodesenvolupament del nen a llarg termini. Concretament, els resultats ens han permès corroborar que l'estat nutricional de la mare previ a la concepció i l'exposició prenatal al fum del tabac són factors de risc de problemes en el neurodesenvolupament a llarg termini.

1. Els nivells preconceptionals d'Hcy de la mare estan associats amb problemes psicològics del fill/a en edat escolar. Concretament, presentar nivells moderadament elevats, augmenten el risc de problemes de relació social, de conducta agressiva, i de problemes internalitzants.
2. L'exposició prenatal al fum del tabac és un factor de risc per al neurodesenvolupament del nen a llarg termini:
  - a. Pel que fa al funcionament neuropsicològic del nen, l'exposició prenatal es relaciona amb un pitjor funcionament executiu i específicament amb una menor flexibilitat mental.
  - b. L'exposició prenatal al fum del tabac incrementa els símptomes relacionats amb el TDAH així com problemes internalitzants.
3. L'administració de les escales específiques per al TDAH del CBCL/6-18, juntament amb el Conners 3 AI (pares i mestres) poden ser un protocol útil i vàlid per a la detecció del TDAH:
  - a. Les escales específiques del CBCL/6-18 (pares) són millors predictors que les escales del Conners (versió de pares i mestres) per a la detecció

del TDAH. Els escolars (a través del YSR/11-18) no han estat bons informants dels seus problemes en relació amb el TDAH.

- b. L'ús combinat d'ambdós instruments és més precís que utilitzar únicament el millor predictor.
  - c. El millor predictor per a la presentació inatenta és l'escala de temps cognitiu lent del CBCL/6-18. Pel que fa a la presentació hiperactiva i combinada, el millor predictor és l'escala del DSM de problemes de TDAH del CBCL/6-18.
4. Diversos factors prenatals i perinatals s'han associat amb el TDAH en una mostra comunitària d'escolars:
- a. La diabetis gestacional, tenir un part instrumentalitzat, els antecedents psicopatològics i el fenotip matern de TDAH han estat factors associats al TDAH.
  - b. Els factors de risc associats al TDAH mostren un patró específic per a cada presentació. Les presentacions hiperactiva-impulsiva i combinada es relacionen amb factors de tipus biològic/genètic, mentre que la presentació inatenta no presenta cap relació amb aquest tipus de factors.
  - c. La presència de manifestacions subclíniques de TDAH no mostra relació amb els factors de risc que s'han vist associats amb el TDAH.

## LÍNIES DE FUTUR

Després de l'evidència obtinguda al llarg d'aquests anys, ens plantegem continuar investigant els següents aspectes:

1. Pel que fa a l'estudi *NutCir*, programar un seguiment de la mostra a més llarg termini (a l'edat de 12 anys) amb l'objectiu de realitzar una avaluació diagnòstica que ens permeti treballar amb el diagnòstic, més que amb la simptomatologia.
2. Prosseguir amb l'estudi *Reus & Tarragona Birth Cohort*, el qual actualment encara recluta participants (dones embarassades) per tal de seguir estudiant els factors prenatals i perinatals relacionats amb el desenvolupament neuropsicològic del nen amb una mostra més àmplia.
3. Per últim, en quant a l'estudi *EPINED* ens proposem estudiar els factors de risc relacionats amb el TEA (i/o altres trastorns) i comparar-los amb els resultats obtinguts en el TDAH. Analitzar si existeixen diferències entre sexe.



# *REFERÈNCIES*

---





## 7. REFERÈNCIES

- Abad, J., Forns, M., Amador, J. A., & Martorell, B. (2000). Fiabilidad y validez del Youth Self Report en una muestra de adolescentes. *Psicothema*, 12(1), 49–54.
- Achenbach, T. (1991). *Manual for the Youth Self-Report and 1991 Profile*. Burlington, VT: Department of Psychiatry, University of Vermont.
- Achenbach, T. M., & Rescorla, L. A. (2001). *Manual for the ASEBA School-Age Forms & Profiles*. Burlington, VT: University of Vermont, Research Center for Children, Youth & Families.
- Adalsteinsson, B. T., & Ferguson-Smith, A. C. (2014). Epigenetic control of the genome – Lessons from genomic imprinting. *Genes*, 5, 635–655. doi: 10.3390/genes5030635
- Adamo, A. M., Liu, X., Mathieu, P., Nuttall, J. R., Supasai, S., & Oteiza, P. I. (2019). Early developmental marginal zinc deficiency affects neurogenesis decreasing neuronal number and altering neuronal specification in the adult rat brain. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 13(62). doi: 10.3389/fncel.2019.00062
- Aguiar, A., Eubig, P. A., & Schantz, S. L. (2010). Attention deficit/hyperactivity disorder: a focused overview for children's environmental health researchers. *Environmental Health Perspectives*, 118(12), 1646–1653. doi: 10.1289/ehp.1002326
- Ahmed, R. G. (2016). Maternal iodine deficiency and brain disorders. *Endocrinology & Metabolic Syndrome*, 5(1). doi: 10.4172/2161-1017.1000223
- Albuquerque, C. A., Smith, K. R., Johnson, C., Chao, R., & Harding, R. (2004). Influence of maternal tobacco smoking during pregnancy on uterine, umbilical and fetal cerebral artery blood flows. *Early Human Development*, 80, 31–42. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2004.05.004
- Ali, H., Hamadani, J., Mehra, S., Tofail, F., Hasan, I., Shaikh, S., ... Christian, P. (2017). Effect of maternal antenatal and newborn supplementation with vitamin A on cognitive development of school-aged children in rural Bangladesh: a follow-up of a placebo-controlled, randomized trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 106, 77–87. doi: 10.3945/ajcn.116.134478
- Alwan, N. A., & Hamamy, H. (2015). Maternal iron status in pregnancy and long-term health outcomes in the offspring. *Journal of Pediatric Genetics*, 40(2), 111–123. doi: 10.1055/s-0035-1556742
- Anthopolos, R., Edwards, S. E., & Miranda, M. L. (2013). Effects of maternal prenatal smoking and birth outcomes extending into the normal range on academic performance in fourth grade in North Carolina, USA. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 27, 564–574. doi: 10.1111/ppe.12081
- American Psychiatric Association, APA. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSM-5)*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Arnold, L. E., Hodgkins, P., Kahle, J., Madhoo, M., & Kewley, G. (2015). Long-Term outcomes of ADHD: Academic Achievement and Performance. *Journal of Attention Disorders*. doi: 10.1177/1087054714566076
- Arora, K., Sequeira, J. M., Alarcon, J. M., Wasek, B., Arning, E., Bottiglieri, T., & Quadros, E. V. (2019). Neuropathology of vitamin B12 deficiency in the Cd320-/- mouse. *The FASEB Journal*, 33, 2563–2573. doi: 10.1096/fj.201800754RR
- Ars, C. L., Nijs, I. M., Marroun, H. E., Muetzel, R., Schmidt, M., Graaff, J. S., ... White, T. (2016). Prenatal folate, homocysteine and vitamin B 12 levels and child brain volumes, cognitive development and psychological functioning: the Generation R Study. *British Journal of Nutrition*, 1–9. doi: 10.1017/S0007114515002081
- Arunima, R., Hechtman, L., Arnold, L. E., Sibley, M. H., Molina, B. S. G., Swanson, J. M., & Howard, A. L. (2016). Childhood factors affecting persistence and desistence of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in adulthood: results from the MTA. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 55(11), 937–944. doi: 10.1016/j.jaac.2016.05.027

- Athersuch, T. J. (2012). The role of metabolomics in characterizing the human exposome. *Bioanalysis*, 4(8), 2207–2212.
- Auerbach, J. G., Zilberman-hayun, Y., Atzaba-Poria, N., & Berger, A. (2017). The contribution of maternal ADHD symptomatology, maternal DAT1, and home atmosphere to child ADHD symptomatology at 7 years of age. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 45(415–427), 415–427. doi: s10802-016-0230-0
- Azeredo, A., Moreira, D., & Barbosa, F. (2018). ADHD, CD, and ODD: Systematic review of genetic and environmental risk factors. *Research in Developmental Disabilities*, 82, 10–19. doi: 10.1016/j.ridd.2017.12.010
- Bakoyiannis, I., Gkioka, E., Daskalopoulou, A., Korou, L.-M., Perrea, D., & Pergialiotis, V. (2015). An explanation of the pathophysiology of adverse neurodevelopmental outcomes in iron deficiency. *Reviews in the Neurosciences*, 26(4), 479–488. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2015-0012>
- Bale, T. L. (2015). Epigenetic and transgenerational reprogramming of brain development. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(6), 332–344. doi: 10.1038/nrn3818
- Bale, T. L. (2016). The placenta and neurodevelopment: sex differences in prenatal vulnerability. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 18(4), 459–464. doi: 10.1111/trf.13707
- Ball, G., Aljabar, P., Arichi, T., Tusor, N., Cox, D., Merchant, N., ... Counsell, S. J. (2016). Machine-learning to characterise neonatal functional connectivity in the preterm brain. *NeuroImage*, 124, 267–275. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.08.055
- Ball, G., Aljabar, P., Zebari, S., Tusor, N., Arichi, T., Merchant, N., ... Counsell, S. J. (2014). Rich-club organization of the newborn human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(20), 7456–7461. doi: 10.1073/pnas.1324118111
- Barker, D. J. P. (1995). The fetal origins of adult disease. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 262, 37–43.
- Bartholomew, K. S., & Abouk, R. (2016). The effect of local smokefree regulations on birth outcomes and prenatal smoking. *Maternal and Child Health Journal*, 20, 1526–1538. doi: 10.1007/s10995-016-1952-x
- Bennet, D. S., Mohamed, F. B., Carmody, D. P., Bendersky, M., Patel, S., Khorrami, M., ... Lewis, M. (2009). Response inhibition among early adolescents prenatally exposed to tobacco: an fMRI study. *Neurotoxicology and Teratology*, 31(5), 283–290. doi: 10.1016/j.ntt.2009.03.003
- Bergen, N. E., Jaddoe, V. W. V., Timmermans, S., Hofman, A., Lindemans, J., Russcher, H., ... Steegers, E. A. P. (2012). Homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes: the generation R study. *BJOG*, 119, 739–751. doi: 10.1111/j.1471-0528.2012.03321.x
- Berger, K. S. (2007). *Psicología del desarrollo: infancia y adolescencia*. Ed. Médica Panamericana.
- Berglund, S. K., Torres-Espínola, F. J., García-Valdés, L., Segura, M. T., Martínez-Zaldívar, C., Padilla, C., ... Campoy, C. (2017). The impacts of maternal iron deficiency and being overweight during pregnancy on neurodevelopment of the offspring. *British Journal of Nutrition*, 118, 533–540. doi: 10.1017/S0007114517002410
- Bhate, V., Deshpande, S., Bhat, D., Joshi, N., & Ladkat, R. (2009). Vitamin B12 status of pregnant Indian women and cognitive function in their 9-year-old children. *Food & Nutrition Bulletin*, 29(4), 249–254. doi: 10.1177/156482650802900401
- Bhatia, P., & Singh, N. (2015). Homocysteine excess: Delineating the possible mechanism of neurotoxicity and depression. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 29, 522–528. doi: 10.1111/fcp.12145
- Bhatnagar, S., & Taneja, S. (2007). Zinc and cognitive development. *British Journal of Nutrition*, 85(S2), S139–S145. doi: 10.1079/BJN2000306
- Bied, A., Biederman, J., & Faraone, S. (2017). Parent-based diagnosis of ADHD is as accurate as a

- teacher-based diagnosis of ADHD. *Postgraduate Medicine*, 129(3), 375–381. doi: 10.1080/00325481.2017.1288064
- Biederman, J., Martelon, M. K., Woodworth, K. Y., Spencer, T. J., & Faraone, S. V. (2017). Is maternal smoking during pregnancy a risk factor for cigarette smoking in offspring? A longitudinal controlled study of ADHD children grown up. *Journal of Attention Disorders*, 21(12), 975–985. doi: 10.1177/1087054714557357
- Black, M. M. (2008). Effects of vitamin B12 and folate deficiency on brain development in children. *Food & Nutrition Bulletin*, 29(2 Suppl.), 126–131. doi: 10.1177/15648265080292S117
- Blasco-Alonso, M., González, E., Gálvez, M., Lozano, I., Merino, F., Cuenca, F., ... Bellido, I. (2015). Exposure to tobacco, alcohol and drugs of abuse during pregnancy. A study of prevalence among pregnant women in Malaga (Spain). *Adicciones*, 27(2). doi: 000-0002-7106-092X
- Bohacek, J., Gapp, K., Saab, B. J., & Mansuy, I. M. (2013). Transgenerational epigenetic effects on brain functions. *Biological Psychiatry*, 73(4), 313–320. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.08.019
- Bolander-Gouaille, C. & Bottiglieri, T. (2003). *Homocysteine: Related vitamins and neuropsychiatric disorders*. (Berlin-Heidelberg-New York). Springer.
- Boucher, O., Jacobson, J. L., Burden, M. J., Dewailly, É., Jacobson, S. W., & Muckle, G. (2014). Prenatal tobacco exposure and response inhibition in school-aged children: an event-related potential study. *Neurotoxicology and Teratology*, 44, 81–88. doi: 10.1016/j.ntt.2014.06.003
- Breaux, R. P., Brown, H. R., & Harvey, E. A. (2017). Mediators and moderators of the relation between parental ADHD symptomatology and the early development of child ADHD and ODD symptoms. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 45, 443–456. doi: 10.1007/s10802-016-0213-1
- Brikell, I., Larsson, H., Lu, Y., Pettersson, E., Chen, Q., Kuja-Halkola, R., ... Martin, J. (2018). The contribution of common genetic risk variants for ADHD to a general factor of childhood psychopathology. *Molecular Psychiatry*. doi: 10.1038/s41380-018-0109-2
- Brion, M.-J., Victora, C., Matijasevich, A., Horta, B., Anselmi, L., Steer, C., ... Davey Smith, G. (2010). Maternal smoking and child psychological problems: disentangling causal and noncausal effects. *Pediatrics*, 126(1), e57–e65. doi: 10.1542/peds.2009-2754
- Buck, G. M., & Sundaram, R. (2012). Exposome: time for transformative research. *Statistics in Medicine*, 31, 2569–2575. doi: 10.1002/sim.5496
- Bush, P. G., Mayhew, T. M., Abramovich, D. R., Aggett, P. J., Burke, M. D., & Page, K. R. (2000). Maternal cigarette smoking and oxygen diffusion across the placenta. *Placenta*, 21, 824–833. doi: 10.1053/plac.2000.0571
- Canals, J., Morales-Hidalgo, P., Jané, M. C., & Domènech, E. (2018). ADHD Prevalence in Spanish preschoolers: comorbidity, socio-demographic factors, and functional consequences. *Journal of Attention Disorders*, 22(2), 143–153. doi: 10.1177/1087054716638511
- Carlson, B. M. (2014). *Embriología humana y biología del desarrollo*. Elsevier.
- Castaño, E., Piñuñuri, R., Hirsch, S., & Ronco, A. M. (2017). Folatos y embarazo, conceptos actuales. ¿Es necesaria una suplementación con ácido fólico? *Revista Chilena de Pediatría*, 88(2), 199–206. doi: 10.4067/S0370-41062017000200001
- Catalano, P. M., McIntyre, H. D., Cruickshank, J. K., McCance, D. R., Dyer, A. R., Metzger, B. E., ... Oats, J. J. N. (2012). The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care*, 35, 780–786. doi: 10.2337/dc11-1790
- Catalano, Patrick M., & Shankar, K. (2017). Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ (Online)*, 356(j1). doi: 10.1136/bmj.j1
- Cetin, I., Berti, C., & Calabrese, S. (2010). Role of micronutrients in the periconceptional period. *Human Reproduction Update*, 16(1), 80–95. doi: 10.1093/humupd/dmp025
- Chang, C. Q., Yesupriya, A., Rowell, J. L., Pimentel, C. B., Clyne, M., Gwinn, M., ... Schully, S. D. (2014). A systematic review of cancer GWAS and candidate gene meta-analyses reveals limited

- overlap but similar effect sizes. *European Journal of Human Genetics*, 22, 402–408. doi: 10.1038/ejhg.2013.161
- Cheung, K., Aberdeen, K., Ward, M. A., & Theule, J. (2018). Maternal depression in families of children with ADHD: a meta-analysis. *Journal of Child and Family Studies*, 27, 1015–1028. doi: 10.1007/s10826-018-1017-4
- Chittimoju, S. B., & Pearce, E. N. (2019). Iodine deficiency and supplementation in pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 62(2), 330–338. doi: 10.1097/GRF.0000000000000428
- Cho, K., Frijters, J. C., Zhang, H., Laura L. Miller, & Gruen, J. R. (2013). Prenatal exposure to nicotine and impaired reading performance. *Journal of Pediatrics*, 162(4), 713–718. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.09.041
- Clare, C. E., Brassington, A. H., Kwong, W. Y., & Sinclair, K. D. (2019). One-Carbon metabolism: linking nutritional biochemistry to epigenetic programming of long-term development. *Annual Review of Animal Biosciences*, 7(1) 263–287.
- Colomina, M.-T., Sánchez-Santed, F., Conejo, N. M., Collado, P., Salvador, A., Gallo, M., ... Arias, J. L. (2018). The psychoexposome: a holistic perspective beyond health and disease. *Psicothema*, 30(1).
- Conners, C. K. (2008). *Conners (3rd Edition)*. Toronto, Ontario: Multi-Health Systems.
- Conners, C. K., & Goldstein, S. (2009). *Conners Early Childhood*. Toronto, Ontario: Multi-Health Systems.
- Conradt, E., Adkins, D. E., Crowell, S. E., Raby, K. L., Diamond, L. M., & Ellis, B. (2018). Incorporating epigenetic mechanisms to advance fetal programming theories. *Development and Psychopathology*, 30, 807–824. doi: 10.1017/S0954579418000469
- Cornelius, M. D., Rayan, C., Day, N., Goldschmidt, L., & Willford, J. A. (2001). Prenatal tobacco effects on neuropsychological outcomes among preadolescents. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 22(4), 217–225.
- Cortez, R. V., Taddei, C. R., Sparvoli, L. G., Ângelo, A. G. S., Padilha, M., Mattar, R., & Daher, S. (2019). Microbiome and its relation to gestational diabetes. *Endocrine*, 64, 254–264. doi: 10.1007/s12020-018-1813-z
- Cottrell, E. C., Holmes, M. C., Livingstone, D. E., Kenyon, C. J., & Seckl, J. R. (2012). Reconciling the nutritional and glucocorticoid hypotheses of fetal programming. *The FASEB Journal*, 26(5), 1866–1874. doi: 10.1096/fj.12-203489
- Craig, D. (2018). Fetal Programming: How intrauterine environmental factors influence health and disease. *JCCC Honors Journal*, 9(2), Article 4.
- Cuadros-Mendoza, C. A., Ignorosa-Arellano, K. R., Zárate-Mondragón, F. E., Toro-Monjaraz, E., Cervantes-Bustamante, R., Montijo-Barrios, E., ... Ramírez-Mayans, J. A. (2018). The exposome influence in the first 1,000 days old and gastrointestinal health. *Acta Pediatrica de Mexico*, 39(3), 265–277.
- Czeizel, A. E., Puhó, E. H., Langmar, Z., & Bánhidy, F. (2010). Possible association of folic acid supplementation during pregnancy with reduction of preterm birth: a population-based study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 148, 135–140. doi: 10.1016/j.ejogrb.2009.10.016
- Danielson, C. K., Youngstrom, E. A., Findling, R. L., & Calabrese, J. R. (2003). Discriminative validity of the General Behavior Inventory using youth report. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 31(1), 29–39.
- Darling, A. L., Rayman, M. P., Steer, C. D., Golding, J., & Lanham-New, S. A. (2017). Association between maternal vitamin D status in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood; results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *British Journal of Nutrition*, 117(12), 1682–1692. doi: 10.1017/S0007114517001398
- de Pablo-Fernández, E., Breen, D. P., Bouloux, P. M., Barker, R. A., Foltynie, T., & Warner, T. T. (2017).

- Neuroendocrine abnormalities in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 88, 176–185. doi: 10.1136/jnnp-2016-314601
- de Rooij, S. R., Wouters, H., Yonker, J. E., Painter, R. C., & Roseboom, T. J. (2010). Prenatal undernutrition and cognitive function in late adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(39), 16881–16886. doi: 10.1073/pnas.1009459107
- Deb, R., Arora, J., Samtani, R., Garg, G., Saksena, D., Sharma, N., ... Nava Saraswathy, K. (2018). Folic acid, dietary habits, and homocysteine levels in relation to neural tube defects: a case-control study in North India. *Birth Defects Research*, 110, 1148–1152. doi: 10.1002/bdr2.1373
- Dias-Damé, J. L., & Cesar, J. A. (2015). Disparities in prevalence of smoking and smoking cessation during pregnancy: a population-based study. *BioMed Research International*, 2015. doi: 10.1155/2015/345430
- Dolan, C. V., Geels, L., Vink, J. M., van Beijsterveldt, C. E. M., Neale, M. C., Bartels, M., & Boomsma, D. I. (2016). Testing causal effects of maternal smoking during pregnancy on offspring's externalizing and internalizing behavior. *Behavior Genetics*, 46, 378–388. doi: 10.1007/s10519-015-9738-2
- Down-Edwards, D. (2018). Maternal drug abuse and adverse effects on neurobehavior of offspring. In *Handbook of Developmental Neurotoxicology* (pp. 487–497). Academic Press. doi: 10.1016/B978-0-12-809405-1.00043-2
- DuPaul, G. J., & Langberg, J. M. (2015). Educational impairments in children with ADHD. In *In R. A. Barkley (Ed.), Attention-deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment* (pp. 169–190). New York, NY, US: The Guilford Press.
- Dwyer, J. B., Broide, R. S., & Leslie, F. M. (2008). Nicotine and brain development. *Birth Defects Research (Part C)*, 84, 30–44. doi: 10.1002/bdrc.20118
- Ebesutani, C., Bernstein, A., Martínez, J., Chorpita, B. F., & Weisz, J. R. (2011). The Youth Self Report: applicability and validity across younger and older youths. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 40(2), 338–346. doi: 10.1080/15374416.2011.546041
- Eilertsen, E. M., Gjerde, L. C., Kendler, K. S., Røysamb, E., Aggen, S. H., Gustavson, K., ... Ystrom, E. (2018). Development of ADHD symptoms in preschool children: genetic and environmental contributions. *Development and Psychopathology*, 1–7. doi: 10.1017/S0954579418000731
- Ekblad, M., Korkeila, J., & Lehtonen, L. (2015). Smoking during pregnancy affects foetal brain development. *Acta Paediatrica*, 104, 12–18. doi: 10.1111/apa.12791
- Estabrook, R., Massey, S. H., Clark, C. A. C., Burns, J. L., Mustanski, B. S., Cook, E. H., ... 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, 389–402. doi: 10.1007/s10519-015-9762-2
- Evans-Galea, M. V., Hannan, A. J., Carroddus, N., Delatycki, M. B., & Saffery, R. (2013). Epigenetic modifications in trinucleotide repeat diseases. *Trends in Molecular Medicine*, 19(11), 655–663. doi: 10.1016/j.molmed.2013.07.007
- Eyles, D., Burne, T., & McGrath, J. (2011). Vitamin D in fetal brain development. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 22(6), 629–636. doi: 10.1016/j.semcd.2011.05.004
- Faa, G., Manchia, M., Pintus, R., Gerosa, C., Marcialis, M. A., & Fanos, V. (2016). Fetal programming of neuropsychiatric disorders. *Birth Defects Research Part C - Embryo Today: Reviews*, 108(3), 207–223. doi: 10.1002/bdrc.21139
- Faraone, S. V., & Larsson, H. (2019). Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*, 24, 562–575. doi: 10.1038/s41380-018-0070-0
- Felix, J. F., & Cecil, C. A. (2018). Population DNA methylation studies in the Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) framework. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, InPress.

- Fleming, T. P., Watkins, A. J., Velazquez, M. A., Mathers, J. C., Prentice, A. M., Stephenson, J., ... Godfrey, K. M. (2018). Origins of lifetime health around the time of conception: causes and consequences. *The Lancet*, 391, 1842–1852. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30312-X
- Forray, A. (2016). Substance use during pregnancy. *F1000Research*, 5, 887. doi: 10.12688/f1000research.7645.1
- Franzago, M., Fraticelli, F., Stuppia, L., & Vitacolonna, E. (2019). Nutrigenetics, epigenetics and gestational diabetes: consequences in mother and child. *Epigenetics*, 14(3), 215–235. doi: 10.1080/15592294.2019.1582277
- Frederick, I. O., Williams, M. A., Sales, A. E., Martin, D. P., & Killien, M. (2008). Pre-pregnancy body mass index, gestational weight gain, and other maternal characteristics in relation to infant birth weight. *Maternal and Child Health Journal*, 12, 557–567. doi: 10.1007/s10995-007-0276-2
- Freeman, H. E., Klein, R. E., Townsend, J. W., & Lechtig, A. (1980). Nutrition and cognitive development among rural guatemalan children. *American Journal of Public Health*, 70, 1277–1285.
- Fuemmeler, B. F., Zucker, N., Sheng, Y., Sanchez, C. E., Maguire, R., Murphy, S. K., ... Hoyo, C. (2019). Pre-pregnancy weight and symptoms of attention deficit hyperactivity disorder and executive functioning behaviors in preschool children. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(667). doi: 10.3390/ijerph16040667
- Fuentes-Albero, M., & Cauli, O. (2018). Homocysteine levels in autism spectrum disorder: a clinical update. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets - Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*, 18(4), 289–296. doi: 10.2174/1871530318666180213110815
- Gander, S., Campbell, S. A., Flood, K. E., & Crowley, E. G. (2019). Examining the importance of family history in pediatric behavioural referrals. *Cureus*, 11(5), e4790. doi: 10.7759/cureus.4790
- Ganguly, P., & Alam, S. F. (2015). Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutrition Journal*, 14(6), 1–10. doi: 10.1186/1475-2891-14-6
- Gao, W., Lin, W., Grewen, K., & Gilmore, J. H. (2017). Functional connectivity of the infant human brain: plastic and modifiable. *Neuroscientist*, 23(2), 169–184. doi: 10.1177/1073858416635986
- Gao, Y., Sheng, C., Xie, R.-H., Sun, W., Asztalos, E., Moddemann, D., ... Wen, S. W. (2016). New perspective on impact of folic acid supplementation during pregnancy on neurodevelopment/autism in the offspring children - a systematic review. *PloS One*, 11(11), e0165626. doi: 10.1371/journal.pone.0165626
- Georgieff, M. K. (2007). Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement. *American Journal of Clinical Nutrition*, 85(suppl), 614–620. doi: 10.1093/ajcn/85.2.614S
- Gernand, A. D., Schulze, K. J., Stewart, C. P., Jr, K. P. W., & Christian, P. (2016). Micronutrient deficiencies in pregnancy worldwide: health effects and prevention. *Nature Reviews Endocrinology*, 12, 274–289.
- Giacobini, M. B., Medin, E., Ahnemark, E., Russo, L. J., & Carlqvist, P. (2018). Prevalence, patient characteristics, and pharmacological treatment of children, adolescents, and adults diagnosed with ADHD in Sweden. *Journal of Attention Disorders*, 22(1), 3–13. doi: 10.1177/1087054714554617
- Gizer, I. R., Ficks, C., & Waldman, I. D. (2009). Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Human Genetics*, 126, 51–90. doi: 10.1007/s00439-009-0694-x
- Goldberg, D., & Hillier, V. (1979). A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychological Medicine*, 9(1), 139–145.
- Gunn, J. K. L., Rosales, C. B., Nuñez, A., Gibson, S. J., Christ, C., & Ehiri, J. E. (2016). Prenatal exposure to cannabis and maternal and child health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 6, e009986. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009986
- Gustavson, K., Ystrom, E., Stoltenberg, C., Susser, E., Surén, P., Magnus, P., ... Reichborn-Kjennerud, T. (2017). Smoking in pregnancy and child ADHD. *Pediatrics*, 139(2), e20162509. doi:

10.1542/peds.2016-2509

- Guzzardi, M. A. (2015). Early programming of brain metabolism and function by perinatal obesogenic environment. *Psychoneuroendocrinology*, *61*, 9–10.
- Haan, M. N., Miller, J. W., Aiello, A. E., Whitmer, R. A., Jagust, W. J., Mungas, D. M., ... Green, R. (2007). Homocysteine, B vitamins, and the incidence of dementia and cognitive impairment: Results from the Sacramento Area Latino Study on Aging. *American Journal of Clinical Nutrition*, *85*, 511–517. doi: 85/2/511 [pii]
- Hales, C. N., & Barker, D. J. P. (2001). The thrifty phenotype hypothesis and hearing problems. *Bmj*, *60*, 5–20. doi: 10.1136/bmj.327.7425.1199
- Halmøy, A., Klungsoyr, K., Skjærven, R., & Haavik, J. (2012). Pre- and perinatal risk factors in adults with attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, *71*, 474–481. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.11.013
- Han, J.-Y., Kwon, H.-J., Ha, M., Paik, K.-C., Lim, M.-H., Gyu Lee, S., ... Kim, E.-J. (2015). The effects of prenatal exposure to alcohol and environmental tobacco smoke on risk for ADHD: A large population-based study. *Psychiatry Research*, *225*, 164–168. doi: 10.1016/j.psychres.2014.11.009
- Hanć, T., Szwed, A., Słopień, A., Wolańczyk, T., Dmitrzak-Węglarz, M., & Ratajczak, J. (2018). Perinatal risk factors and ADHD in children and adolescents: a hierarchical structure of disorder predictors. *Journal of Attention Disorders*, *22*(9), 855–863. doi: 10.1177/1087054716643389
- Hannon, E., Schendel, D., Ladd-Acosta, C., Grove, J., Søholm Hansen, C., Hougaard, D. M., ... Mill, J. (2019). Variable DNA methylation in neonates mediates the association between prenatal smoking and birth weight. *Philosophical Transactions of The Royal Society B*, *374*: 20180. doi: 10.1098/rstb.2018.0120
- Hartman, C. A., Willcutt, E. G., Rhee, S. H., & Pennington, B. F. (2004). The relation between sluggish cognitive tempo and DSM-IV ADHD. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *32*(5), 491–503.
- He, Y., Chen, L., Zhu, L.-H., Huan, L.-L., & Ke, F.-F. (2017). Maternal smoking during pregnancy and ADHD: results from a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Journal of Attention Disorders*. doi: 10.1177/1087054717696766
- Heindel, J. J., Balbus, J., Birnbaum, L., Brune-Drisse, M. N., Grandjean, P., Gray, K., ... Hanson, M. (2015). Developmental origins of health and disease: integrating environmental influences. *Endocrinology*, *156*(10), 3416–3421. doi: 10.1210/EN.2015-1394
- Heinrich, H., Grunitz, J., Stonawski, V., Frey, S., Wahl, S., Albrecht, B., ... Eichler, A. (2017). Attention, cognitive control and motivation in ADHD: linking event-related brain potentials and DNA methylation patterns in boys at early school age. *Scientific Reports*, *7*(1), 3823.
- Henry, L.-A., Cassidy, T., McLaughlin, M., Pentieva, K., McNulty, H., Walsh, C. P., & Lees-Murdock, D. (2018). Folic acid supplementation throughout pregnancy: psychological developmental benefits for children. *Acta Paediatrica*, 1370–1378. doi: 10.1111/apa.14290
- Hernández-Martínez, C., Arijá, V., Escribano, J., & Canals, J. (2012). A longitudinal study on the effects of maternal smoking and secondhand smoke exposure during pregnancy on neonatal neurobehavior. *Early Human Development*, *88*, 403–408. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2011.10.004
- Hernández-Martínez, C., Moreso, N. V., Ribot Serra, B., Arijá Val, V., Macías, J. E., & Sans, J. C. (2017). Effects of prenatal nicotine exposure on infant language development : a cohort follow up study. *Maternal and Child Health Journal*. doi: 10.1007/s10995-016-2158-y
- Hesson, J., & Fowler, K. (2018). Prevalence and correlates of self-reported ADD/ADHD in a large national sample of canadian adults. *Journal of Attention Disorders*, *22*(2), 191–200. doi: 10.1177/1087054715573992
- Homan, K. J., Barbaresi, W. J., Mellon, M. W., Weaver, A. L., Killian, J. M., Lucchetti, A. R., & Katusic, S. K. (2019). Psychiatric disorders in mothers of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a population-based perspective. *Journal of Child and Family Studies*, *28*, 1042–1051. doi:



10.1007/s10826-019-01334-7

- Holbrook, B. D. (2016). The effects of nicotine on human fetal development. *Birth Defects Research Part C - Embryo Today: Reviews*, 108, 181–192. doi: 10.1002/bdrc.21128
- Hollingshead, A. B. (2011). Four factor index of social status (Unpublished Working Paper, 1975). *Yale Journal of Sociology*, 8, 21–52.
- Huang, L., Wang, Y., Zhang, L., Zheng, Z., Tingting, Z., Qu, Y., & Dezhi, M. (2018). Maternal smoking and attention- deficit/hyperactivity disorder in offspring : a meta-analysis. *Pediatrics*, 141(1), 1–13. doi: 10.1542/peds.2017-2465
- Hyland, A., Piazza, K. M., Hovey, K. M., Ockene, J. K., Andrews, C. A., Rivard, C., & Wactawski-Wende, J. (2015). Associations of lifetime active and passive smoking with spontaneous abortion, stillbirth and tubal ectopic pregnancy: a cross-sectional analysis of historical data from the Women's Health Initiative. *Tobacco Control*, 24(4), 328–335. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2013-051458
- Hynes, K. L., Otahal, P., Burgess, J. R., Oddy, W. H., & Hay, I. (2017). Reduced educational outcomes persist into adolescence following mild iodine deficiency in utero, despite adequacy in childhood: 15-year follow-up of the gestational iodine cohort investigating auditory processing speed and working memory. *Nutrients*, 9(12), 1354. doi: 10.3390/nu9121354
- Iglesias, L., Canals, J., & Arija, V. (2018). Effects of prenatal iron status on child neurodevelopment and behavior: a systematic review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 58(10), 1604–1614. doi: 10.1080/10408398.2016.1274285
- Iglesias, L., Canals, J., & Arija, V. (2019). Review and meta-analysis found that prenatal folic acid was associated with a 58% reduction in autism but had no effect on mental and motor development. *Acta Paediatrica*, 108(4), 600–610. doi: 10.1111/apa.14657
- Irwin, R. E., Pentieva, K., Cassidy, T., Lees-Murdock, D. J., McLaughlin, M., Prasad, G., ... Walsh, C. P. (2016). The interplay between DNA methylation, folate and neurocognitive development. *Epigenomics*, 8(6), 863–879. doi: 10.2217/epi-2016-0003
- Isaksson, J., Stickle, A., Kuposov, R., & Ruchkin, V. (2018). The danger of being inattentive - ADHD symptoms and risky sexual behaviour in Russian adolescents. *European Psychiatry*, 47, 42–48. doi: 10.1016/j.eurpsy.2017.09.004
- Ivanova, M. Y., Achenbach, T., Rescorla, L. M., Dumenci, L., Almqvist, F., Bilenberg, N., ... Verhulst, F. C. (2007). The generalizability of the Youth Self-Report syndrome structure in 23 societies. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 75(5), 729–738.
- Jadoon, N., Salman, M., Shaheen, R., Nisar, N., & Amir, U. B. (2018). Iron deficiency anaemia is a serious maternal health issue during pregnancy. *Pakistan Journal of Medical Research*, 57(1), 40–44.
- Janbek, J., Sarki, M., Specht, I. O., & Heitmann, B. L. (2019). A systematic literature review of the relation between iron status/anemia in pregnancy and offspring neurodevelopment. *European Journal of Clinical Nutrition*, 1.
- Jansson, T., & Powell, T. L. (2007). Role of the placenta in fetal programming: underlying mechanisms and potential interventional approaches. *Clinical Science*, 113(1), 1–13. doi: 10.1042/CS20060339
- Joelsson, P., Chudal, R., Talati, A., Suominen, A., Brown, A. S., & Sourander, A. (2016). Prenatal smoking exposure and neuropsychiatric comorbidity of ADHD: a finnish nationwide population-based cohort study. *BMC Psychiatry*, 16(306), 1–10. doi: 10.1186/s12888-016-1007-2
- Joubert, B. R., Felix, J. F., Yousefi, P., Bakulski, K. M., Just, A. C., Breton, C., ... London, S. J. (2016). DNA methylation in newborns and maternal smoking in pregnancy: genome-wide consortium meta-analysis. *American Journal of Human Genetics*, 98, 680–696. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.02.019
- Julvez, J., Fortuny, J., Mendez, M., Torrent, M., Ribas-Fit, N., & Sunyer, J. (2009). Maternal use of folic acid supplements during pregnancy and four-year-old neurodevelopment in a population-based birth cohort. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 23, 199–206. doi: 10.1111/j.1365-

3016.2009.01032.x

- Julvez, J., Ribas-Fitó, N., Torrent, M., Fornes, M., Garcia-Esteban, R., & Sunyer, J. (2007). Maternal smoking habits and cognitive development of children at age 4 years in a population-based birth cohort. *International Journal of Epidemiology*, *36*, 825–832. doi: 10.1093/ije/dym107
- Kable, J. A., Coles, C. D., Ellen, M., & Carroll, J. (2009). Neurotoxicology and teratology the impact of maternal smoking on fast auditory brainstem responses. *Neurotoxicology and Teratology*, *31*, 216–224. doi: 10.1016/j.ntt.2009.02.002
- Kalhan, S. C. (2016). One carbon metabolism in pregnancy: impact on maternal, fetal and neonatal health. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *435*, 48–60. doi: 10.1016/j.mce.2016.06.006
- Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D., Rao, U., Flynn, C., Moreci, P., ... Ryan, N. (1997). Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *36*, 980–988.
- Kaye, S., Gilsean, J., Young, J. T., Carruthers, S., Allsop, S., Degenhardt, L., ... van den Brink, W. (2014). Risk behaviours among substance use disorder treatment seekers with and without adult ADHD symptoms. *Drug and Alcohol Dependence*, *144*, 70–77. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2014.08.008
- Kessler, R. C., Adler, L. A., Gruber, M. J., Sarawate, C. A., Spencer, T., & Van Brunt, D. L. (2007). Validity of the World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) Screener in a representative sample of health plan members. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, *16*(2). doi: 10.1002/mpr.208
- Kessler, R. C., Adler, L., Ames, M., Demler, O., Faraone, S., Hiripi, E., ... Walters, E. (2005). The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population. *Psychological Medicine*, *35*(2), 245–256. <https://doi.org/10.1017/S0033291704002892>
- Kim, M. J., Park, I., Lim, M. H., Paik, K. C., Cho, S., Kwon, H. J., ... Ha, M. (2017). Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder and its comorbidity among Korean children in a community population. *Journal of Korean Medical Science*, *32*, 401–406. doi: 10.3346/jkms.2017.32.3.401
- Kirke, P. N., Molloy, A. M., Daly, L. E., Burke, H., Weir, D. C., & Scott, J. M. (1993). Maternal plasma folate and vitamin B12 are independent risk factors for neural tube defects. *QJM: An International Journal of Medicine*, *86*(11), 703–708.
- Knight, A. K., Park, H. J., Hausman, D. B., Fleming, J. M., Bland, V. L., Rosa, G., ... Bailey, L. B. (2018). Association between one-carbon metabolism indices and DNA methylation status in maternal and cord blood. *Scientific Reports*, *8*(16873).
- Knopik, V. S., Maccani, M. A., Francazio, S., & McGeary, John E. (2012). The epigenetics of maternal cigarette smoking during pregnancy and effects on child development. *Developmental Psychopathology*, *24*(4), 1377–1390. doi: 10.1017/S0954579412000776
- Kofler, M. J., Irwin, L. N., Soto, E. F., Groves, N. B., Harmon, S. L., & Sarver, D. E. (2019). Executive functioning heterogeneity in pediatric ADHD. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *47*, 273–286. doi: 10.1007/s10802-018-0438-2
- Kundakovic, M., & Jaric, I. (2017). The epigenetic link between prenatal adverse environments and neurodevelopmental disorders. *Genes*, *8*(3), 104. doi: 10.3390/genes8030104
- Lange, S., Probst, C., Rehm, J., & Popova, S. (2018). National, regional, and global prevalence of smoking during pregnancy in the general population: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*, *6*, e769–e776. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30223-7
- Law, K. L., Stroud, L. R., LaGasse, L. L., Niaura, R., Liu, J., & Lester, B. M. (2003). Smoking during pregnancy and newborn neurobehavior. *Pediatrics*, *111*(6), 1318–1323. doi:

10.1542/peds.111.6.1318

- Lawson, G. M., Nissley-Tsiopinis, J., Nahmias, A., McConaughy, S. H., & Eiraldi, R. (2017). Do parent and teacher report of ADHD symptoms in children differ by SES and racial status? *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 39(3), 426–440.
- Lee, B.-E., Hong, Y.-C., Park, H., Ha, M., Kim, J. H., Chang, N., ... Ha, E.-H. (2011). Secondhand smoke exposure during pregnancy and infantile neurodevelopment. *Environmental Research*, 111, 539–544. doi: 10.1016/j.envres.2011.02.014
- Lee, S., Burns, G. L., Snell, J., & McBurnett, K. (2014). Validity of the sluggish cognitive tempo symptom dimension in children: sluggish cognitive tempo and ADHD-inattention as distinct symptom dimensions. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 42(1), 7–19.
- Leijdesdorff, S., van Doesum, K., Popma, A., Klaassen, R., & van Amelsvoort, T. (2017). Prevalence of psychopathology in children of parents with mental illness and/or addiction: an up to date narrative review. *Current Opinion in Psychiatry*, 30(4), 312–317. doi: 10.1097/YCO.0000000000000341
- Lenters, V., Iszatt, N., Forns, J., Ko, A., Legler, J., Leonards, P., ... Eggesbo, M. (2019). Early-life exposure to persistent organic pollutants (OCPs, PBDEs, PCBs, PFASs) and attention-deficit/hyperactivity disorder: a multi-pollutant analysis of a Norwegian birth cohort. *Environment International*, 125, 33–42. doi: 10.1016/j.envint.2019.01.020
- Lewis, A. J. (2012). A call for an expanded synthesis of developmental and evolutionary paradigms. *Behavioral and Brain Sciences*, 35(5), 368–369. doi: 10.1017/S0140525X12001021
- Lewis, A. J., Austin, E., Knapp, R., Vaiano, T., & Galbally, M. (2015). Perinatal maternal mental health, fetal programming and child development. *Healthcare*, 3, 1212–1227. doi: 10.3390/healthcare3041212
- Lewis, A. J., Bailey, C., & Galbally, M. (2012). Anti-depressant use during pregnancy in Australia: findings from the Longitudinal Study of Australian Children. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, 36(5). doi: 10.1111/j.1753-6405.2012.00917.x
- Lewis, A. J., Galbally, M., Gannon, T., & Symeonides, C. (2014). Early life programming as a target for prevention of child and adolescent mental disorders. *BMC Medicine*, 12:33, 1–15. doi: 10.1186/1741-7015-12-33
- Li, H., Zhang, J., & Niswander, L. (2018). Zinc deficiency causes neural tube defects through attenuation of p53 ubiquitylation. *Development*, 145(24), dev169797. doi: 10.1242/dev.169797
- Lillicrop, K. A. (2011). Effect of maternal diet on the epigenome: implications for human metabolic disease. *Proc Nutr Soc*, 70, 64–72.
- Litson, K., Geiser, C., Burns, G. L., & Servera, M. (2018). Trait and state variance in multi-informant assessments of ADHD and academic impairment in Spanish first-grade children. *Clinical Child & Adolescent Psychology*, 47(5), 699–712. doi: 10.1080/15374416.2015.1118693
- Lobo, A., Pérez-Echeverría, M. J., & Artal, J. (1986). Validity of the scaled version of the General Health Questionnaire (GHQ-28) in a Spanish population. *Psychological Medicine*, 16(1), 135–140.
- Loney, J., & Milich, R. (1982). Hyperactivity, inattention and aggression in clinical practice. *Advances in Developmental and Behavioral Pediatrics*, 3, 113–232.
- López Seco, F., Aguado-Gracia, J., Mundo-Cid, P., Acosta-García, S., Martí-Serrano, S., Gaviria, A. M., ... Massana-Marín, A. (2015). Maternal psychiatric history is associated with the symptom severity of ADHD in offspring. *Psychiatry Research*, 226, 507–512. doi: 10.1016/j.psychres.2015.02.010
- Lord, C., Rutter, M., Dilavore, P., & Risis, S. (1999). *Autism Diagnostic Observation Schedule–Generic (ADOS–G)*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services.
- Lord, C., Rutter, M., & Lecouteur, A. (1994). *Autism Diagnostic Interview–Revised: a revised version of a diagnostic interview for carers of individuals with possible pervasive developmental*

- disorders. *Autism Development Disorders*, 24, 659–685.
- Lozoff, B., Beard, J., Connor, J., Felt, B., Georgieff, M., & Schallert, T. (2006). Long-lasting neural and behavioural effects of iron deficiency in infancy. *Nutritional Reviews*, 64(Suppl.), S34–S43.
- Lyall, K., Croen, L., Daniels, J., Fallin, M. D., Ladd-Acosta, C., Park, B. Y., ... Newschaffer, C. (2017). The changing epidemiology of autism spectrum disorders. *Annual Review of Public Health*, 38, 81–102. doi: 10.1146/annurev-publhealth-031816-044318
- M'Hamdi, H. I., De Beaufort, I., Jack, B., & Steegers, E. A. P. (2018). Responsibility in the age of Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) and epigenetics. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 9(1), 58–62. doi: 10.1017/S2040174417000654
- Mansi, G., Raimondi, F., Pichini, S., Capasso, L., Sarno, M., Zuccaro, P., ... Paludetto, R. (2007). Neonatal urinary cotinine correlates with behavioral alterations in newborns prenatally exposed to tobacco smoke. *Pediatric Research*, 61(2), 257–261. doi: 10.1203/pdr.0b013e31802d89eb
- Martel, M. M., Levinson, C. A., Langer, J. K., & Nigg, J. T. (2016). A network analysis of developmental change in ADHD symptom structure from preschool to adulthood. *Clinical Psychological Science*, 4(6), 988–1001. doi: 10.1177/2167702615618664
- McBurnett, K., Pfiffner, L. J., & Frick, P. J. (2001). Symptom properties as a function of ADHD type: An argument for continued study of sluggish cognitive tempo. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 29(3), 207–213.
- McCloskey, K., Ponsonby, A. L., Collier, F., Allen, K., Tang, M. L. K., Carlin, J. B., ... Vuillermin, P. (2018). The association between higher maternal pre-pregnancy body mass index and increased birth weight, adiposity and inflammation in the newborn. *Pediatric Obesity*, 13, 46–53. doi: 10.1111/ijpo.12187
- Mcdade, T. W., Ryan, C., Jones, M. J., Macisaac, J. L., Morin, A. M., Meyer, J. M., ... Kuzawa, C. W. (2017). Social and physical environments early in development predict DNA methylation of inflammatory genes in young adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(29), 7611–7616. doi: 10.1073/pnas.1620661114
- McEwen, B. S. (2019). Prenatal Programming of Neuropsychiatric Disorders: An Epigenetic Perspective Across the Lifespan. *Biological Psychiatry*, 85(2), 91–93. doi: 10.1016/j.biopsych.2018.10.005
- McGglone, L., & Mactier, H. (2015). Infants of opioid-dependent mothers: neurodevelopment at six months. *Early Human Development*, 91, 19–21. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2014.10.006
- Mei-Dan, E., Walfisch, A., Weisz, B., Hallak, M., Brown, R., & Shrim, A. (2015). The unborn smoker: association between smoking during pregnancy and adverse perinatal outcomes. *Journal of Perinatal Medicine*, 43(5), 553–558. doi: 10.1515/jpm-2014-0299
- Melchior, M., Hersi, R., van der Waerden, J., Larroque, B., Saurel-Cubizolles, M. J., Chollet, A., ... Thiebaugeorge, O. (2015). Maternal tobacco smoking in pregnancy and children's socio-emotional development at age 5: the EDEN mother-child birth cohort study. *European Psychiatry*, 30, 562–568. doi: 10.1016/j.eurpsy.2015.03.005
- Metzger, B. E., Coustan, D. R., & Trimble, E. R. (2019). Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *Clinical Chemistry*, 65, 937–938. doi: 10.1373/clinchem.2019.303990
- Micalizzi, L., & Knopik, V. S. (2018). Maternal smoking during pregnancy and offspring executive function: what do we know and what are the next steps? *Developmental Psychopathology*, 30(4), 1333–1354. doi: 10.1017/S0954579417001687
- Miwa, K., Tanaka, M., Okazaki, S., Yagita, Y., Sakaguchi, M., Mochizuki, H., & Kitagawa, K. (2016). Increased total homocysteine levels predict the risk of incident dementia independent of cerebral small-vessel diseases and vascular risk factors. *Journal of Alzheimer's Disease*, 49(2), 503–513. doi: 10.3233/JAD-150458
- Monnelly, V. J., Hamilton, R., Chappell, F. M., Mactier, H., & Boardman, J. P. (2018). Childhood

- neurodevelopment after prescription of maintenance methadone for opioid dependency in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Developmental Medicine & Child Neurology*. doi: 10.1111/dmcn.14117
- Morales-Hidalgo, P., Hernández-Martínez, C., Vera, M., Voltas, N., & Canals, J. (2017). Psychometric properties of the Conners and Conners Early Childhood Indexes in a Spanish school population. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 17, 85–96. doi: 10.1016/j.ijchp.2016.07.003
- Morales-Hidalgo, P., Hernández-Martínez, C., Voltas, N., & Canals, J. (2017). EDUTEA: a DSM-5 teacher screening questionnaire for autism spectrum disorder and social pragmatic communication disorder. *Journal of Clinical and Health Psychology*, 17(3), 269–281. doi: 10.1016/j.ijchp.2017.05.002
- Morales-Hidalgo, P., Roigé-Castellví, J., Vigil-Colet, A., & Canals Sans, J. (2017). The Childhood Autism Spectrum Test (CAST): Spanish adaptation and validation. *Autism Research*. doi: 10.1002/aur.1793
- Morgan, C. P., & Bale, T. L. (2012). Sex differences in microRNA regulation of gene expression: no smoke, just miRs. *Biology of Sex Differences*, 3:22. doi: 10.1186/2042-6410-3-22
- Moylan, S., Gustavson, K., Øverland, S., Karevold, E. B., Jacka, F. N., Pasco, J. A., & Berk, M. (2015). The impact of maternal smoking during pregnancy on depressive and anxiety behaviors in children: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *BMC Medicine*, 13–24. doi: 10.1186/s12916-014-0257-4
- Murphy, M. M., Fernandez-Ballart, J. D., Molloy, A. M., & Canals, J. (2017). Moderately elevated maternal homocysteine at preconception is inversely associated with cognitive performance in children 4 months and 6 years after birth. *Maternal & Child Nutrition*, n/a-n/a. doi: 10.1111/mcn.12289
- Murphy, M. M., Scott, J. M., Arijia, V., Molloy, A. M., & Fernandez-Ballart, J. D. (2004). Maternal homocysteine before conception and throughout pregnancy predicts fetal homocysteine and birth weight. *Clinical Chemistry*, 50(8), 1406–1412. doi: 10.1373/clinchem.2004.032904
- Murphy, M. M., Scott, J. M., McPartlin, J. M., & Fernandez-Ballart, J. D. (2002). The pregnancy-related decrease in fasting plasma homocysteine is not explained by folic acid supplementation, hemodilution, or a decrease in albumin in a longitudinal study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 76(3), 614–619. doi: 10.1093/ajcn/76.3.614
- Nolvi, S., Karlsson, L., Bridgett, D. J., Korja, R., Huizink, A. C., Kataja, E., & Karlsson, H. (2016). Maternal prenatal stress and infant emotional reactivity six months postpartum. *Journal of Affective Disorders*, 199, 163–170. doi: 10.1016/j.jad.2016.04.020
- Obel, C., Zhu, J. L., Olsen, J., Breining, S., Li, J., Grønberg, T. K., ... Rutter, M. (2016). The risk of attention deficit hyperactivity disorder in children exposed to maternal smoking during pregnancy - A re-examination using a sibling design. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 57(4), 532–537. doi: 10.1111/jcpp.12478
- Ornoy, A., Reece, E. A., Pavlinkova, G., Kappen, C., & Miller, R. K. (2015). Effect of maternal diabetes on the embryo, fetus, and children: congenital anomalies, genetic and epigenetic changes and developmental outcomes. *Birth Defects Research (Part C)*, 105, 53–72. doi: 10.1002/bdrc.21090
- Owens, E. B., Zalecki, C., Gillette, P., & Hinshaw, S. P. (2017). Girls with childhood ADHD as adults: cross-domain outcomes by diagnostic persistence. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 85(7), 723–736. doi: 10.1037/ccp0000217
- Palladino, V., McNeill, R., Reif, A., & Kittel-Schneider, S. (2019). Genetic risk factors and gene-environment interactions in adult and childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatric Genetics*, 29(3), 63–78. doi: 10.1097/YPG.0000000000000220
- Palmer, R. H. C., Bidwell, L. C., Heath, A. C., Brick, L. A., Madden, P. A. F., & 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, 403–415. doi: 10.1007/s10519-016-9779-1
- Parker, S. E., Collett, B. R., Speltz, M. L., & Werler, M. (2016). Prenatal smoking and childhood behavior problems: is the association mediated by birth weight? *J Dev Orig Health Dis*, 16, 1–9. doi: 10.1017/S2040174416000039
- Parletta, N., Milte, C. M., & Meyer, B. J. (2013). Nutritional modulation of cognitive function and mental health. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 24(5), 725–743. doi: 10.1016/j.jnutbio.2013.01.002
- Patel, K. R., & Sobczyńska-Malefora, A. (2017). The adverse effects of an excessive folic acid intake. *European Journal of Clinical Nutrition*, 71, 159–163. doi: 10.1038/ejcn.2016.194
- Pearce, E. N., Lazarus, J. H., Moreno-Reyes, R., & Zimmermann, M. B. (2016). Consequences of iodine deficiency and excess in pregnant women: an overview of current knowns and unknowns. *American Journal of Clinical Nutrition*, 104(3), 918S–923S. doi: 10.3945/ajcn.115.110429
- Peck, J. D., Neas, B., Robledo, C., Saffer, E. V. A., Beebe, L., & Wild, R. A. (2010). Intrauterine tobacco exposure may alter auditory brainstem responses in newborns. *Acta Obstetrica et Gynecologica*, 89, 592–596. doi: 10.3109/00016340903511068
- Peng, H., Man, C., Xu, J., & Fan, Y. (2015). Elevated homocysteine levels and risk of cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B*, 16(1), 78–86. doi: 10.1631/jzus.B1400183
- Pepper, M. R., & Black, M. M. (2011). B12 in fetal development. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 22(6), 619–623. doi: 10.1016/j.semcdb.2011.05.005
- Philipp-Wiegmann, F., Rösler, M., Clasen, O., Zinnow, T., Retz-Junginger, P., & Retz, W. (2018). ADHD modulates the course of delinquency: a 15-year follow-up study of young incarcerated men. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 268, 391–399. doi: 10.1007/s00406-017-0816-8
- Portellano, J. A., Martínez-Arias, R., & Zumárraga, L. (2009). *ENFEN Evaluación Neuropsicológica de las Funciones Ejecutivas en Niños*. (TEA ediciones). Madrid.
- Portellano, J. A., Mateos, R., & Matrinez, A. R. (2012). *CUMANES Cuestionario de Madurez Neuropsicológica Escolar*. (TEA ediciones). Madrid.
- Qiu, X., Gao, F., Qiu, Y., Bao, J., Gu, X., Long, Y., ... Liu, H. (2018). Association of maternal serum homocysteine concentration levels in late stage of pregnancy with preterm births: a nested case-control study. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 31(20), 2673–2677. doi: 10.1080/14767058.2017.1351534
- Rahu, K., Rahu, M., Pullmann, H., & Allik, J. (2010). Early human development effect of birth weight, maternal education and prenatal smoking on offspring intelligence at school age. *Early Human Development*, 86, 493–497. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.06.010
- Rees, S., Channon, S., & Waters, C. S. (2019). The impact of maternal prenatal and postnatal anxiety on children's emotional problems: a systematic review. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 28, 257–280. doi: 10.1007/s00787-018-1173-5
- 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, 1107–1128. doi: 10.1017/S0954579418000421
- Robinson, M., Whitehouse, A. J. O., Newnham, J. P., Gorman, S., Jacoby, P., Holt, B. J., ... Kusel, M. M. H. (2014). Low maternal serum vitamin D during pregnancy and the risk for postpartum depression symptoms. *Arch Women Mental Health*, 17, 213–219. doi: 10.1007/s00737-014-0422-y
- Robinson, O., & Vrijheid, M. (2015). The pregnancy exposome. *Current Environmental Health Reports*, 2, 204–213. doi: 10.1007/s40572-015-0043-2
- Roca, A., Vila, J. S., Massa, J., Timoneda, P., Peñas, M., J., H. F., ... Ballerster, A. (2017). Prevalence of illicit drug use at the end of pregnancy: a cross-sectional study at the time of birth. *Minerva*

*Pediatrica*. doi: 10.23736/S0026-4946.17.04664-3

- Rodríguez, Á., Dominguez, S., Cantín, M., & Rojas, M. (2015). Embriología del sistema nervioso. *Int. J. Med. Surg. Sci.*, 2(1), 385–400.
- Rogne, T., Tielemans, M. J., Chong, F.-F. M., Yajnik, C. S., Krishnaveni, G. V., Poston, L., ... Risnes, K. R. (2017). Associations of maternal vitamin B12 concentration in pregnancy with the risks of preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *American Journal of Epidemiology*, 185(3), 212–223. doi: 10.1093/aje/kww212
- Roos, A., Geerts, L., Koen, N., Faure, S. C., Vythilingum, B., & Stein, D. J. (2015). Psychosocial predictors of fetoplacental blood flow during pregnancy. *Comprehensive Psychiatry*, 57, 125–131. doi: 10.1016/j.comppsy.2014.11.011
- Rose-Jacobs, R., Richardson, M. A., Buchanan-howland, K., Chen, C. A., Cabral, H., Heeren, T. C., ... Frank, D. A. (2017). Intrauterine exposure to tobacco and executive functioning in high school. *Drug and Alcohol Dependence*, 176, 169–175. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2017.02.022
- Rosen, B. N., Lee, B. K., Lee, N. L., Yang, Y., & Burstyn, I. (2015). Maternal smoking and autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45, 1689–1698. doi: 10.1007/s10803-014-2327-z
- Roser, M., & Ritchie, H. (2016). Our World in Data. <https://doi.org/https://ourworldindata.org/smoking>
- Rowland, A. S., Skipper, B. J., Rabiner, D. L., Qeadan, F., Campbell, R. A., Naftel, A. J., & Umbach, D. M. (2018). Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): interaction between socioeconomic status and parental history of ADHD determines prevalence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 59(3), 213–222. doi: 10.1111/jcpp.12775
- Roza, S. J., Van Batenburg-Eddes, T., Steegers, E. A. P., Jaddoe, V. W. V, MacKenbach, J. P., Hofman, A., ... Tiemeier, H. (2010). Maternal folic acid supplement use in early pregnancy and child behavioural problems: the Generation R Study. *British Journal of Nutrition*, 103(3), 445–452. doi: 10.1017/S0007114509991954
- Ruchat, S., Houde, A., Voisin, G., St-pierre, J., Perron, P., Baillargeon, J.-P., ... Bouchard, L. (2013). Gestational diabetes mellitus epigenetically affects genes predominantly involved in metabolic diseases. *Epigenetics*, 8(9), 935–943. doi: 10.4161/epi.25578
- Rush, E. C., Katre, P., & Yajnik, C. S. (2014). Vitamin B12: one carbon metabolism, fetal growth and programming for chronic disease. *European Journal of Clinical Nutrition*, 68, 2–7. doi: 10.1038/ejcn.2013.232
- Sagiv, S. K., Epstein, J. N., Bellinger, D. C., & Korrick, S. A. (2013). Pre- and postnatal risk factors for ADHD in a nonclinical pediatric population. *Journal of Attention Disorders*, 17(1), 47–57. doi: 10.1177/1087054711427563
- Salagre, E., Vizuete, A. F., Leite, M., Brownstein, D. J., McGuinness, A., Jacka, F., ... Fernandes, B. S. (2017). Homocysteine as a peripheral biomarker in bipolar disorder: a meta-analysis. *European Psychiatry*, 43, 81–91. doi: 10.1016/j.eurpsy.2017.02.482
- Sanchez, C. E., Barry, C., Sabhlok, A., Russell, K., Majors, A., Kollins, S. H., & Fuemmeler, B. F. (2018). Maternal pre-pregnancy obesity and child neurodevelopmental outcomes: a meta-analysis. *Obesity Reviews*, 19, 464–484. doi: 10.1111/obr.12643
- Sandtorv, L. B., Hysing, M., Rognlid, M., Nilsen, S. A., & Elgen, I. B. (2017). Mental health in school-aged children prenatally exposed to alcohol and other substances. *Substance Abuse: Research and Treatment*, 11, 1–8. doi: 10.1177/1178221817718160
- Sardinero, E., Massa, J. L. P., & Muñoz, J. (1997). El cuestionario CBCL de Achenbach: adaptación española y aplicaciones clínico-epidemiológicas. *Clinica y Salud: Revista de Psicología Clínica y Salud.*, 8(3), 447–480.
- Sarigiannis, D. A. (2017). Assessing the impact of hazardous waste on children's health: the exposome

- paradigm. *Environmental Research*, 158, 531–541. doi: 10.1016/j.envres.2017.06.031
- Schaevitz, L. R., & Berger-sweeney, J. E. (2012). Gene–Environment interactions and epigenetic pathways in autism: the importance of one-carbon metabolism. *ILAR Journal*, 53(3–4), 322–340. doi: 10.1093/ilar.53.3-4.322
- Schoenwolf, G. C., Bleyl, S. B., Brauer, P. R., & Francis-West, P. H. (2014). *Larsen's human embryology E-book*. Elsevier Health Sciences.
- Schulz, L. C. (2010). The Dutch Hunger Winter and the developmental origins of health and disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(39), 16757–16758. doi: 10.1073/pnas.1012911107
- 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). doi: 10.1007/s11920-017-0753-2
- Scott, F. J., Baron-Cohen, S., Bolton, P., & Brayne, C. (2002). The CAST (Childhood Asperger Syndrome Test). Preliminary development of a UK screen for mainstream primary-school-age children. *Autism*, 6(1), 1362–3613. doi: 10.1177/1362361305049029
- Selhub J. (2008). Public health significance of elevated homocysteine. [Review] [32 refs]. *Food & Nutrition Bulletin*, 29(2), 116–125.
- Seshadri, S., Beiser, A., Selhub, J., Jacques, P. F., Rosenberg, I. H., D'Agostino, R. B., ... Wolf, P. A. (2002). Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 346(7), 476–483. doi: 10.1056/NEJMoa011613
- Sharma, A. (2017). Transgenerational epigenetics: integrating soma to germline communication with gametic inheritance. *Mechanisms of Ageing and Development*, 163, 15–22. doi: 10.1016/j.mad.2016.12.015
- Sharp, G. C., Salas, L. A., Monnereau, C., Allard, C., Yousefi, P., Everson, T. M., ... Relton, C. L. (2017). Maternal BMI at the start of pregnancy and offspring epigenome-wide DNA methylation: findings from the pregnancy and childhood epigenetics (PACE) consortium. *Human Molecular Genetics*, 26(20), 4067–4085. doi: 10.1093/hmg/ddx290
- Short, V. L., Geller, S. E., Moore, J. L., McClure, E. M., Goudar, S. S., Dhaded, S. M., ... Derman, R. J. (2018). The relationship between body mass index in pregnancy and adverse maternal, perinatal, and neonatal outcomes in rural India and Pakistan. *American Journal of Perinatology*, 35(09), 844–851. doi: 10.1055/s-0037-1621733
- Silverstein, M. J., Faraone, S. V., Leon, T. L., Biederman, J., Spencer, T. J., & Adler, L. A. (2018). The relationship between executive function deficits and DSM-5 defined ADHD symptoms. *Journal of Attention Disorders*. doi: 10.1177/1087054718804347
- Singh, I. (2014). *Human embryology*. JP Medical Ltd.
- Sosnowski, D. W., Booth, C., York, T. P., Amstadter, A. B., & Kliewer, W. (2018). Maternal prenatal stress and infant DNA methylation: a systematic review. *Developmental Psychobiology*, 60, 127–139. doi: 10.1002/dev.21604
- Spencer, A. E., Plasencia, N., Sun, Y., Lucke, C., Haile, H., Cronin, R., ... Biederman, J. (2018). Screening for attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbidities in a diverse, urban primary care setting. *Clinical Pediatrics*, 57(12), 1442–1452. doi: 10.1177/0009922818787329
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R. E. (1988). Cuestionario de ansiedad estado-rasgo. Manual de adaptación española. *TEA Ediciones*.
- Spielberger, C. D., Edwards, C. D., Montuori, J., & Lushene, R. (1973). State-Trait Anxiety Inventory for Children. *Palo Alto, California: Consulting Psychologist Press*.
- St-Pierre, J., Laurent, L., King, S., & Vaillancourt, C. (2016). Effects of prenatal maternal stress on serotonin and fetal development. *Placenta*, 48, S66–S71. doi: 10.1016/j.placenta.2015.11.013
- Steenweg-de Graaff, J., Roza, S. J., Walstra, A. N., El Marroun, H., Steegers, E. A. P., Jaddoe, V. W. V.,



- ... White, T. (2015). Associations of maternal folic acid supplementation and folate concentrations during pregnancy with foetal and child head growth: the Generation R Study. *European Journal of Nutrition*. doi: 10.1007/s00394-015-1058-z
- Stene-Larsen, K., Borge, A., & Vollrath, M. E. (2009). Maternal smoking in pregnancy and externalizing behavior in 18-month-old children: results from a population-based prospective study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 3, 283–289. doi: 10.1097/CHI.0b013e318195bcfb
- Stergiakouli, E., Martin, J., Hamshere, M. L., Langley, K., Evans, D. M., Pourcain, B. S., ... Smith, G. D. (2015). Shared genetic influences between attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) traits in children and clinical ADHD. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 54(4), 322–327. doi: 10.1016/j.jaac.2015.01.010
- Stiles, J., & Jernigan, T. L. (2010). The basics of brain development. *Neuropsychology Review*, 20, 327–348. doi: 10.1007/s11065-010-9148-4
- Strøm, M., Granström, C., Lyall, K., Ascherio, A., & Olsen, S. F. (2017). Research letter: folic acid supplementation and intake of folate in pregnancy in relation to offspring risk of autism spectrum disorder. *Psychological Medicine*, 48(September 2017), 1–7. doi: 10.1017/S0033291717002410
- Sucksdorff, M., Lehtonen, L., Chudal, R., Suominen, A., Joelsson, P., Gissler, M., & Sourander, A. (2015). Preterm birth and poor fetal growth as risk factors of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 136(3), e599–e608. doi: 10.1542/peds.2015-1043
- Sujan, A. C., Rickert, M. E., Öberg, A. S., Quinn, P. D., Hernández-díaz, S., Almqvist, C., ... D'Onofrio, B. M. (2017). Associations of maternal antidepressant use during the first trimester of pregnancy with preterm birth, small for gestational age, autism spectrum disorder, and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring. *JAMA*, 317(15), 1553–1562. doi: 10.1001/jama.2017.3413
- Sun, F., Qian, W., Zhang, C., Fan, J.-X., & Huang, H.-F. (2017). Correlation of maternal serum Homocysteine in the first trimester with the development of gestational hypertension and preeclampsia. *Medical Science Monitor*, 23, 5396–5401. doi: 10.12659/MSM.905055
- Talge, N. M., Allswede, D. M., & Holzman, C. (2016). Gestational age at term, delivery circumstance, and their association with childhood attention deficit hyperactivity disorder symptoms. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 30(2), 171–180. doi: 10.1111/ppe.12274
- Tamayo-Uria, I., Maitre, L., Thomsen, C., Nieuwenhuijsen, M. J., Chatzi, L., Siroux, V., ... Basagaña, X. (2019). The early-life exposome: description and patterns in six European countries. *Environment International*, 123, 189–200. doi: 10.1016/j.envint.2018.11.067
- Tanaka, K., Miyake, Y., Furukawa, S., & Arakawa, M. (2016). Perinatal smoking exposure and behavioral problems in Japanese children aged 5 years: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *Environmental Research*, 151, 383–388. doi: 10.1016/j.envres.2016.08.010
- Tang, G., Lausman, A., Petrucci, J., Abdulrehman, J., Nisenbaum, R., Hicks, L. K., & Sholzberg, M. (2018). Prevalence of Iron deficiency in pregnancy: a single centre Canadian study. *Blood*, 132(Suppl 1), 4896. doi: 10.1182/blood-2018-99-116792
- Tanner, C. M., Goldman, S. M., Ross, G. W., & Grate, S. J. (2014). The disease intersection of susceptibility and exposure: Chemical exposures and neurodegenerative disease risk. *Alzheimer's & Dementia*, 10, S213–S225. doi: 10.1016/j.jalz.2014.04.014
- Terrin, G., Canani, R. B., Chiara, M. Di, Pietravalle, A., Aleandri, V., Conte, F., & Curtis, M. De. (2015). Zinc in early life: a key element in the fetus and preterm neonate. *Nutrients*, 7(12), 10427–10446. doi: 10.3390/nu7125542
- Thomas, S., Thomas, T., Bosch, R. J., Ramthal, A., Bellinger, D. C., Kurpad, A. V., ... Srinivasan, K. (2018). Effect of maternal vitamin B12 supplementation on cognitive outcomes in South Indian children: a randomized controlled clinical trial. *Maternal and Child Health Journal*, 23(2), 155–163.

doi: 10.1007/s10995-018-2605-z

- Thompson, R. A., & Nelson, C. A. (2001). Developmental science and the media: early brain development. *American Psychologist*, *56*(1), 5-15. doi: 10.1037/0003-066X.56.1.5
- Thorsen, A. L., Meza, J., Hinshaw, S., & Lundervold, A. J. (2018). Processing speed mediates the longitudinal association between ADHD symptoms and preadolescent peer problems. *Frontiers in Psychology*, *8*, 2154. doi: 10.3389/fpsyg.2017.02154
- Toko, E. N., Sumba, O. P., Daud, I. I., Ogolla, S., Majiwa, M., Krisher, J. T., ... Mehta, S. (2016). Maternal vitamin D status and adverse birth outcomes in children from rural western Kenya. *Nutrients*, *8*(12), 794. doi: 10.3390/nu8120794
- Torlinska, B., Bath, S. C., Janjua, A., Boelaert, K., & Chan, S.-Y. (2018). Iodine status during pregnancy in a region of mild-to-moderate iodine deficiency is not associated with adverse obstetric outcomes; Results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Nutrients*, *10*(3), 291. doi: 10.3390/nu10030291
- Tous, M., Villalobos, M., Iglesias, L., Fernández-Barrés, S., & Arijia, V. (2019). Vitamin D status during pregnancy and offspring outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *European Journal of Clinical Nutrition*.
- Tripp, G., Schaugency, E. A., & Clarke, B. (2006). Parent and teacher rating scales in the evaluation of attention-deficit hyperactivity disorder: contribution to diagnosis and differential diagnosis in clinically referred children. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, *27*(3), 209-218.
- Tzoumakis, S., Carr, V. J., Dean, K., Laurens, K. R., Kariuki, M., Harris, F., & Green, M. J. (2018). Prenatal maternal smoking, maternal offending, and offspring behavioural and cognitive outcomes in early childhood. *Criminal Behaviour and Mental Health*, *28*, 397-408. doi: 10.1002/cbm.2089
- Ulloa, R. E., Ortiz, S., Higuera, F., Nogales, I., Fresán, A., Apiquian, R., ... de la Peña, F. (2006). Interrater reliability of the Spanish version of Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for SchoolAge Children-Present and Lifetime version (K-SADS-PL). *Actas Esp Psiquiatr.*, *35*(1), 36-40.
- Ulrich, C. M., Reed, M. C., & Nijhout, H. F. (2008). Modeling folate, one-carbon metabolism, and DNA methylation. *Nutrition Reviews*, *66*(suppl. 1), S27-S30. doi: 10.1111/j.1753-4887.2008.00062.x
- Unnever, J. D., & Cornell, D. G. (2003). Bullying, self-control, and ADHD. *Journal of Interpersonal Violence*, *18*(2), 129-147. doi: 10.1177/0886260502238731
- van Lieshout, M., Luman, M., Twisk, J. W. R., van Ewijk, H., Groenman, A. P., Thissen, A. J. A. M., ... Oosterlaan, J. (2016). A 6-year follow-up of a large European cohort of children with attention-deficit/hyperactivity disorder-combined subtype: outcomes in late adolescence and young adulthood. *European Child and Adolescent Psychiatry*, *25*, 1007-1017. doi: 10.1007/s00787-016-0820-y
- van Uitert, E. M., & Steegers-Theunissen, R. P. M. (2013). Influence of maternal folate status on human fetal growth parameters. *Molecular Nutrition and Food Research*, *57*, 582-595. doi: 10.1002/mnfr.201200084
- Veena, S. R., Gale, C. R., Krishnaveni, G. V., Kehoe, S. H., Srinivasan, K., & Fall, C. H. D. (2016). Association between maternal nutritional status in pregnancy and offspring cognitive function during childhood and adolescence; a systematic review. *BMC Pregnancy and Childbirth*, *16*, 220. doi: 10.1186/s12884-016-1011-z
- Vineis, P., Chadeau-Hyam, M., Gmuender, H., Gulliver, J., Herceg, Z., Kleinjans, J., ... Wild, C. P. (2017). The exposome in practice: design of the EXPOsOMICS project. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, *220*, 142-151. doi: 10.1016/j.ijheh.2016.08.001
- Virk, J., Liew, Z., Olsen, J., Nohr, E. A., Catov, J. M., & Ritz, B. (2016). Preconceptional and prenatal supplementary folic acid and multivitamin intake and autism spectrum disorders. *Autism*, *20*(6),

710–718. doi: 10.1177/1362361315604076

- Visscher, P. M., Wray, N. R., Zhang, Q., Sklar, P., McCarthy, M. I., Brown, M. A., & Yang, J. (2017). 10 years of GWAS discovery: biology, function, and translation. *The American Journal of Human Genetics*, *101*, 5–22. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.06.005
- Vrijheid, M. (2014). Child health and the environment: where next with birth cohort research? *Occupational & Environmental Medicine*, *71*, 663–664. doi: 10.1136/oemed-2013-101942
- Waddington, C. H. (1959). Canalization of development and genetic assimilation of acquired characters. *Nature*, *183*, 16564–1655.
- Waltereit, J., Haas, F., Ehrlich, S., Roessner, V., & Waltereit, R. (2019). Family and developmental history of ADHD patients: a structured clinical routine interview identifies a significant profile. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. doi: 10.1007/s00406-019-01047-4
- Walton, E., Pingault, J. B., Cecil, C. A., Gaunt, T. R., Relton, C. L., Mill, J., & Barker, E. D. (2017). Epigenetic profiling of ADHD symptoms trajectories: a prospective, methylome-wide study. *Molecular Psychiatry*, *22*, 250.
- Wang, C., Geng, H., Liu, W., & Zhang, G. (2017). Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: a meta-analysis. *Medicine*, *96*(18). doi: 10.1097/MD.00000000000006696
- Wang, J., Zheng, J., Shi, W., Du, N., Xu, X., Zhang, Y., ... Zhao, F. (2018). Dysbiosis of maternal and neonatal microbiota associated with gestational diabetes mellitus. *Gut Microbiota*, *67*, 1614–1625. doi: 10.1136/gutjnl-2018-315988
- Wang, M., Li, K., Zhao, D., & Li, L. (2017). The association between maternal use of folic acid supplements during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in children: a meta-analysis. *Molecular Autism*, *8*(1), 51. doi: 10.1186/s13229-017-0170-8
- Wechsler, D. (1996). *Escala de inteligencia de Wechsler para preescolar y primaria, WIPPSI. Manual de adaptación española*. Barcelona: TEA Ediciones.
- Wechsler, D. (Adapters: I+D Department of Pearson Clinical & Talent Assessment) (2014). *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-fourth edition technical manual and interpretative manual*. Madrid: Pearson Clinical & Talent Assessment.
- Wechsler, David. (Adapters: Corral, S., Arribas, D., Santamaría, P., Sueiro, M. J., & Pereña, J.) (2005). *Wechsler Intelligence Scale for Children – fourth edition technical and interpretive manual*. Barcelona: TEA Ediciones).
- Weitzman, C. C., & Leventhal, J. M. (2006). Screening for behavioral health problems in primary care. *Current Opinion in Pediatrics*, *18*(6), 641–648. doi: 10.1097/MOP.0b013e3280108292
- Wen, S. W., Guo, Y., Rodger, M., White, R. R., Yang, Q., Smith, G. N., ... Walker, M. C. (2016). Folic acid supplementation in pregnancy and the risk of pre-eclampsia - a cohort study. *PLoS ONE*, *11*(2), e0149818. doi: 10.1371/journal.pone.0149818
- Whitehouse, A. J. O., Holt, B. J., Serralha, M., Holt, P. G., Kusel, M. M. H., & Hart, P. H. (2012). Maternal serum vitamin D levels during pregnancy and offspring neurocognitive development. *Pediatrics*, *129*(3), 485–493. doi: 10.1542/peds.2011-2644
- Wiers, C. E., Lohoff, F. W., Lee, J., Muench, C., Freeman, C., Zehra, A., ... Sun, H. (2018). Methylation of the dopamine transporter gene in blood is associated with striatal dopamine transporter availability in ADHD: a preliminary study. *European Journal of Neuroscience*, *48*(3), 1884–1895. doi: 10.1111/ejn.14067
- Wild, C. P. (2005). Complementing the genome with an “exposome”: the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, *14*(8), 1847–1850. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0456
- Wild, C. P. (2012). The exposome: from concept to utility. *International Journal of Epidemiology*, *41*, 24–32. doi: 10.1093/ije/dyr236
- Williams, J., Scott, F., Stott, C., Allison, C., Bolton, P., Baron-Cohen, S., & Brayne, C. (2005). The CAST

- (Childhood Asperger Syndrome Test): test accuracy. *Autism*, 9(1), 45–68. doi: 10.1177/1362361305049029
- Wilmot, B., Fry, R., Smeester, L., Musser, E. D., Mill, J., & Nigg, J. T. (2016). Methylomic analysis of salivary DNA in childhood ADHD identifies altered DNA methylation in VIPR 2. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 57(2), 152–160. doi: 10.1111/jcpp.12457
- Xu, X., Ha, S. U., & Basnet, R. (2016). A review of epidemiological research on adverse neurological effects of exposure to ambient air pollution. *Frontiers in Public Health*, 4(157). doi: 10.3389/fpubh.2016.00157
- Yang, Z., Phung, H., Freebairn, L., Sexton, R., Raulli, A., & Kelly, P. (2018). Contribution of maternal overweight and obesity to the occurrence of adverse pregnancy outcomes. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 59, 367–374. doi: 10.1111/ajo.12866
- Yoshimasu, K., Barbaresi, W. J., Colligan, R. C., Voigt, R. G., Killian, J. M., Weaver, A. L., & Katusic, S. K. (2018). Adults with persistent ADHD: gender and psychiatric comorbidities – a population-based longitudinal study. *Journal of Attention Disorders*, 22(6), 535–546. doi: 10.1177/1087054716676342
- Young, M. F., Hong, P., Addo, O. Y., Hao, W., Nguyen, H., Pham, H., ... Ramakrishnan, U. (2015). The relative influence of maternal nutritional status before and during pregnancy on birth outcomes in Vietnam. *European Journal of Obstetrics and Gynecology*, 194, 223–227. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.09.018
- Yousry, M. A., Radwan, A. M., Gebreel, M. A., & Patel, T. A. (2018). Prevalence of maternal anemia in pregnancy: The effect of maternal hemoglobin level on pregnancy and neonatal outcome. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*, 8, 676–687. doi: 10.4236/ojog.2018.87072
- Yu, Z., Han, S., Zhu, J., Sun, X., Ji, C., & Guo, X. (2013). Pre-pregnancy body mass index in relation to infant birth weight and offspring overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 8(4), e61627. doi: 10.1371/journal.pone.0061627
- Zhang, C., Hediger, M. L., Albert, P. S., Grewal, J., Sciscione, A., Grobman, W. A., ... Louis, G. M. B. (2017). Association of maternal obesity with longitudinal ultrasonographic measures of fetal growth. *JAMA Pediatrics*, 172(1), 24–31. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.3785
- Zhang, L., Spencer, T. J., Biederman, J., & Bhide, P. G. (2018). Attention and working memory deficits in a perinatal nicotine exposure mouse model. *PLoS ONE*, 13(5), e0198064. doi: 10.1371/journal.pone.0198064
- Zhang, X., Chen, K., Wei, X. P., Qu, P., Liu, Y. X., Chen, J., & Li, T. Y. (2009). Perinatal vitamin A status in relation to neurodevelopmental outcome at two years of age. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 79(4), 238–249. doi: 10.1024/0300-9831.79.4.238
- Zhou, S. J., Condo, D., Ryan, P., Skeaff, S. A., Howell, S., Anderson, P. J., ... Makrides, M. (2019). Association between maternal Iodine intake in pregnancy and childhood neurodevelopment at age 18 months. *American Journal of Epidemiology*, 188(2), 332–338. doi: 10.1093/aje/kwy225
- Zou, M., Sun, C., Liang, S., Sun, Y., Li, D., Li, L., ... Xia, W. (2019). Fisher discriminant analysis for classification of autism spectrum disorders based on folate-related metabolism markers. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 64, 25–31. doi: 10.1016/j.jnutbio.2018.09.023

