

Novije spoznaje u neurofiziologiji fetusa i fetalno ponašanje

Šurina, Anja

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:620933>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-19**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Anja Šurina

**Novije spoznaje u neurofiziologiji fetusa i
fetalno ponašanje**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Anja Šurina

**Novije spoznaje u neurofiziologiji fetusa i
fetalno ponašanje**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za fiziologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Aide Salihagić-Kadić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

Mentorica: prof.dr.sc. Aida Salihagić-Kadić, dr.med.

Popis kratica:

11 β -HSD2- 11 β -hidroksistereoid dehidrogenaza tip 2

2D UZV- dvodimenzionalni ultrazvuk (*engl. two-dimensional ultrasound*)

3D/4D UZV- trodimenzionalni / četverodimenzionalni ultrazvuk (*engl. three- / four-dimensional ultrasound*)

ACTH- adrenokortikotropni hormon (*engl. adrenocorticotrophic hormone*)

ATNAT- neurološka procjena terminske novorođenčadi prema Amiel-Tison (*engl. Amiel-Tison Neurological Assessment at Term*)

AVP- arginin-vazopresin (*engl. arginine vasopressin*)

CRH- kortikotropin oslobađajući hormon (*engl. corticoropine releasing hormone*)

EEG- elektroencefalografija (*engl. electroencephalography*)

fMRI- funkcijska magnetska rezonancija (*engl. functional magnetic resonance imaging*)

IUGR- intrauterini zastoj u rastu (*engl. intrauterine growth restriction*)

KANET- Kurjak antenatani neruorazvojni test (*engl. Kurjak Antenatal Nerodevelopmental Test*)

MLF- medijalni longitudinalni fascikul (*engl. medial longitudinal fasciculus*)

NPY- neuropeptid Y (*engl. neuropeptide Y*)

SSEP- somatosenzorni evocirani potencijali (*engl. somatosensory evoked potentials*)

SŽS- središnji živčani sustav (*engl. CNS, central nervous system*)

SAŽETAK

Naslov: Novije spoznaje u neurofiziologiji fetusa i fetalno ponašanje

Autor: Anja Šurina

Razvoj središnjeg živčanog sustava (SŽS-a) počinje u embrionalnom razdoblju te se nastavlja nizom složenih procesa tijekom fetalnog razdoblja, a oni traju i nakon rođenja. Rezultat tih procesa uspostavljanje je motoričkih, senzoričkih i kognitivnih funkcija fetusa i fetalnih obrazaca ponašanja. Raznolikost i kompleksnost fetalnih aktivnosti odraz je razvojnih i maturacijskih procesa SŽS-a. Fetalno ponašanje definira se kao svaka fetalna aktivnost koja se može promatrati ili snimiti korištenjem ultrazvuka. U današnje vrijeme, moderne slikovne tehnike, poput 3D/4D ultrazvuka, omogućuju prenatalnu procjenu fetalnog ponašanja i razvojnih procesa u različitim periodima gestacije. Primjenom 3D/4D ultrazvuka, uz interpretaciju rezultata Kurjakovog antenatalnog neurorazvojnog testa (KANET-a), otvorila se mogućnost razlikovanja normalnog od abnormalnog razvoja mozga te ranog prepoznavanja djece s neurološkim rizikom. KANET test oblikovan je od strane zagrebačke grupe istraživača 2008. godine i od tada su provedena brojna istraživanja na preko 2000 fetusa kojima je potvrđena njegova reproducibilnost i korisnost u prenatalnoj procjeni neurološkog ishoda. Cilj ovog preglednog rada predočiti je najznačajnije neurorazvojne događaje i povezanost sazrijevanja SŽS-a s pojavom fetalnog ponašanja. Uzimajući u obzir važnost dugotrajnih posljedica fetalnog stresa, naglašena je važnost utjecaja različitih podražaja, poput boli i promjena u intrauterinom okolišu koji induciraju fetalni stresni odgovor i tako ubrzavaju procese sazrijevanja fetalnih organa. Rana detekcija i prevencija prenatalnih i perinatalnih neuroloških oštećenja i njihovih dugoročnih posljedica za zdravlje djeteta glavni su motiv i interes istraživanja u ovom području fetalne neurofiziologije i perinatologije.

Ključne riječi: fetalni neurorazvoj, fetalno ponašanje, 3D/4D ultrazvuk, KANET, fetalni stres

SUMMARY

Title: New insights into the neurophysiology of the fetus and fetal behavior

Author: Anja Šurina

The development of the human central nervous system (CNS) begins in the embryonic period and proceeds through a sequence of many intricate processes in the fetal period, as well as postnatally. This results in establishing motor, sensory and cognitive functions as well as behavioral patterns. The diversity and complexity of fetal activity reflects developmental and maturational processes of the CNS. Fetal behavior is defined as any fetal activity observed or recorded with ultrasonic equipment. Nowadays, modern imaging technologies, such as 3D/4D ultrasound, enable prenatal assessment of fetal neurobehavior and developmental processes in different periods of gestation. By applying 3D/4D ultrasound and then interpreting the Kurjak Antenatal Neurodevelopmental Test (KANET) score, it may be possible to make a distinction between normal and abnormal brain development as well as an early identification of children with neurological risk. KANET was developed in 2008 by a Zagreb group of physicians and since then many studies in almost 2000 fetuses have been conducted confirming its reproducibility and usefulness in prenatal assessment of the neurological outcome. The objective of this review is to present the most significant neurodevelopmental events and the relationship between the maturation of the CNS and the emergence of fetal behavior. Considering the importance of prolonged consequences of fetal stress, this review also aims to emphasize how different stimuli, such as pain and changes in the intrauterine environment, induce fetal stress response by accelerating maturation processes. Early detection and prevention of prenatal and perinatal neurological damage, as well as its long-term effects on the children's health, is the main motivation of investigators in the fields of fetal neurophysiology and perinatology.

Key words: fetal neurodevelopment, fetal behavior, 4D/3D ultrasound, KANET, fetal stress.

Sadržaj

1. Uvod.....	1
2. Obilježja fetalnog razdoblja.....	1
3. Strukturni i funkcionalni razvoj središnjeg živčanog sustava	1
4. Neuromotorički razvoj fetusa	3
4.1. Neuromotorički razvoj u prvom tromjesečju trudnoće	3
4.2. Neuromotorički razvoj u drugom tromjesečju trudnoće.....	6
4.3. Neuromotorički razvoj u trećem tromjesečju trudnoće	7
5. Fetalno ponašanje	9
5.1. Podjela obrazaca fetalnog ponašanja prema De Vriesu	9
5.2. Opći pokreti fetusa	9
5.3. Prenatalni neurološki bodovni test: KANET	10
5.4. Dosadašnji rezultati primjene KANET testa.....	13
5.5. Fetalni facijalni pokreti	15
5.6. Fetalno zijevanje	16
5.7. Fetalni pokreti poput disanja	17
5.8. Fetalno gutanje	18
5.9. Cikličko ponašanje i razvoj cirkadijanih ritmova.....	19
6. Neurosenzorički razvoj fetusa.....	19
6.1. Osjet dodira	20
6.2. Osjet boli.....	20
6.3. Vid	22
6.4. Sluh	23
7. Fetalne kognitivne funkcije	24
7.1. Fetalno učenje i pamćenje	24
7.1.1. Habitucija.....	24
7.1.2. Klasično kondicioniranje	25
7.1.3. Ekspozicijsko učenje	25
7.2. Emocionalni razvoj fetusa	26
8. Fetalni stres.....	26
8.1. Neuroendokrini odgovor fetusa na stres.....	27
8.2. Dugotrajne posljedice izloženosti fetalnom stresu.....	28
9. Zaključak	31

10. Zahvale	32
11. Literatura.....	33
12. Životopis.....	45

1. Uvod

Prenatalno razdoblje dinamični je period u kojem se isprepliću brojni razvojni procesi. U ovom preglednom radu naglasak je na fetalnim neurorazvojnim procesima koji će se prikazati kroz razvoj neuromotoričkog i neurosenzoričkog sustava, pojavu fetalnog ponašanja te utjecaje okolišnih čimbenika i stresa na neurološki ishod fetusa, odnosno novorođenčeta.

2. Obilježja fetalnog razdoblja

Fetalno razdoblje započinje u 8. tjednu trudnoće, nakon završetka embrionalnog razdoblja. Glavna obilježja fetalnog doba su rast i razvoj praćeni morfološkim i funkcionalnim promjenama fetusa. Promjene u fiziologiji fetusa odvijaju se brzo, stoga je važno uzeti u obzir vremensku komponentu prilikom proučavanja pojedinih razvojnih procesa. Od svih organskih sustava, u kontekstu fetalne fiziologije, najmanje je saznanja o funkcionalnom razvoju živčanog sustava (1).

3. Strukturni i funkcionalni razvoj središnjeg živčanog sustava

Središnji živčani sustav počinje se razvijati u ranom embrionalnom razdoblju od ektodermalnog zametnog listića, a njegova diferencijacija i sazrijevanje nastavlja se i postnatalno. Pločasto zadebljanje ektoderma, neuralna ploča, formira se tijekom 3. tjedna embrionalnog razvoja kao prethodnik budućeg mozga i kralježnične moždine. Lateralni rubovi neuralne ploče uzdignu se u neuralne nabore koji se približavaju središnjoj crti te njihovim spajanjem nastaje neuralna cijev. Spajanje neuralnih nabora počinje u vratnom području i nastavlja se rostralno i kaudalno. Otvoreni krajevi neuralne cijevi formiraju prednji i stražnji neuroporus. Prednji neuroporus zatvara se 24. dana, a stražnji neuroporus 28. dana embrionalnog života. Opisani proces stvaranja neuralne cijevi naziva se primarna neurulacija. Prednji mozak (prosencephalon), srednji mozak (mesencephalon) i stražnji mozak (rhombencephalon) mogu se razlikovati u prednjem dijelu neuralne cijevi 22. dana embrionalnog života kao tri moždana mjehurića. Nakon zatvaranja neuralne cijevi dolazi do njezinog pregibanja i tako nastaju vratni (cervikalni) i moždani (cefalički)

pregib. Nešto kasnije, područje prednjeg mozga podijeli se na dva dijela: diencephalon (iz kojeg izrastaju očni mjehurući) i telencephalon (osnova moždanih hemisfera koje svojim rastom prekriju diencephalon do kraja embrionalnog razdoblja). U fetalnom razdoblju moždane hemisphere nastavljaju se širiti i razvijati u moždane režnjeve (lobuse), vijuge (giruse) i žlijebove (sulkuse). Rombencephalon je osnova ponsa, malog mozga i produžene moždine (2). Kaudalni dio neuralne cijevi, osnova kralježnične moždine, nastaje u procesu sekundarne neurulacije (3).

Histogenetski procesi dovode do rasta neuralne cijevi, promjene oblika i građe njezine stijenke. To su vrlo kompleksni, međusobno preklapajući procesi. Dijele se na neurogenezu, migraciju i citodiferencijaciju. Proces neurogeneze dominira u embrionalnom i ranom fetalnom razdoblju, najintenzivnije između 8. i 12. tjedna gestacije. Oko 20. tjedna gestacije neurogeneza se smatra završenom. Migracija je najintenzivnija sredinom gestacije, od 18. do 24. tjedna, a citodiferencijacija pri kraju fetalnog razdoblja i postnatalno. Proces migracije završava u 38. tjednu gestacije. Sinaptogeneza u kralježničnoj moždini počinje između 6. i 7. tjedna gestacije, vrlo je naglašena sredinom gestacije, u periodima između 8. i 18. tjedna, te nakon 24. tjedna gestacije. U kortikalnoj ploči sinaptogeneza započinje u 8. tjednu gestacije, a najintenzivnija je nakon 8. mjeseca trudnoće i nastavlja se do 2 godine postnatalno. Histološki, u neuralnoj cijevi razlikuju se tri zone, ventrikularna, intermedijarna i marginalna. Telencephalon, uz navedene tri zone, sadrži i subventrikalnu i subplate zonu. U ventrikularnoj i subventrikularnoj zoni telencephalona stvaraju se svi budući neuroni i glija stanice, odnosno, u tim zonama odvija se neurogeneza. Konačna odredišta neurona i glija stanica, kortikalna ploča, jezgre moždanog debla, diencephalona i bazalnih ganglija, genetički su predodređena. Tijekom njihove migracije stvaraju se prijelazne zone, privremeni oblici organizacije moždane kore. Stoga u embrionalnom i fetalnom razdoblju mozak čine i prijelazne strukture koje se ne pronalaze u odraslom ljudskom mozgu (4–6).

Subplate zona ključna je za razvoj moždane kore jer ona je mjesto rane sinaptogeneze, mjesta gdje se stvaraju privremene sinapse aferentnih aksona i neurona. Razvija se između 13. i 15. tjedna trudnoće kada se povećava broj kortikalnih sinapsi. Šesteroslojna laminacija moždane kore pojavljuje se nakon 32. tjedna gestacije kada se odvijaju procesi diferencijacije neurona i laminarne raspodjele talamokortikalnih aksona. Time se ne završava razvoj moždane kore, on se intenzivno nastavlja i nakon rođenja, posebno u asocijacijskim područjima (5,7).

Novorođenčad ima razvijene subkortikalne strukture i područja primarne moždane kore, a moždano deblo pokazuje visoku razinu zrelosti (8). Procesi proliferacije i migracije neurona završeni su kod terminski rođene novorođenčadi te se kod njih mogu razlikovati područja motoričke, somatosenzoričke, vidne i slušne kore, ali sinaptogeneza i diferencijacija neurona se nastavlja (9). Asocijacijska područja moždane kore postepeno se razvijaju tijekom fetalnog života. Stvaranjem sinapsi u ovim područjima povećava se njihova aktivnost snimljena funkcijskom magnetskom rezonancijom mozga (fMRI, *engl. functional magnetic resonance imaging*). Ovom slikovnom tehnikom pokazana je niska aktivnost u asocijacijskim područjima novorođenčakog mozga u usporebi s odraslim mozgom (10). Postnatalno stvaranje sinapsi najintenzivnije je između 8. mjeseca i 2. godine života te prethodi razvoju viših kognitivnih funkcija kao što je govor (8).

4. Neuromotorički razvoj fetusa

Repertoar fetalnih aktivnosti i funkcija tijekom trudnoće povećava se s razvojem SŽS-a. Poznavanjem fetalnog neuromotoričkog razvoja omogućuje procjenu integriteta živčanog sustava fetusa, a odstupanja od normalnog fetalnog ponašanja u pojedinom periodu gestacije mogu upućivati na prisutnost različitih neuroloških poremećaja, kao i poremećaja drugih organskih sustava (11).

4.1. Neuromotorički razvoj u prvom tromjesečju trudnoće

Preduvjet za pokretljivost tijela fetusa je postojanje živčanih sinapsi i inerviranih mišićnih vlakana. Najranije sinapse u kralježničkoj moždini uspostavljaju se u periodu između 6. i 7. tjedna gestacije (12). Prvi pokreti koji se mogu uočiti rezultat su živčane aktivnosti spinalnih motoneurona (13). Primitivna mišićna vlakna imaju sposobnost kontrakcije od trenutka kada postaju inervirana motoneuronima (14). Između 6. i 8. tjedna gestacije, razvijena su mišićna vlakna nastala spajanjem mioblasta, razvile su se eferentne i aferentne neuromuskularne veze te započinje spontana živčana aktivnost i pojava prvih pokreta. Prvi pokreti javljaju se u 7. tjednu gestacije, a radi se o vermikularnim (crvičastim) pokretima koji se pojavljuju u nepravilnom slijedu (15). To su spori sporadični pokreti fleksije i ekstenzije trupa praćeni pasivnim premještanjem ruku i nogu. U isto vrijeme pojavljuju se i refleksni

motorički pokreti koji upućuju na postojanje prvih aferentno-eferentnih puteva u kralježničnoj moždini (16). Složeniji pokreti javljaju se nakon 8. tjedna gestacije i to su pokreti koji uključuju pokrete glave, trupa i udova. Takvi organizirani obrasci kretanja nazivaju se općim pokretima. Objašnjavaju se uspostavljanjem supraspinalne kontrole motoričkih aktivnosti (17,18).

Rani embrionalni i fetalni pokreti nastupaju u prepoznatljivom vremenskom slijedu, bez nasumičnih i amorfnih pokreta, što je odraz intrinzičnih svojstava neurona. Naime, neuroni započinju proizvoditi i širiti akcijske potencijale od onog trenutka kad se međusobno povežu (19). Također, istraživanja fetalnih prolaznih obrazaca laminacije moždane kore pokazuju da neuroni mogu komunicirati i prije uspostavljanja sinaptogeneze preko nesinaptičkih mehanizama (20).

Kvantitativne i kvalitativne promjene fetalnih pokreta vezane su uz razvoj i sazrijevanje živčanih struktura. Moždano deblo formira se u 7. tjednu trudnoće (21), a diencefalon i cerebralne hemisfere krajem 8. tjedna (20). Krajem 10. tjedna gestacije formira se kortikalna ploča i razvijaju se sinapse u moždanoj kori (22,23). Strukture moždanog debla, produžena moždina, pons i srednji mozak, razvijaju se u kaudo-rostralnom smjeru. Filogenetski starije strukture, produžena moždina i pons, sazrijevaju ranije, pa tako i funkcije koje reguliraju: refleksni pokreti glave, trupa i ekstremiteta, pokreti nalik disanju i promjene srčane frekvencije. Pons započinje razvoj istovremeno s produženom moždinom, ali njegovo sazrijevanje traje duže. Pokreti lica kontrolirani V. i VII. moždanim živcem pojavljuju se između 10. i 11. gestacijskog tjedna (21).

U 10. tjednu fetus počinje pokazivati prve znakove dominantnosti desne ili lijeve ruke. Stimulacija mozga je važna za njegovu organizaciju, a fetalna motorička aktivnost potiče mozak na razvoj dominantnosti jedne hemisfere. Rezultat toga je lateralizacija funkcija (24,25). Nakon 10. tjedna, povećava se broj, učestalost i raznolikost fetalnih pokreta. Opći pokreti koji su u početku bili spori i ograničene amplitude postaju izraženiji i snažniji (26).

Provedena istraživanja zabilježila su pojavu izoliranih pokreta ekstremiteta od 9. tjedna gestacije. U 10. tjednu javili su se pokreti u laktu, u 11. tjednu promjene položaja prstiju, a nakon 12. tjedna pokreti otvaranja i zatvaranja šake. Nakon 13. tjedna pokazano je da fetus izvodi pokrete ruku usmjerene cilju (27).

Utvrđeno je da su opći pokreti najčešći obrazac kretanja fetusa tijekom prvog tromjesečja između 9. i 14. tjedna trudnoće. Uz njih, javljaju se i izolirani pokreti ruku i nogu, istezanje i pokreti glave (28).

U tablici 1 prikazan je sažeti slijed razvoja središnjeg živčanog sustava i pojava fetalnih pokreta u prvom tromjesečju trudnoće.

Tablica 1. Neuromotorički razvoj u prvom tromjesečju trudnoće. (Modificirano prema Salihagić Kadić A i sur. (29))

Neuromotorički razvoj u prvom tromjesečju trudnoće	
Razvoj središnjeg živčanog sustava	Prenatalni motorički razvoj
6.-7. tjedan : prve sinapse u kralježničnoj moždini	7.-7.5 tjedana: vermikularni pokreti, spori pokreti fleksije i ekstenzije trupa
6.-8. tjedan: prve neuromuskularne veze	7.5 tjedana: prvi motorički refleksi
Razvoj spinalnih motoneurona: prvi pokreti	8.-9. tjedan: opći pokreti (glava, trup, ekstremiteti)
7. tjedan: početak razvoja moždanog debla	
8. tjedan: diencephalon, moždane hemisfere	9. tjedan: izolirani pokreti ekstremiteta
	9. tjedan: štucanje, gutanje, sisanje
Sazrijevanje struktura moždanog debla, ponajviše produžene moždine (moždani živci VIII-XII)	10. tjedan: pokreti nalik disanju
Razvoj ponsa (moždani živci V-VIII)	10. tjedan: fleksija i rotacija glave
Srednji mozak: odgođeno sazrijevanje	10.-11. tjedan: pokreti lica (otvaranje usta, zijevanje)
10. tjedan: sinapse u moždanoj kori	Nakon 10. tjedna: povećanje broja i učestalosti pokreta
	10. tjedan: korištenje lijeve ili desne ruke
	13. tjedan: pokreti ruke usmjereni cilju

4.2. Neuromotorički razvoj u drugom tromjesečju trudnoće

U prvoj polovici trudnoće fetalna motorička aktivnost i fetalno ponašanje vrlo su izraženi i raznoliki. To je posljedica razvijanja neuralnih veza, aksona, sinaptogeneze i proliferacije dendrita. Međutim, moždani putevi nisu dovoljno zreli i moždana kora se ne može smatrati uključenom u motoričko ponašanje (5). Od 16. do 27. tjedna gestacije, tijekom drugog tromjesečja, nastavljaju se procesi sazrijevanja živčanog sustava. Repertoar fetalnog ponašanja je sve složeniji jer moždano deblo s vremenom postepeno postaje zrelije i počinje preuzimati sve veću kontrolu nad fetalnim pokretima i obrascima ponašanja (21).

Širok spektar fetalne aktivnosti prisutan je u drugom tromjesečju trudnoće, to su opći pokreti, izolirani pokreti ekstremiteta, retrofleksija, antefleksija, rotacija glave te pokreti lica kao što su zijevanje, štucanje, sisanje palca ili drugih prstiju, gutanje i pokreti poput mljackanja (17).

Sporadični pokreti očiju pojavljuju se između 16. i 18. tjedna gestacije razvojem srednjeg mozga u kojemu su smještene strukture važne za kontrolu pokreta očiju: III., IV. i V. moždani živac te medijalni longitudinalni fascikul (MLF) (30,31).

Pomoću 4D ultrazvuka pokazano je da fetusi u drugom i trećem tromjesečju trudnoće mijenjaju izraze lica kao što su osmjehivanje i mrgođenje koji liče emocionalnim izrazima kakvi se mogu vidjeti u djece i odraslih (32).

Početkom drugog tromjesečja trudnoće odvija se formacija subplate zone, a nakon toga, u 19. tjednu gestacije može se registrirati prva električna kortikalna aktivnost kao rezultat povećanja broja kortikalnih sinapsi (4). Period između 15. i 20. tjedna gestacije obilježen je iznimno intenzivnom sinaptogenezom te završavanjem uspostave spinotalamičkog puta čija mijelinizacija traje do 29. tjedna (33). Nešto kasnije od uspostave spinotalamičkog puta, između 24. i 26. tjedna, razvijaju se talamokortikalne veze, što je dokazano istraživanjima na mozgu majmuna i čovjeka (34,35). Moždano deblo i mali mozak počinju sazrijevati u 24. tjednu gestacije, a oko 28. tjedna su dostupni kliničkoj procjeni (36).

U 20. tjednu gestacije fetusa počinju se izmjenjivati stanja aktivnosti i mirovanja, pokreti disanja i frekvencije srca usklađuju se s dnevnim ciklusom, odnosno cirkadijanim ritmom kao odraz sazrijevanja suprahijazmatske jezgre hipotalamusa (37).

U tablici 2 prikazan je sažeti slijed razvoja središnjeg živčanog sustava i prenatalnog motoričkog razvoja u drugom tromjesečju trudnoće.

Tablica 2. Neuromotorički razvoj u drugom tromjesečju trudnoće. (Modificirano prema Salihagić Kadić A i sur. (29))

Neuromotorički razvoj u drugom tromjesečju trudnoće	
Razvoj središnjeg živčanog sustava	Prenatalni motorički razvoj
Nastavak razvoja moždanog debla	15. tjedan: može se uočiti 16 različitih motoričkih pokreta
Produžena moždina gotovo potpuno zrela	14.-19. tjedan: naglašena fetalna aktivnost, periodi mirovanja kratki (5-6 min)
15.-17. tjedan: stvaranje subplate zone	16.-18. tjedan: pokreti očiju
15.-20. tjedan: sinaptogeneza najintenzivnija	20. tjedan: organizirani fetalni obrasci ponašanja
19. tjedan : prva električna kortikalna aktivnost	Kraj drugog tromjesečja: izrazi lica fetusa na vrhuncu učestalosti (izuzev treptanja)
20. tjedan: spinothalamički put	
24.-26. tjedan: talamokortikalne veze	

4.3. Neuromotorički razvoj u trećem tromjesečju trudnoće

U trećem tromjesečju trudnoće dolazi do smanjenja fetalnih facijalnih pokreta, općih pokreta , pokreta glave i ruku, ali oni postaju sve složeniji. Nekada se smatralo da je uzrok tome nedovoljni volumen amnijske tekućine i nedostatak prostora za kretanje sada već velikom fetusu, ali to je posljedica sve zrelije produžene moždine i stabilnije intrinzične aktivnosti moždanog debla koje se uključuje u kontrolu spontanih pokreta fetusa. Moždano deblo upravlja obrascima fetalnog ponašanja do kraja trudnoće (21). Između 26. i 28. tjedna gestacije, uspostavljanjem povezanosti korteksa i periferije, mogu se registrirati evocirani potencijali iz moždane kore (38). U periodu između 24. i 34. tjedna gestacije započinje diferencijacija kortikalnih područja, a u neokorteksu se uspostavlja laminarna distribucija talamokortikalnih aksona, odnosno oblikuje se šesteroslojni neokorteks nakon 32. tjedna gestacije

(5,7). U 30. tjednu gestacije EEG-om se mogu snimiti obrasci spavanja i budnosti koji su također odraz sazrijevanja moždanog debla (39).

U tablici 3 prikazan je sažeti slijed razvoja središnjeg živčanog sustava i pojava i obilježja fetalnih pokreta u trećem tromjesečju trudnoće.

Tablica 3. Neuromotorički razvoj u trećem tromjesečju trudnoće. (Modificirano prema Salihagić Kadić A i sur. (29))

Neuromotorički razvoj u trećem tromjesečju trudnoće	
Razvoj središnjeg živčanog sustava	Prenatalni motorički razvoj
Nastavak sazrijevanja ponsa, mezencefalona	28. tjedan: treptanje očiju, vrhunac učestalosti
29. tjedan : mijelinizacija spinotalamičkog puta	Facijalni pokreti lica: stagnacija ili smanjenje učestalosti
26.- 28. tjedan evocirani potencijali (moždane kora)	Opći pokreti: manji broj, veća složenost
24.-34. tjedan: početak diferencijacije područja moždane kore	33.-38. tjedan: složeniji pokreti očiju
32. tjedan: laminacija neokorteksa	36.-38. tjedan: uspostavljanje bihevioralnih stanja

5. Fetalno ponašanje

Fetalno ponašanje predstavlja aktivnosti fetusa koje se mogu promatrati ili snimiti ultrazvukom. Obrasci fetalnog ponašanja i način na koji se oni mijenjaju tijekom gestacije pokazuju razvoj i zrelost središnjeg živčanog sustava fetusa (18).

Razvoj i uvođenje modernih neinvazivnih radioloških metoda ultrazvučne tehnike, u početku 2D UZV-a, a posebno 3D/4D UZV-a, otvorio je prozor u intrauterini svijet i omogućio detaljnije istraživanje fetalne morfologije i ponašanja (40). Razumijevanjem normalnih obrazaca prenatalnog ponašanja postavljaju se temelji za njihovo razlikovanje od patoloških odstupanja koja mogu biti znak prenatalnog neurološkog oštećenja u fetusa (41).

5.1. Podjela obrazaca fetalnog ponašanja prema De Vriesu

De Vries i suradnici (17,42) još su osamdesetih godina pomoću 2D UZV-a opisali fetalne pokrete kvalitativno i kvantitativno, uključujući podatke o brzini i amplitudi njihovog izvođenja te su ih podijelili u 21 skupinu, odnosno na: trzajeve, opće pokrete, štucanje, pokrete disanja, izolirane pokrete ruku i nogu, grčevite pokrete, klonične pokrete, izolirane pokrete ruku, pokrete ruku usmjerene prema licu, retrofleksiju glave, lateralnu rotaciju glave, ritmične pokrete glave s jedne strane na drugu, antefleksiju glave i otvaranje usta, zijevanje, pokrete usta poput mljackanja, sisanje palca, istezanje, okretanje fetusa, izmjenjujući pokreti nogu te pokreti očiju.

5.2. Opći pokreti fetusa

Opći pokreti fetusa najčešći su obrazac fetalnog ponašanja i prvi složeni pokreti koji ukazuju na početak supraspinalne kontrole motoričke aktivnosti. Istraživanja provedena pomoću 4D UZV-a pokazala su da se ovi pokreti pojavljuju između 8. i 9. tjedna gestacije (17,43) te da su najčešći obrazac ponašanja u prvom tromjesečju trudnoće (28).

Promatrani 2D UZV-om, opći pokreti su spori, veliki pokreti koji uključuju cijelo tijelo, a traju od nekoliko sekundi do jedne minute. Intenzitet, snaga i brzina općih pokreta varira, a slijed pokreta glave, vrata, trupa i ekstremiteta je neodređen. Analiziraju se nakon ultrazvučnog snimanja, a opisuju se njihova složenost, različitost i fluentnost, dakle naglasak je na njihovim kvalitativnim karakteristikama. (43)

Nadalje, ukupna procjena općih pokreta, Gestalt percepcija, također je dio njihove analize (18,44). Njihova prediktivna vrijednost pokazala se značajnom za detekciju neurorazvojnih poremećaja poput cerebralne paralize (45).

5.3. Prenatalni neurološki bodovni test: KANET

Prenatalni neurološki bodovni test, KANET (engl. *Kurjak Antenatal Neurodevelopmental Test*) razvijen je s ciljem procjene spontane motoričke aktivnosti fetusa pomoću 4D ultrazvuka. Predložen je za probirni test procjene fetalnog ponašanja nakon što su provedena multicentrična istraživanja i sumirani rezultati drugih istraživača u području perinatalne neurologije (46).

Prechtl je naglasio važnost kvalitativne analize fetalnih pokreta i predložio podjelu općih pokreta na normalne i abnormalne, što je iskorišteno prilikom odabira parametara za KANET test (47). Uz opće pokrete, uključeni su i izrazi lica, odnosno fetalni facijalni pokreti (46) te znakovi oštećenja mozga prema Amiel-Tison : neurološki palac i preklapanje šavova lubanje (48–50), koji se pomoću 4D ultrazvuka mogu rano uočiti još tijekom fetalnog života (51).

KANET test kombinacija je parametara prenatalnih općih pokreta i parametara neurološke procjene prema ATNAT (Amiel-Tison Neurological Assessment at Term) koji su dostupni vizualizaciji 4D ultrazvukom, a koje su stručnjaci ocijenili najznačajnijima za procjenu neurološkog razvoja (46). Parametri koji su prvobitno bili uključeni u KANET bodovanje, nakon standardizacije u Osaki, modificirani su tako da su pokreti otvaranja usta i pokreti lica svrstani zajedno, kao i izolirani pokreti ruku i nogu s pokretima ruku usmjerenima prema glavi. U tablici 5 prikazani su parametri KANET testa prema konsenzusu iz Osake. Svaki pojedinačni parametar boduje se ocjenama od 0 do 2. Završna interpretacija, ovisno o ukupnom broju bodova, dijeli fetalno ponašanje u tri kategorije kako je prikazano u tablici 4, odnosno na neurološki normalno (14-20 bodova), umjereno odstupanje od normale, granično (6-13 bodova) i abnormalno (0-5 bodova). Treba napomenuti da se pri KANET procjeni ultrazvučni pregledi trebaju provesti u trećem tromjesečju trudnoće, između 28. i 38. gestacijskog tjedna u trajanju od 15-20 minuta dok su fetusi budni. U slučaju graničnog rezultata, KANET test se ponavlja svaka 2 tjedna do porođaja (51).

Već u preliminarnom istraživanju pomoću KANET bodovanja prepoznat je poremećaj u fetalnom ponašanju kod fetusa s neurološkim oštećenjem. Bilo je riječ

retrospektivnom istraživanju gdje se test primijenio na dvije grupe ispitanika. Jednu grupu su činile niskorizične trudnoće, a drugu visokorizične. U prvu grupu uključeno je 100 trudnica, a u drugu 120. Prenatalno je pomoću 4D UZV-a praćeno fetalno ponašanje, odnosno opći pokreti fetusa. Nakon rođenja provedena je neurološka procjena novorođenčadi ATNAT-om. Deset fetusa iz visokorizične grupe s postnatalno uočenim neurološkim abnormalnostima imali su prenatalni zbroj bodova 0-5, odnosno abnormalni rezultat. Normalna novorođenčad prema KANET-u je imala više od 14 bodova. (46)

Tablica 4. Interpretacija rezultata KANET-a . (Modificirano prema ref. 51)

Ukupan zbroj bodova	Interpretacija fetalnog ponašanja
0-5	Abnormalno
6-13	Granično
14-20	Normalno

Tablica 5. Parametri KANET bodovanja. (Modificirano prema ref.51.)

Znak	Bodovi			Ukupni bodovi
	0	1	2	
Izolirana antefleksija glavice	Nagla	Mali raspon u opsegu (0-3 puta)	Promjenjiva u opsegu (>3 puta)	
Šavovi lubanje i opseg glave	Preklapanje šavova lubanje, mjere opsega glave ispod granica normale za gestacijsku dob (-2SD)	Normalni šavovi lubanje i mjere opsega glave u granicama normale za gestacijsku dob		
Izolirano treptanje očiju				
Promjene izraza lica (grimase ili plaženje jezika)				
Otvaranje usta (pućenje, zijevanje ili gutanje)	Nije prisutno	Nije skladno (1-5 puta)	Skladno (>5 puta)	
Izolirani pokreti ruku	Mali u opsegu, mahajući	Jednostavni, monotoni	Promjenjivi i složeni	
Izolirani pokreti nogu	Mali u opsegu, mahajući	Jednostavni, monotoni	Promjenjivi i složeni	
Pokret ruku prema licu	Nagli	Mali raspon (0-5 puta)	Promjenjiv raspon s puno izmjena (>6 puta)	
Šaka- pokreti prstiju	Zgrčena šaka Zatvorena šaka, mahanje	Oskudni, jednostavni	Skladni i složeni, promjenjivi	
Opći dojam o pokretima	Nedvojbeno abnormalno	Umjereno odstupanje od normalne, granično (engl. borderline)	Normalno	
Ukupni zbroj bodova				

5.4. Dosadašnji rezultati primjene KANET testa

Tijekom nekoliko godina, KANET test primijenjen je na preko 2000 fetusa gestacijske dobi od 20 do 38 tjedana. S obzirom na statistički dokazanu reproducibilnost ovog testa putem provedenih istraživanja, njegovi rezultati mogu se smatrati pouzdanima (52).

Jedno od multicentričnih istraživanja provedeno je KANET testom u fetusa s visokim rizikom za neurološki poremećaj. Rezultati su pokazali da fetusi s abnormalnim KANET testom imaju smanjene pokreta lica, a zabilježena je i pojava lica poput maske. Postnatalno su kod takve novorođenčadi utvrđene različite deformacije mozga, kao što je aplazija vermisa, artrogripoza, a prijašnje trudnoće njihovih majki imale su lošiji neurološki ishod, odnosno bile su komplicirane neurorazvojnim poremećajima. Opisano je i ponašanje fetusa s akranijom. Njegovi pokreti u 20. tjednu gestacije bili su stereotipni, hipertonični, velike amplitude i brzine. U trećem tromjesečju, u ovog fetusa nije bilo promjena ekspresija lica, imao je lice poput maske, a napredovanjem trudnoće izostali su i drugi pokreti. (53)

Uspoređivanjem fetalnog ponašanja fetusa u niskorizičnim i visokorizičnim trudnoćama, Mišković i sur. (54) utvrdili su da postoji statistički značajna, umjerena korelacija između KANET i ATNAT testa, odnosno postnatalna neurološka procjena novorođenčadi potvrdila je rezultate KANET testa.

Također, dokazan je potencijal KANET testa u razlikovanju normalnog fetalnog ponašanja od ponašanja s umjerenim odstupanjem (granično) i nedvojbeno abnormalnog ponašanja (55). Istraživanjem provedenim s ciljem procjene razlika u ponašanju normalnih fetusa i onih s ventrikulomegalijom, odnosno proširenjem moždanih ventrikula, dokazana je statistički značajna razlika između te dvije skupine. Fetusi s ventrikulomegalijom ostvarili su nedvojbeno abnormalan KANET rezultat ili rezultat koji odgovara ponašanju s umjerenim odstupanjem (56).

Kombiniranom procjenom hemodinamičke i motoričke aktivnosti pokušano je točnije procijeniti neurološki status u fetusa s intrauterinim zastojem u rastu (IUGR, *engl. intrauterine growth restriction*). Praćene su hemodinamičke promjene u moždanim i pupčanim krvnim žilama, dok su motorički parametri ocjenjivani KANET testom. Pokazano je da niski cerebro-umbilikalni omjer (koji bilježi fetalnom hipoksijom uzrokovanu redistribuciju krvotoka prema mozgu) i abnormalni KANET mogu predvidjeti moguć nepoželjni ishod trudnoće. U jednog od fetusa, KANET

metodom nađena je izmijenjena kvaliteta i broj pokreta, smanjen repertoar pokreta i prisutnost abnormalnih općih pokreta. Osim toga, pronađeni su neurološki palac (palac u čvrsto stisnutoj šaci) i lice poput maske (57). Neurološki palac, znak oštećenja gornjeg motoričkog sustava, važan je nalaz u fetusa koji su patili od teške hipoksije (36,48,58). Neurološki palac prikazan je na slici 1b, a normalan položaj ručica fetusa na slici 1a.



Slika 1. 4D ultrazvučni prikaz fetalnih pokreta ruku. (Modificirano prema ref.146, 148.)

a) Normalan nalaz pokreta fetalnih ruku b) Neurološki palac

Istraživanje koje je uključilo 100 fetusa praćenih nekoliko puta: prenatalno KANET testom, postnatalno odmah po porodu i u dojenačko doba, također je ustanovilo da KANET test ima značajnu prediktivnu vrijednost za normalan postnatalni neurološki ishod (59).

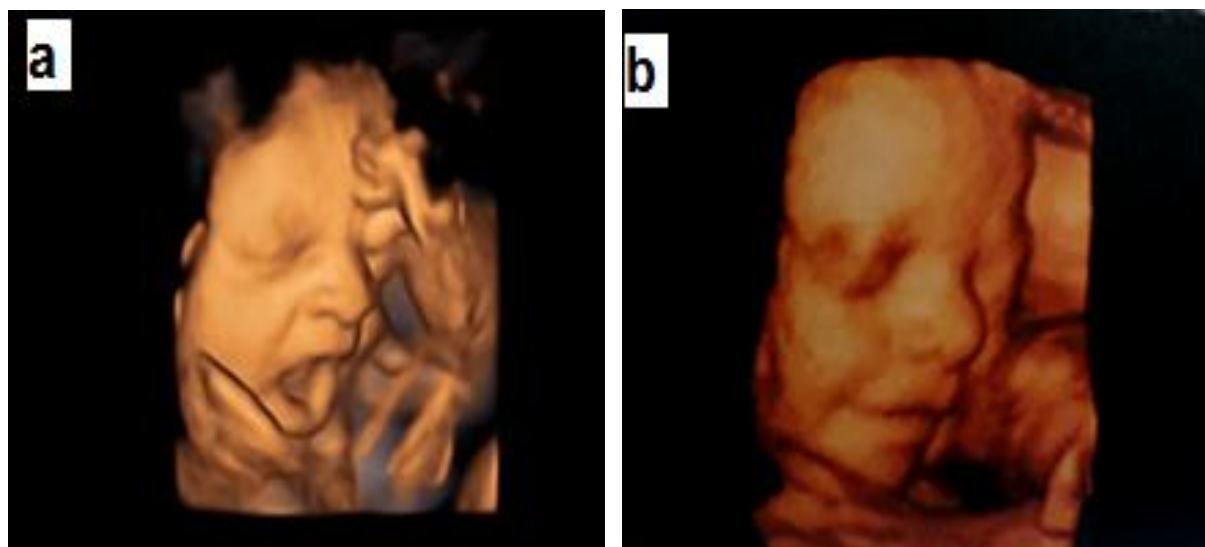
Studija koja je uključila veći broj ispitanika (869 fetusa) uspoređivala je promjene u cirkulaciji fetalnog mozga tijekom određenih patoloških stanja s promjenama fetalnog ponašanja. Provedeno istraživanje uključivalo je 596 fetusa u visokorizičnoj grupi. KANET testom procijenjeno je fetalno ponašanje, a Dopplerom umbilikalne arterije i srednje moždane arterije bilježene su cirkulacijske promjene. Statistički značajne razlike u fetalnom ponašanju utvrđene su između normalnih fetusa i visokorizičnih fetusa iz trudnoća majki s gestacijskim dijabetesom, vrućicom, krvarenjem, polihidramnijem, prijetecim preuranjenim porodom i postojanjem cerebralne paralize kod prethodno rođenog djeteta. Time se zaključilo da KANET test ima potencijalnu primjenu u ranom prepoznavanju neurološkog ishoda (60) .

Opisana istraživanja i njihovi rezultati dokazali su vrijednost KANET testa kojim se prenatalno ponašanje, ovisno o odstupanju od normale, može povezati s različitim lošim ishodima trudnoće, ponajviše lošim neurološkim ishodom.

5.5. Fetalni facijalni pokreti

Veliki napredak u istraživanju fetalnih pokreta lica i detalja na licu omogućen je razvojem ultrasonografije. Primjenom 4D UZV-a za vrijeme drugog i trećeg tromjesečja trudnoće otkriven je širok spektar fetalnih pokreta, izraza lica sličnih emocionalnim izrazima u djece i odraslih kao što su osmjehivanje, mrgođenje, plač i grimase. Ovisno o mjesecu trudnoće mogu se uočiti i drugi facijalni obrasci pokreta poput izoliranog treptanja očiju, koji su najčešći u drugom tromjesečju trudnoće te gutanje i sisanje (32,61). U prilogu su prikazane 4D ultrazvučne slike fetalnih facijalnih pokreta, fetalno zijevanje na slici 2a i osmjehivanje na slici 2b.

Važnost istraživanja strukturnog i funkcionalnog razvoja fetalnog lica je u tome što su brojni genetički poremećaji i poremećaji razvoja SŽS-a udruženi sa dismorfologijom i disfunkcijom struktura lica. Ta povezanost potječe još od embrionalnog razdoblja tijekom kojeg na razvoj lica utječu jednake induktivne sile koje djeluju na rast i preoblikovanje neuralne cijevi (20,62).



Slika 2. 4D ultrazvučne slike fetalnih pokreta. (Modificirano prema ref. 146, 147.)

a) Fetalno zijevanje b) Fetalno osmjehivanje

5.6. Fetalno zijevanje

Već krajem prvog tromjesečja, oko 11. tjedna gestacije, fetalno zijevanje može se snimiti 2D UZV-om. Fetalno zijevanje i ostali pokreti čeljusti javljaju se u vrijeme razvoja produžene moždine i ponsa (21). Međutim, o pokretu zijevanja, njegovom razvoju i značaju, unatoč njegovoj prisutnosti od prenatalnog razdoblja pa do starosti, danas se ne zna mnogo (63). Istraživanja koja su do sada provedena dala su vrlo raznolike rezultate. De Vries i sur. (42) zijevanje su opisali kao „spori pokret otvaranja usta u kojem se otvoreni položaj usta nakratko zadrži, a nakon toga slijedi pokret brzog zatvaranja usta.“ Rani pokreti zijevanja pojavljuju se vrlo rijetko i u početku nemaju ponavljajući obrazac pojavljivanja. U drugoj polovici trudnoće, prema jednom istraživanju, u 27. tjednu gestacije dolazi do promjene dotadašnjeg neponavljajućeg obrasca fetalnog zijevanja u ponavljajući (64).

Istraživanje pomoću 2D UZV-a koje je pratilo fetalne pokrete usta u visokorizičnim trudnoćama je, koristeći definiciju fetalnog zijevanja kao „produženog širokog otvaranja usta praćenog njihovim brzim zatvaranjem“, bilježilo je prosječni broj pokreta zijevanja u zdravih i visokorizičnih fetusa. Usporedbom te dvije skupine zaključili su da je zijevanje učestalije u anemičnih fetusa što se objašnjava pokušajem povećanja venskog priljeva i poboljšanja dopreme kisika (65).

Učestalost fetalnog zijevanja raste prema sredini trudnoće (od 15. do 24. tjedna), a nakon toga doseže plato koji traje oko 2 tjedna. Nakon 26. tjedna učestalost fetalnog zijevanja se smanjuje približavanjem terminu porođaja. Za pretpostaviti je da takva promjena obrasca fetalnog ponašanja odražava povezanost sazrijevanja moždanog debla i kranijalnih struktura (61).

Iako se povezanost neuralnih mreža usta, jezika i respiracijskih pokreta ne razumije u potpunosti, neka istraživanja povezuju fetalno zijevanje i jačanje aktivacijskih sustava te napredovanje razvoja moždanog debla i perifernih neuromuskularnih veza, a nedostatak, koji je često povezan s nedostatkom gutanja, ima potencijal predviđanja disfunkcije moždanog debla nakon rođenja (66).

5.7. Fetalni pokreti poput disanja

Epizodični pokreti nalik disanju u fetalno doba predstavljaju refleksne pokrete moždanog debla. U ljudskih fetusa opaženi su za vrijeme 10. tjedna gestacije uz pomoć 2D UZV-a (17). To su slučajni pokreti čija učestalost raste s povećanjem gestacijske dobi kao odraz sazrijevanja produžene moždine, a postaju sve složeniji i javljaju se u sve pravilnijem slijedu (21,67).

Važnost ovih pokreta je u njihovoj ulozi u razvoju pluća. Istraživanja na životinjama dokazala su povezanost odsutnosti fetalnih pokreta poput disanja s razvojem hipoplazije pluća (68). S druge strane, razvoj pluća i centara za disanje u SŽS-u utječu na promjene obrazaca fetalnih pokreta nalik disanju. Frekvencija fetalnih pokreta poput disanja smanjuje se prema zadnjim tjednima trudnoće kada iznosi oko 41 respiraciju u minuti tijekom 38. i 39. gestacijskog tjedna (69). Fetalni pokreti poput disanja imaju ulogu u procesu plućne organogeneze (70). Jedna od funkcija ovih pokreta je i poticanje razvoja respiracijskih mišića, širenje alveolarnih prostora unosom amnijske tekućine i održavanje volumena pluća (71–73).

Uzimajući u obzir važnost ovog obrasca fetalnog ponašanja, proučavani su utjecaji različitih unutarnjih i vanjskih čimbenika na njih. Prema dosadašnjim istraživanjima prijevremeno prsnuće vodenjaka, određena majčina ponašanja kao konzumiranje alkohola, metadona i pušenje cigareta povezani su sa smanjenjem frekvencije fetalnih pokreta poput disanja. S druge strane, ugljikov dioksid, hiperglikemija, aminofilin, konjugirani estrogene i betametazon utječu na povećanje učestalosti fetalnih pokreta poput disanja (za lit. vidjeti 42).

Connors G i sur. (74), u istraživanju na fetusima od 24.-34. gestacijskog tjedna inducirali su hiperkapniju i hipokapniju u majke, a zatim pratili kakav utjecaj te promjene imaju na fetalne pokrete nalik disanju. Rezultati su pokazali da se frekvencija pokreta poput disanja fetusa mijenja ovisno o koncentraciji ugljikovog dioksida u majčinoj krvi upućujući na aktivnost respiracijskog centra u moždanom deblu fetusa. Također je pokazano da gestacijska dob utječe na fetalni odgovor na promjenu koncentracije ugljikovog dioksida jer je zabilježen slabiji odgovor u skupini fetusa od 24.-26. tjedna gestacije (74).

5.8. Fetalno gutanje

Fetalno se gutanje može uočiti od 11. tjedna gestacije (75). Vrlo je važna njegova uloga u održavanju homeostaze amnijske tekućine, razvoju probavnog sustava i poticanju somatskog rasta fetusa (76–78). Učestalost gutanja fetusa povećava se s gestacijskom dobi, a vrhunac pojavnosti je na kraju drugog tromjesečja trudnoće, nakon čega se smanjuje incidencija ovog obrasca ponašanja (61).

S obzirom na mogućnost povezanosti promjena u refleksu gutanja s fetalnim malformacijama probavnog sustava ili neurološkim poremećajima, znanje o fiziološkom razvoju gutanja može doprinijeti identifikaciji tih poremećaja (79). Atrezija jednjaka anomalija je obilježena diskontinuitetom jednjaka, a nastaje zbog neodvajanja dušnika od jednjaka tijekom embrionalnog razvoja. Postoji nekoliko oblika ovog poremećaja, a u većini slučajeva je uz atreziju prisutna i traheoezofagealna fistula pa postoje mogućnosti komunikacije između dušnika i jednjaka (80). U nekim slučajevima, posebice kada nema traheoezofagealne fistule, zbog nemogućnosti resorpcije amnijske tekućine, povećava se njezin volumen, odnosno nastaje polihidramniji. Osim u slučaju atrezije jednjaka, polihidramniji se može razviti i u anencefaličnih fetusa u slučaju nerazvijenog refleksa gutanja (77). Pokreti fetalnog gutanja usklađuju se s promjenama neurobihevioralnog stanja (budnost/san) i volumenom amnijske tekućine, a hipoksija, hipotenzija i promjene osmolarnosti plazme imaju utjecaj na te pokrete (77).

Osjet okusa također ima ulogu u poticanju ili smanjivanju fetalnog gutanja. Okusni pupoljci razvijaju se u 7. tjednu gestacije (81). Slatki okus potiče, a gorak okus smanjuje fetalno gutanje. Sklonost prema određenim okusima i hrani počinje se stjecati i prije rođenja s obzirom na to da fetus dolazi u doticaj s okusima hrane koju konzumira majka preko amnijske tekućine (82).

Istraživanjima je pokazano da se mehanizmi koji upravljaju žeđi, apetitom i sitosti razvijaju prenatalno te da započinju regulirati gutanje tijekom intrauterinog života (76,77). U osmotski izmijenjenom okolišu mijenja se sekrecija arginin-vazopresina (AVP) i obrazac fetalnog gutanja što je eksperimentalno dokazano pokusima na životinjama (83,84). Razvoj pokreta gutanja i sisanja u fetalno doba omogućuje novorođenčetu uzimanje vode i hrane, odnosno preživljavanje nakon

rođenja. Fetus guta amnijsku tekućinu koja sadrži proteine i čimbenike rasta koji pridonose rastu i razvoju probavnog sustava i somatskom rastu fetusa (85).

Neuropeptid Y (NPY) i leptin glavni su regulacijski čimbenici unosa hrane. Izlučuju ih fetusi stari 16 do 18 tjedana (86,87). Zanimljivo je da su istraživanja pokazala da injiciranje NPY i leptina dovodi do povećanja fetalnog gutanja, odnosno nije uočena očekivana supresija gutanja leptinom (76).

Prema Breier i sur. (88), mehanizmi kojima okolišni čimbenici moduliraju sustav za kontrolu tjelesne mase mogu se razviti prenatalno. Dolazi do promjene ekspresije gena kao prilagodbe promjenama u intrauterinom okolišu. Fetalno programiranje može utjecati na bilo koji hormonski sustav, s naglaskom na ulogu inzulinske i leptinske rezistencije u patogenezi pretilosti i drugih metaboličkih poremećaja.

5.9. Cikličko ponašanje i razvoj cirkadijanih ritmova

Glavnu ulogu u razvoju cikličkog ponašanja ima suprahijazmatska jezgra hipotalamusa (89). Ciklički ritam može se pratiti u kardiovaskularnim funkcijama, fetalnom ponašanju, lučenju hormona i obrascima spavanja i budnosti. Obrasci spavanja i budnosti mogu se prepoznati na EEG-u u 30. tjednu, a razlika između sporovalnog i paradoksnog, aktivnog spavanja uočljiva je između 30. i 38. tjedna. REM (*engl. rapid eye movement*) spavanje vjerojatno uzrokuje intenzivnu aktivnost neuronskih krugova i tako sudjeluje u razvoju SŽS-a. Od sredine trudnoće, razdoblja aktivnosti i mirovanja se izmjenjuju, a krajem trudnoće dolazi do integracije fetalnih pokreta tijela, pokreta poput disanja i pokreta očiju te aktivnosti srca u organizirana, bihevioralna stanja (11).

6. Neurosenzorički razvoj fetusa

Ulaz informacija u živčani sustav omogućuju osjetni receptori koji registriraju osjetne podražaje: zvuk, svjetlost, dodir, bol, hladnoću i toplinu. Osjetne informacije iz somatskih segmenata tijela ulaze u kralježničnu moždinu kroz stražnje korjenove spinalnih živaca. Nadalje, putem dorzalne kolumne-medijalnog lemniska te anterolateralnim putem, osjetni signali putuju prema središnjem živčanom sustavu

preko talamusa do somatosenzoričkog dijela moždane kore koje se dijeli u dva područja neposredno iza središnje brazde. Vid, sluh i kemijska osjetila (miris, okus) su posebni osjetilni sustavi (90).

6.1. Osjet dodira

Osjeti dodira i boli prvi su osjeti koji se razvijaju intrauterino. Započinju se razvijati još krajem embrionalnog razdoblja, u 7. tjednu gestacije. Prvi odgovori fetusa na dodir dobiveni su proučavanjem blizanačkih trudnoća. Uočeno je da monokorionski blizanci odgovaraju pokretom na dodir oko 10. tjedna gestacije, a kod dikorionskih blizanaca dodir izaziva odgovor oko 12. tjedna (91,92). Perioralna regija osjetljiva je na dodir sredinom 7. tjedna gestacije. Dodirom tog područja, fetus refleksno nagnje glavu u suprotnom smjeru. Nešto kasnije javljaju se refleksni pokreti ekstremiteta u odgovoru na dodir. Gornji ekstremiteti se refleksno pomiču nakon taktilne senzacije sredinom 10. tjedna gestacije, a donji ekstremiteti u 14. tjednu gestacije (93). U 14. tjednu gestacije svi dijelovi tijela, izuzev tjemena i leđa, osjetljivi su na dodir (94).

Percepcija osjetnih impulsa moguća je nakon što oni dosegnu u područje somatosenzoričke kore, a to se događa oko 23. tjedna gestacije povezivanjem talamokortikalnih puteva i moždane kore (23). Nakon toga slijedi proces sazrijevanja primarnog somatosenzoričkog korteksa koji se nastavlja i postnatalno (7).

6.2. Osjet boli

Fetalna bol neuralni je proces i osjet, ali zbog njenih neposrednih i trajnih posljedica treba se sagledati u širem kontekstu različitih odgovora fetusa na bolne podražaje. Bol ima važan utjecaj na razvoj SŽS-a zbog mogućnosti dugotrajnih kognitivnih, emocionalnih i bihevioralnih posljedica (95).

Nociceptori su receptori za bol, slobodni živčani završeci koji su prisutni od 7. tjedna gestacije nakon čega fetus refleksno odgovara na bolni podražaj. Do 20. tjedna gestacije nociceptori prekrivaju cijelo tijelo fetusa. Periferni aferentni putevi dopiru do kralježničke moždine i stvaraju sinapse tijekom 10. i 30. gestacijskog tjedna (96). Spinotalamički put razvija se u 20. tjednu gestacije, a njegova mijelinizacija traje do 29. tjedna gestacije (33). Talamokortikalne veze počinju se pojavljivati između 24. i 26. gestacijskog tjedna (34,35). Kako bi fetus osjetio bol, osjetni sustav za prijenos

boli mora biti potpuno razvijen i povezan sa odgovarajućim područjem moždane kore što se događa nakon 26. tjedna gestacije. Funkcionalna povezanost perifernog i centralnog dijela osjetnog sustava za bol postoji od 29. tjedna gestacije, a to se može registrirati somatosenzornim evociranim potencijalima (SSEP) (38) .

Najraniji zabilježeni fetalni odgovor na bol, koji može biti potaknut na različite načine, refleksni je motorički odgovor. Pojavljuje se polovicom 7. tjedna gestacije i njime upravlja kralježnična moždina. Nalikuje refleksu povlačenja, ali je vrlo nespecifičan. U ranom razdoblju razvoja ne postoji percepcija i obrada bolnog osjećaja u višim dijelovima mozga (93).

Reakcija fetusa na bolni podražaj uključuje neuroendokrini odgovor, aktivaciju osi hipotalamus-hipofiza i autonomnog živčanog sustava. Kako fetus reagira na bolni podražaj i kada se njegove reakcije mogu zamijetiti tijekom gestacijskog razvoja, zabilježilo se praćenjem fetalnih odgovora tijekom invazivnih intrauterinih procedura. Tijekom tih procedura, u drugom tromjesečju, između 16. i 18. gestacijskog tjedna došlo je do povećanja cerebralnog protoka krvi u fetusa (97,98). Intrauterina transfuzija je postupak u kojem se iglom ulazi u inerviranu hepatičnu venu. Prilikom tog postupka registrirano je povišenje kortizola, noradrenalina i beta endorfina u plazmi fetusa u 23. tjednu gestacije. S druge strane, kada se igla uvodi u pupčanu vrpцу koja nije inervirana, ne registrira se povišenje tih hormona u plazmi fetusa (99,100). Dugoročno, prenatalna i rana neonatalna izloženost bolnim podražajima može imati brojne nepoželjne posljedice kao što su produžen stresni odgovor, hipoksemija, promjene krvnog tlaka i protoka krvi u mozgu koji čine predispoziciju za intrakranijsko krvarenje (98).

Danas je pitanje fetalne boli posebno značajno zbog sve većeg razvoja intrauterinih terapijskih postupaka i fetalne kirurgije. Nužno je, uzimajući u obzir znanja o fetalnoj boli i posljedicama fetalnog odgovora na stres, tijekom invazivnih postupaka u prenatalnom razdoblju prevenirati fetalnu bol (101). Znanost se bavi i pitanjima svjesnog doživljaja boli fetusa i fetalnog pamćenja bolnih doživljaja. Međutim, smatra se da je lučenje hormona stresa u odgovoru na bolni podražaj, koje može trajno izmijeniti razvojne procese i tako ostaviti posljedice za cijeli život, važniji problem vezan uz fetalnu bol (102).

6.3. Vid

Često se život fetusa u maternici opisuje kao život u tami i tišini, međutim intrauterini okoliš nije u potpunosti lišen svjetlosti i zvukova. Istraživanja su pokazala da su svjetlosne i zvučne stimulacije nužne za razvoj osjeta vida i sluha u fetusa (103). Osim prenatalnih podražaja, važni su i oni postnatalni jer razvoj vida traje do 8. mjeseca nakon rođenja (104).

Oči, kao osjetilni organi vida, razvijaju se iz prednjeg mozga. Krajem 4. tjedna gestacije nastaju očni mjehurići koji se primiču površinskom ektodermu te induciraju nastanak leće. Pigmentni i živčani sloj mrežnice nastaju udubljivanjem očnog mjehurića. Udubljivanjem lećne plakode stvara se lećni mjehurić. Živčana vlakna mrežnice izlaze kroz pukotinu na donjoj strani očnog drška prema vidnom području moždane kore (105).

Istraživanja usmjerena na proučavanje neurofiziološkog razvoja vidnog sustava pojasnila su razvojne procese i njihov vremenski slijed. Vidni put koji povezuje mrežnicu, lateralnu genikulatnu jezgru i vidnu koru počinje se razvijati sredinom gestacije. Projekcije iz talamusa dosežu vidnu koru mozga između 23. i 27. tjedna gestacije, a u tom periodu se započinje i sinaptogeneza. Sazrijevanje vidnog korteksa može se registrirati površinski pozitivnim evociranim potencijalima nakon 36. tjedna gestacije (za lit. vidjeti (43)). Istraživanja su pokazala da se korištenjem amplitude vidnih evociranih odgovora može procijeniti fetalna habituacija na svjetlosni podražaj (106).

Treba naglasiti da su pokreti očiju važni za funkcionalni razvoj oka i diferencijaciju amakrinih stanica mrežnice (107). Osim toga, pokreti očiju su, uz izraze lica, važan indikator zdravog razvoja jer fetalni pokreti očiju mogu predvidjeti funkciju oka postnatalno (108). Od svog prvog pojavljivanja, u periodu od 16 do 18. gestacijskog tjedna kao sporadični pokreti, razvijaju se do složenijih pokreta treptanja koji postaju sve učestaliji u drugom tromjesečju, a zatim se nakon 28. tjedna njihova učestalost smanjuje (30,31).

Nekoliko istraživanja koja su proučavala utjecaj okolišnih čimbenika na razvoj mrežnice zaključila su da stimulirajući intrauterini okoliš potiče sazrijevanje njezinih struktura (109) te da postnatalni okoliš obogaćen osjetilnim podražajima i socijalnim interakcijama ubrzava razvoj vidnog sustava na molekularnoj, fiziološkoj i bihevioralnoj razini (110–112).

6.4. Sluh

Studije pokazuju da fetus u trećem tromjesečju trudnoće reagira na vanjske zvučne stimulacije, štoviše, kako trudnoća napreduje mijenja se i fetalni način reagiranja na njih (113). Takva otkrića otvorila su brojna pitanja o razvoju slušnog sustava. Kako su povezani strukturni i funkcionalni razvoj slušnog sustava i kakva je uloga zvučnih podražaja? Može li fetus zapamtiti zvukove kojima je bio izložen prenatalno? Odgovor na ta pitanja upotpunjava se istraživanjima prijenosa zvuka do fetusa, čimbenika koji utječu na fetalnu percepciju zvuka i fetalnog odgovora na zvučne podražaje (114).

Kohlearna funkcija razvija se u periodu između 22. i 25. tjedna gestacije, a nastavlja se i prvih šest mjeseci postnatalno. Neuralne strukture važne za razvoj sluha su kohlearne jezgre u produženoj moždini i ponsu, slušni kolikuli u mezencefalonu te primarni slušni korteks. Pons i srednji mozak sazrijevaju s određenom latencijom u odnosu na strukture produžene moždine i zato se selektivni odgovor na zvuk i vibraciju javlja kasnije. Fetus tek u kasnim razdobljima gestacije počinje naglašenije odgovarati na jake zvučne podražaje refleksnim okretanjem tijela, glave i lateralnim pokretima očiju (21). Površinski pozitivni evocirani potencijali registriraju se od 36. tjedna gestacije i upućuju na sazrijevanje slušne moždane kore (8), iako slušni sustav ne završava svoj razvoj intrauterino. Zbog tonotopičke organizacije kohlearnih jezgara i sazrijevanja moždanog debla, fetus u zadnjim tjednima trudnoće može razlikovati različite zvukove, a dokazana je i sklonost prema majčinom glasu i ostalim poznatim glasovima. Ponavljajući zvučni podražaj, ili manjak istog, formiraju neuralne mreže i puteve produžene moždine koji nakon toga selektivno odgovaraju na podražaj zbog kojeg su oblikovani. Nestimulirani neuralni putevi na kraju iščeznu. To pokazuje da moždano deblo već tada ima aktivnost koja je povezana s učenjem, jezgre moždanog debla i slušni put pokazuju sinaptičku plastičnost i osjetljivost na vanjske zvučne podražaje (21).

Neki čimbenici koji mogu utjecati na razvoj slušnog sustava su pušenje (115), intrauterini zastoj u rastu (116) i hipertenzija u trudnoći (117). Zanimljivo je zapažanje Marshalla i sur. (118) da novorođenčad majki s poremećajem sluha i govora mogu imati usporen razvoj slušnog sustava.

7. Fetalne kognitivne funkcije

Ljudski mozak ima sposobnost izvršavanja kognitivnih funkcija poput percepcije, pažnje, učenja i pamćenja. Iako su istraživanja fetalnih kognitivnih funkcija tek u počecima, poznato je da je kapacitet fetalnog učenja i pamćenja velik. Buduća istraživanja i razvoj modernih dijagnostičkih metoda poput 3D/4D ultrazvuka i fMRI-a zasigurno će pomoći u boljem razumijevanju kognitivnih funkcija i mogućnosti fetusa, ali i u ranom prepoznavanju abnormalnog razvoja (119).

7.1. Fetalno učenje i pamćenje

Kada i kako se počinju razvijati kognitivne funkcije u fetusa nije jednostavno istražiti, ali interes istraživača za to područje fetalne neurologije je u porastu. Mogućnosti fetalnog učenja i pamćenja su zapanjujuće. Danas, uz 4D UZV koji pruža informacije o fetalnom neuromotoričkom i funkcionalnom razvoju mozga, koriste se i metode habituacije, klasičnog kondicioniranja i ekspozicijskog učenja s ciljem istraživanja fetalnog učenja i pamćenja. Klinički podaci o kognitivnim funkcijama fetusa mogli bi biti važni u suzbijanju fetalne boli i poboljšanju neurološkog ishoda fetusa iz visokorizičnih trudnoća (119).

7.1.1. Habitucija

Habitucija ili navikavanje je način učenja u kojem se odgovor na podražaj smanjuje ili nestaje nakon višestrukog ponavljanja istog podražaja, a zabilježena je u fetusa od 22. tjedna gestacije nadalje (120). Prefrontalni korteks i hipokampus smatraju se ključnim za brzu detekciju i habituaciju na neočekivane podražaje i samim time za orijentirani odgovor (121). Istraživanja o fetalnoj habituaciji navode da je u ranijem periodu gestacije potrebno dulje izlagati fetus vibroakustičnom podražaju kako bi došlo do smanjenja fetalnog odgovora na isti. Na fetalnu habituaciju mogu utjecati negativni čimbenici poput depresije u majke, stres i gestacijski dijabetes što može rezultirati kašnjenjem u moždanom razvoju povezano s poremećenom funkcijom moždane kore (122).

7.1.2. Klasično kondicioniranje

Klasično kondicioniranje ili uvjetovanje je učenje koje uključuje uparivanje kondicioniranog i nekondicioniranog podražaja sve dok kondicionirani podražaj samostalno ne izazove odgovor (43). Jednim od istraživanja zabilježeno da postoji kondicionirani odgovor u fetusa od 32.-39. tjedna gestacije, ali i u anencefaličnih fetusa (123).

7.1.3. Ekspozicijsko učenje

U trećoj metodi, ekspozicijskom učenju, fetus se izlaže podražaju nakon što je prethodno bio više puta izložen tom istom podražaju. Odgovor fetusa na ponavljajući podražaj se zatim uspoređuje s odgovorom na neki nepoznati podražaj ili s odgovorom drugog fetusa koji dotad nije bio izložen podražaju (43). Jedno od istraživanja pratilo je kakav utjecaj ima majčin govor prenatalno na percepciju njenog govora u novorođenčeta. Pokazano je da fetusi u 37. tjednu gestacije mogu razlikovati poznati od nepoznatog podražaja za razliku od fetusa u 30. tjednu gestacije (124). Istraživanje Jardri i sur. (125) pomoću fMRI-a proučavalo je odgovor fetalnog mozga na zvučne podražaje. Dokazali su da fetusi od 34. tjedna pokazuju selektivnu kortikalnu obradu zvuka majčinog glasa u odnosu na nepoznate glasove (125). Usporedbom majčinog glasa nakon rođenja sa zvukom majčinog glasa intrauterino uočeno je da novorođenčad preferira zvuk majčinog glasa koji zvuči kao *in utero* (126). Nadalje, u jednom zanimljivom istraživanju utvrđeno je da fetus, osim mogućnosti učenja i pamćenja poznatih zvučnih podražaja može zadržati naučene informacije i nakon rođenja. Tako je pokazano da u novorođenčadi majki koje su tijekom trudnoće odmarale uz ponavljajuću melodiju omiljene serije, nakon rođenja dolazi do usporavanja frekvencije srca i odsutnosti pokreta tijekom izlaganja novorođenčadi toj istoj melodiji (127). Novija istraživanja utvrdila su da rudimentarna sposobnost pamćenja može biti prisutna od 30. gestacijskog tjedna te da prenatalno upamćeni zvukovi mogu ostati zadržani u pamćenju oko 6 tjedana. Dugotrajno auditivno pamćenje može imati važnu ulogu u razvoju pažnje i percepcije, uključujući i ranu percepciju govora (128).

Ostali oblici prenatalnog učenja kao što su učenje i pamćenje različitih mirisa i okusa također su proučeni. Prenatalno olfaktorno učenje prisutno je u svih

kralježnjaka, a već je ranije navedeno kako fetus ima sposobnost učenja različitih okusa prenatalno (82). Na kraju, predloženo je da prenatalno učenje i pamćenje imaju važnu ulogu u kasnijem prepoznavanju majke, razvoju osjećaja privrženosti, socijalnog prepoznavanja i ponašanja vezanog uz hranjenje (43).

7.2. Emocionalni razvoj fetusa

Limbički sustav upravlja načinom izražavanja i doživljajem emocija. Amigdala, limbička moždana struktura smještena u temporalnom režnju mozga, razvija se još u ranom embrionalnom razdoblju, a u potpunosti sazrijeva tijekom prve godine života. Važna je za regulaciju emocija i kognitivnih funkcija, odnosno ponaša se kao posrednik tijekom procesuiranja emocionalnog pamćenja, pažnje, uzbuđenja, osjećaja straha, ljubavi, zadovoljstva i sreće (za lit.vidjeti 119).

U prethodnim odlomcima navedeno je kako fetus može pokazivati zadovoljstvo ili nezadovoljstvo tijekom izlaganja različitim okusima i mirisima (10). Također su opisane i fetalne facijalne ekspresije poput osmjehivanja i mrgođenja, međutim jesu li to odrazi fetalnih emocija ili se objašnjavaju drugačije? Prema nedavnim istraživanjima, facijalne ekspresije fetusa, zaista predstavljaju vanjsko pokazivanje emocija, iako se smatra da su neki pokreti fetalnog lica endogeno generirani refleksni obrasci ponašanja. Dakle, fetalni pokreti, prema novijim istraživanjima, mogu izražavati emocionalna stanja (za lit.vidjeti 119).

8. Fetalni stres

Fiziološki uvjeti u intrauterinom okolišu imaju izuzetno važnu ulogu u fetalnom rastu i razvoju i zato je važna njihova uravnoteženost koja omogućuje razvoj fetusa u njegovom punom potencijalu te, što je najvažnije, rođenje zdravog novorođenčeta. Fetus treba biti u zaštićenom okolišu, lišenom stresa, s optimalnim uvjetima za rast i razvoj. Iako je primarna uloga stresa zaštitna jer potiče fetus na različite prilagodbe organizma i tako mu omogućuju preživljavanje, fetalni stres može ostaviti i negativne posljedice na strukturu i funkciju organizma, posebno na razvoj živčanog sustava (102). Najznačajniji stresogeni čimbenici su majčina pothranjenost, insuficijencija placente, intrauterini zastoj u rastu, bolni podražaji i težak emocionalni stres majke te stresni životni događaji (102, 130–132).

8.1. Neuroendokrini odgovor fetusa na stres

Stresni odgovor aktivira fetalnu neuroendokrinu os koja je aktivna od sredine gestacije. Aktivira se lučenje hormona stresa: kortikotropin oslobađajućeg hormona (CRH, *engl. corticotropine releasing hormone*), adrenokortikotropnog hormona (ACTH, *engl. adrenocorticotrophic hormone*) i kortizola. Fetalni hipotalamo-pituitarno-adrenalni odgovor na stres neovisan je od majčinog (133). Također, dokazano je da fetus na bolne podražaje reagira lučenjem noradrenalina, kortizola i β -endorfina između 18. i 23. tjedna trudnoće. Fetus se prilagođava na stres ubrzanom maturacijom, a posebno su naglašeni brzi razvoj pluća i mozga. Nažalost, iako je ubrzano sazrijevanje potaknuto lučenjem hormona primarno zaštitna prilagodba, interferiranje s normalnim razvojem SŽS-a i drugim organskih sustavima može ostaviti dugotrajno neželjene posljedice (za lit. vidjeti 43).

Kortizol s jedne strane potiče ubrzano sazrijevanje mozga i pluća, ali isto tako ima i negativne utjecaje na rast organizma u cjelini kao i na razvoj mozga. Utjecajem na sazrijevanje pluća, lučenje kortizola omogućuje preživljavanje novorođenčadi, ali važno je uzeti u obzir i negativne strane ubrzanog rasta pluća te razvoja sekundarnih alveolarnih septi. Nakon pluća, najizraženije posljedice djelovanja povišenih koncentracija kortizola uočene su u razvoju mozga. On može biti strukturno promijenjen, s najizraženijim promjenama u regijama najosjetljivijima na višak glukokortikoida, hipokampusu i parahipokampalnoj regiji. Istraživanja provedena na životinjama zabilježila su promjene u hipokampusu inducirane stresom koje uključuju smanjen broj neurona, kortikosteroidnih receptora, snižene razine serotonina i smanjenu sinaptičku gustoću u određenim hipokampalnim područjima. Takve promjene tijekom razvoja mozga povezuju se s kasnijim poteškoćama u učenju i pamćenju te s fetalnim promjenama u ponašanju koje uključuju izmijenjene odgovore na nove podražaje i prekomjernu uznemirenost, odnosno razdražljivost. Fetalni ACTH također može biti razlog razdražljivog ponašanja i smanjene pažnje. Osim toga, ima utjecaj na koordinaciju pokreta i mišićni tonus koji mogu biti oštećeni uslijed prevelike izloženosti tom hormonu. Fetalni CRH ima ulogu u određivanju vremena završetka trudnoće što znači da fetus aktivno sudjeluje u započinjanju porođaja. Visoke serumske koncentracije navedenih hormona prisutne su u trudnoćama kompliciranim intrauterinim zastojem u rastu, dijabetesom, kao i u blizanačkim trudnoćama (za lit. vidjeti 102).

8.2. Dugotrajne posljedice izloženosti fetalnom stresu

U neurorazvojne posljedice prenatalnog stresa ubraja se velik broj neuropsihijatrijskih poremećaja kao što su poremećaji spavanja, poremećaji ponašanja, ADHD sindrom, shizofrenija, depresija, anksioznost i zlouporaba droge (za lit. vidjeti 103). Majčina izloženost stresu može imati posljedice u razvoju kognitivnih funkcija i temperamenta djeteta, a negativan utjecaj na učenje i pamćenje dokazan je i u 6. godini života (134,135). Unatoč tome što je prenatalno povišeni kortizol povezan s poremećenim kognitivnim razvojem, zapanjujuće su mogućnosti kompenzacije povećanom majčinom njegom i razvijenom emocionalnom povezanosti majke i djeteta (136). Navedene funkcionalne posljedice u neurorazvoju mogu se objasniti nekim strukturnim promjenama uzrokovanim izloženosti hormonima stresa. Istraživanjima na animalnim modelima pokazano je da pod utjecajem tih hormona dolazi do smanjenog rasta mozga, odgođene mijelinizacije aksona, a mogu utjecati na umnožavanje, diferencijaciju i maturaciju neurona te na sinaptičku stabilizaciju (za lit. vidjeti 102).

Stresni događaji tijekom trudnoće povećavaju rizik za neke od kongenitalnih anomalija lica poput rascjepa nepca, rascjepa usne s ili bez rascjepa nepca te srčanih anomalija kao što su d-transpozicija velikih krvnih žila i Fallotova tetralogije (130). Nadalje, djeca izložena prenatalnom stresu podložnija su razvoju nekih malignih bolesti zbog njegovog djelovanja na imunološki i endokrini sustav. Primjerice, veliki stresni događaji za vrijeme trudnoće mogu nositi veći rizik za obolijevanje djece od hepatocelularnog karcinoma i non-Hodgkinovog limfoma (137).

Etiologija mnogih bolesti današnjice poput dijabetesa, hipertenzije te koronarne bolesti srca pronalazi se već u fetalnom razdoblju (138). Prilagodba koju fetus čini uslijed suboptimalnih intrauterinih uvjeta može izmijeniti homeostatske regulacijske mehanizme, metabolizam ili strukturu i funkciju organa. Teorija razvojnog programiranja može dati odgovore na koji način prilagodba fetusa na uvjete u intrauterinom okolišu mijenja strukturu i funkciju organa (139). Fetalni stanični procesi razlikuju se od onih u odrasloj dobi te fetus drugačije reagira na suboptimalne uvjete od novorođenčeta ili odrasle osobe. Nepovoljni intrauterini uvjeti mogu promijeniti ukupni broj stanica ili mogu dovesti do nesrazmjera različitih tipova stanica unutar organa. Može doći do promjene broja hormonskih receptora s

posljedičnim promjenama funkcije hormonskih povratnih sprega i ostalih kontrolnih mehanizama (za lit.vidjeti 140).

Prisutnost štetnih tvari (nikotin, alkohol), visoki krvni tlak u trudnoći te izloženost manjku ili višku hormona, nutrijenata ili vitamina predstavlja rizik za vulnerabilna tkiva, a to su ona tkiva i stanice koji se brzo dijele. Treba istaknuti da je razdoblje najveće vulnerabilnosti različito ovisno o vrsti tkiva. Mnogim istraživanjima utvrđena je povezanost majčine pothranjenosti i intrauterinog zastoja u rastu s kasnijim razvojem hipertenzije, pretilosti, dijabetesom, endokrinim poremećajima te poremećajima raspoloženja. Pothranjenost fetusa tijekom prva dva tromjesečja trudnoće predstavlja rizik za pretilost u odrasloj dobi, a to može biti posljedica promijenjenog razvoja centara za hranjenje što kasnije u životu rezultira poremećenim unosom hrane. Prenatalne promjene u centru za hranjenje mogu biti potaknute pretjeranom izloženosti glukokortikoidima, fetalnom hipoglikemijom, hipoinzulinemijom i niskom koncentracijom leptina. Navedene promjene u koncentraciji cirkulirajućih hormona i nutrijenata mogu biti posljedica majčine pothranjenosti ili insuficijencije posteljice. Uslijed smanjenog unosa hranjivih tvari i manjka kisika dolazi do smanjenog rasta fetalnih organa te promjene protoka krvi i razvoja krvnih žila u mozgu, srcu, plućima, skeletnim mišićima i abdominalnim organima. Povećan rizik za razvoj dijabetesa može biti rezultat poremećenog rasta i razvoja gušterače, odnosno smanjenja broja beta-stanica Langerhansovih otočića. Smanjen unos kalorija i bjelančevina tijekom trudnoće povezani su sa smanjenim brojem nefrona i smanjenom masom bubrega fetusa. Navedene strukturne promjene bubrega uz programiranjem potaknute endokrine odgovore hipotalamo-hipofizne osi i renin-angiotenzinske osi komplementarno doprinose razvoju hipertenzije (za lit.vidjeti 140).

Posteljica ima ključnu ulogu u nekim oblicima razvojnog programiranja. Poremećaj njezine funkcije ometa dostavu kisika i hranjivih tvari fetusu te može ozbiljno narušiti intrauterinu ravnotežu (za lit.vidjeti 139). Novijim istraživanjima dokazano je da inhibicija enzima posteljice, 11 β -hidroksistereoid dehidrogenaze tip 2 (11 β -HSD2) koji aktivne glukokortikoide pretvara u inaktivne spojeve, rezultira pretjeranom izloženosti fetusa glukokortikoidima. Primjena egzogenih glukokortikoida također smanjuje aktivnost ovog enzima. Smanjena zaštita od viška glukokortikoida usporava fetalni rast i aktivira adaptacijske promjene u fetusa (139). U dječjoj dobi posljedice takvog razvojnog programiranja mogu biti hipertenzija, poremećaj

strukture mozga i poremećaji ponašanja te kognitivne poteškoće (141,142). Smanjena aktivnost 11 β -HSD2, procijenjena na temelju određivanja koncentracija kortizola i kortizona u pupčanoj vrpici, povezana je s povišenim krvnim tlakom već u dobi od 3,5 godine (142). Istraživanja o intrauterinom utjecaju na razvoj bolesti odrasle dobi provedena na animalnim modelima pokazuju da programiranje utječe i na buduće generacije. Primjerice, smanjen majčin unos proteina tijekom trudnoće imat će negativan utjecaj na metabolizam glukoze i inzulina u drugoj generaciji potomaka, ovisno o spolu i razdoblju izloženosti nepovoljnim učincima (za lit. vidjeti 143).

Nadalje, neka istraživanja ukazuju na spolne razlike u fetalnom programiranju i osjetljivosti na fetalni stres. Intrauterina izloženost višku glukokortikoida ima izraženije posljedice na muške fetuse (144). Utvrđeno je da posteljica ženskih fetusa pruža bolju zaštitu od viška glukokortikoida (zbog jačeg djelovanja enzima 11 beta-HSD2) u usporedbi s posteljicom muških fetusa (142). Također, prenatalna izloženost stresu nosi veći rizik za neke poremećaje u ponašanju i psihijatrijske poremećaje u dječaka nego u djevojčica. Izdvojeni su neuropsihijatrijski poremećaji shizofrenija, ADHD te depresija (141). Promjene renin-angiotenzinskog sustava, uzrokovane nedostatnom intrauterinom prehranom, također su češće u muških fetusa. Spolne razlike u osjetljivosti na deficit hranjivih tvari posljedica su različitih krivulja rasta te kalorijskih i razvojnih potreba muških i ženskih fetusa (145).

9. Zaključak

Strukturni i funkcionalni razvoj središnjeg živčanog sustava tijekom devet mjeseci trudnoće vrlo je složen proces tijekom kojeg dolazi do postupnog povećanja raznolikosti fetalnih aktivnosti. Dosadašnja istraživanja provedena uz pomoć 4D UZV-a pokazuju da fetalna aktivnost reflektira zrelost živčanog sustava pa je tako repertoar fetalnog ponašanja sve širi približavanjem termina porođaja. Najraniji spontani pokreti javljaju se već u prvom tromjesečju trudnoće, a s vremenom, kao odraz sazrijevanja viših živčanih struktura i uspostavljanja sve većeg broja neuralnih veza, postaju sve složeniji. Određene promjene u fetalnom ponašanju indiciraju na postojanje patoloških promjena mozga ili su posljedica djelovanja negativnih okolišnih čimbenika. Za optimalni rast i razvoj fetalni okoliš mora biti fiziološki povoljan i bez stresnih utjecaja. Stresni podražaji dokazano potiču različite prilagodbe fetusa koje u konačnici mogu imati loše posljedice ne samo za intrauterini razvoj nego i kasnije u djetinjstvu i u odrasloj dobi. Osim balansiranih fizioloških uvjeta, okoliš treba biti i stimulirajući jer su vanjski podražaji važni za normalan razvoj svih organskih sustava. Fetus ima sposobnost razlikovanja pojedinih zvukova te pokazuje sklonost prema majčinom glasu što upućuje na postojanje kognitivnih aktivnosti učenja i pamćenja tijekom intrauterinog života. Razvojem KANET testa prenatalno se procjenjuje fetalno ponašanje primjenom 4D UZV-a, a njegovom interpretacijom predviđa se mogući neurološki ishod. Rezultati dosadašnje primjene ovog testa su obećavajući te se pokazalo da omogućuje prepoznavanje normalnog, graničnog i abnormalnog fetalnog ponašanja u trudnoći. U budućnosti su potrebna daljnja istraživanja kao i dugotrajno praćenje djece evaluirane ovim testom kako bi se potvrdila njegova klinička vrijednost u prenatalnom prepoznavanju djece s neurološkim rizikom. Istraživanja u području neurofiziologije fetalnog razdoblja važna su jer razumijevanjem procesa koji se događaju prenatalno i poznavanjem različitih utjecaja koji ih mogu modulirati omogućuje se prevencija i pravovremena dijagnoza neuroloških poremećaja i bolesti. Pravovremena dijagnoza neurorazvojnih i neuropsihijatrijskih poremećaja znači mogućnost ranijeg početka terapije i rehabilitacije, odnosno adaptacija takve djece na životne izazove.

10. Zahvale

Zahvaljujem se svojoj mentorici, prof.dr.sc. Aidi Salihagić-Kadić, dr.med. na stručnom vodstvu, pomoći i savjetima tijekom izrade ovog rada.

Također, zahvaljujem se Maji Predojević, dr.med. na savjetima i pomoći pri prikupljanju slikovnog materijala.

Na kraju, zahvaljujem se obitelji i prijateljima na podršci tijekom mog cjelokupnog obrazovanja.

11. Literatura

1. Roje D. Fiziologija fetusa. U: Đelmić J, Orešković S i sur, urednici. Fetalna medicina i opstetricija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str.114-116 .
2. Sadler T. Langmanova medicinska embriologija. 10. Zagreb: Školska knjiga; 2009. str. 287-318.
3. Saitsu H, Yamada S, Uwabe C, Ishibashi M, Shiota K. Development of the posterior neural tube in human embryos. *Anat Embryol (Berl)*. 2004; 209 (2): 107–17.
4. Kostović I, Rakic P. Developmental history of the transient subplate zone in the visual and somatosensory cortex of the macaque monkey and human brain. *J Comp Neurol*. 1990; 297 (3): 441–70.
5. Kostović I, Judaš M, Petanjek Z, Šimić G. Ontogenesis of goal-directed behavior: anatomo-functional considerations. *Int J Psychophysiol*. 1995; 19 (2): 85–102.
6. Hanganu IL, Kilb W, Luhmann HJ. Functional synaptic projections onto subplate neurons in neonatal rat somatosensory cortex. *J Neurosci*. 2002; 22 (16): 7165–76.
7. Kostović I. Laminar Organization of the Human Fetal Cerebrum Revealed by Histochemical Markers and Magnetic Resonance Imaging. *Cereb Cortex*. 2002; 12 (5): 536–44.
8. Jessell T. Development of the nervous system. In: Kandel E, Schwartz, Jessel T. ,editors. *Essentials of neural science and behavior*. Norwalk, CT: Appelton and Lange; 1995. p. 89–107.
9. Kostović I. Prenatal development of nucleus basalis complex and related fiber systems in man: A histochemical study. *Neuroscience*. 1986;17(4):1047–77.
10. Lagercrantz H. The emergence of consciousness: Science and ethics. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014; (19): 300–5.
11. Salihagić-Kadić A. Novije spoznaje u neurofiziologiji fetusa i fetalnom ponašanju. U: Salihagić-Kadić A, Mejaški-Bošnjak V, urednice. *Neurofiziologija fetusa i novorođenčeta, fetalno ponašanje*. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2016. str. 19–23.
12. Okado N, Kakimi S, Kojima T. Synaptogenesis in the cervical cord of the

- human embryo: Sequence of synapse formation in a spinal reflex pathway. *J Comp Neurol.* 1979; 184 (3): 491–517.
13. Okado N, Kojima T. Ontogeny of the central nervous system: neurogenesis, fibre connection, synaptogenesis and myelination in the spinal cord. In: Prechtl H, editor. *Continuity of neural function from prenatal to postnatal life.* Oxford: Blackwell science; 1984. p. 31–5.
 14. Landmesser L, Morris DG. The development of functional innervation in the hind limb of the chick embryo. *J Physiol.* 1975; 249 (2): 301–26.
 15. Ianniruberto A, Tajani E. Ultrasonographic study of fetal movements. *Semin Perinatol.* 198; 4: 175–81.
 16. Okado N. Onset of synapse formation in the human spinal cord. *J Comp Neurol.* 1981; 201 (2): 211–9.
 17. de Vries JIP, Visser GHA, Prechtl HFR. The emergence of fetal behaviour. I. Qualitative aspects. *Early Hum Dev.* 1982; 7 (4): 301–22.
 18. Einspieler C, Prechtl HF. Prechtl's assessment of general movements: a diagnostic tool for the functional assessment of the young nervous system. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2005; 11 (1): 61–7.
 19. Stafstrom CE, Johnston D, Wehner JM, Sheppard JR. Spontaneous neural activity in fetal brain reaggregate cultures. *Neuroscience.* 1980; 5 (10): 1681–9.
 20. Pomeroy S, Volpe J. Development of the nervous system. In: Polin R, Fox W, editors. *Fetal and neonatal physiology.* Philadelphia-London-Toronto-Montreal-Sydney-Tokyo: WB Saunders Copmany; 1992. p. 1491–509.
 21. Joseph R. Fetal Brain Behavior and Cognitive Development. *Dev Rev.* 2000; 20 (1): 81–98.
 22. Kostović I, Judaš M. Transient patterns of cortical lamination during prenatal life: Do they have implications for treatment? *Neurosci Biobehav Rev.* 2007; (31): 1157–68.
 23. Molliver ME, Kostović I, Van Der Loos H. The development of synapses in cerebral cortex of the human fetus. *Brain Res.* 1973; 50 (2): 403–7.
 24. McCartney G, Hepper P. Development of lateralized behaviour in the human fetus from 12 to 27 weeks' gestation. *Dev Med Child Neurol.* 1999; 41 (2): 83–6.
 25. Hepper PG, McCartney GR, Shannon EA. Lateralised behaviour in first trimester human foetuses. *Neuropsychologia.* 1998; 36 (6): 531–4.

26. LÜchinger AB, Hadders-Algra M, Van Kan CM, De Vries JIP. Fetal onset of general movements. *Pediatr Res*. 2008; 63 (2): 191–5.
27. Kurjak A, Azumendi G, Veček N, Kupešić S, Solak M, Varga D, et al. Fetal hand movements and facial expression in normal pregnancy studied by four-dimensional sonography. *J Perinat Med*. 2003; 31 (6): 496–508.
28. Andonotopo W, Medic M, Salihagic-Kadic A, Milenkovic D, Maiz N, Scazzocchio E. The assessment of fetal behavior in early pregnancy: Comparison between 2D and 4D sonographic scanning. *J Perinat Med*. 2005; 33 (5): 406–14.
29. Salihagić Kadić A, Predojević M. Fetal neurophysiology according to gestational age. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012; (17): 256–60.
30. Awoust J, Levi S. Neurological maturation of the human fetus. *Ultrasound Med Biol*. 1983; Suppl 2: 583–7.
31. Inoue M, Koyanagi T, Nakahara H, Hara K, Hori E, Nakano H. Functional development of human eye movement in utero assessed quantitatively with real-time ultrasound. *Am J Obs Gynecol*. 1986; 155 (1): 170–4.
32. Kurjak A, Azumendi G, Andonotopo W, Salihagic-Kadic A. Three- and four-dimensional ultrasonography for the structural and functional evaluation of the fetal face. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; (196): 16–28.
33. Anand KJS, Carr DB. The Neuroanatomy, Neurophysiology, and Neurochemistry of Pain, Stress, and Analgesia in Newborns and Children. *Pediatr Clin North Am*. 1989; 36 (4): 795–822.
34. Kostović I, Rakić P. Development of prestriate visual projections in the monkey and human fetal cerebrum revealed by transient cholinesterase staining. *J Neurosci*. 1984; 4 (1): 25 LP-42.
35. Kostović I, Goldman-Rakic P. Transient cholinesterase staining in the mediodorsal nucleus of the thalamus and its connections in the developing human and monkey brain. *J Comp Neurol*. 1983; 219 :431–47.
36. Amiel-Tison C, Gosselin J. From neonatal to fetal neurology: some clues for interpreting fetal findings. In: Pooh R, Kurjak A, editors. *Fetal neurology*. New Delhi: Jaypee Brothers; 2009. p.373-99.
37. Serón-Ferré M, Ducsay CA, Valenzuela GJ. Circadian rhythms during pregnancy. *Endocr Rev*. 1993; 14(5): 594–609.
38. Klimach VJ, Cooke RWI. maturation of the neonatal somatosensory evoked

- response preterm infants. *Dev Med Child Neurol*. 1988; 30 (2): 208–14.
39. Groome LJ, Swiber MJ, Atterbury JL, Bentz LS, Holland SB. Similarities and Differences in Behavioral State Organization during Sleep Periods in the Perinatal Infant before and after Birth. *Child Dev*. 1997; 68 (1): 1–11.
 40. Kurjak A, Veccek N, Hafner T, Bozek T, Funduk-Kurjak B, Ujevic B. Prenatal diagnosis: What does four-dimensional ultrasound add? *J Perinat Med*. 2002; 30 (1): 57–62.
 41. Tomasović S, Predojević M. Neurorazvojni poremećaji i mogućnost njihovog prenatalnog probira. *Acta Medica Croat*. 2015; 69 (5): 415–20.
 42. de Vries JIP, Visser GHA, Prechtl HFR. The emergence of fetal behaviour. II. Quantitative aspects. *Early Hum Dev*. 1985; 12 (2): 99–120.
 43. Salihagić-Kadić A, Predojević M, Kurjak A. Advances in fetal neurophysiology. In: Pooh RK, Kurjak A, editors. *Fetal neurology*. New Delhi: Jaypee Brothers; 2009. p. 160–204.
 44. Prechtl HFR. Qualitative changes of spontaneous movements in fetus and preterm infant are a marker of neurological dysfunction. *Early Hum Dev*. 1990; 23 (3): 151–8.
 45. Einspieler C, Prechtl HFR, Ferrari F, Cioni G, Bos AF. The qualitative assessment of general movements in preterm, term and young infants - Review of the methodology. *Early Hum Dev*. 1997; (50): 47–60.
 46. Kurjak A, Miskovic B, Stanojević M, Amiel-Tison C, Ahmed B, Azumendi G, et al. New scoring system for fetal neurobehavior assessed by three- and four-dimensional sonography. *J Perinat Med*. 2008; 36 (1): 73–81.
 47. Prechtl HFR. Fetal motility in the first half of pregnancy. In: Prechtl HFR, editor. *Continuity of Neural Functions from Prenatal to Postnatal life (Clinics in developmental medicine)*. London: Spastics International Medical Publications; 1984. p.46-48.
 48. Amiel-Tison C, Gosselin J, Kurjak A. Neurosonography in the second half of fetal life: A neonatologist's point of view. *J Perinat Med*. 2006; (34) 437–46.
 49. Gosselin J, Gahagan S, Amiel-Tison C. The Amiel-Tison Neurological Assessment at Term: Conceptual and methodological continuity in the course of follow-up. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2005; (11) 34–51.
 50. Simard MN, Lambert J, Lachance C, Audibert F, Gosselin J. Interexaminer Reliability of Amiel-Tison Neurological Assessments. *Pediatr Neurol*. 2009; 41

- 5): 347–52.
51. Stanojević M, Talic A, Miskovic B, Vasilj O, Shaddad AN, Ahmed B, et al. An attempt to standardize Kurjak's antenatal neurodevelopmental test: Osaka consensus statement. *Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2011; 5 (4): 317–29.
 52. Salihagić-Kadić A, Stanojević M, Predojević M, Poljak B, Grubišić-Čabo B, Kurjak A. Assessment of the fetal neuromotor development with the New KANET test. In: Reissland N, Kisilevsky BS, (eds.) *Fetal Development: Research on Brain and Behavior, Environmental Influences, and Emerging Technologies*. Heidelberg, New York, Dordrecht, London: Springer International Publishing Switzerland; 2016; p. 177–88.
 53. Kurjak A, Abo-Yaqoub S, Stanojević M, Yigiter AB, Vasilj O, Lebit D, et al. The potential of 4D sonography in the assessment of fetal neurobehavior - Multicentric study in high-risk pregnancies. *J Perinat Med*. 2010; 38 (1): 77–82.
 54. Miskovic B, Vasilj O, Stanojević M, Ivankovi D, Kerner M, Tikvica A. The comparison of fetal behavior in high risk and normal pregnancies assessed by four dimensional ultrasound. *J Matern Neonatal Med*. 2010; 23 (12): 1461–7.
 55. Talic A, Kurjak A, Ahmed B, Stanojević M, Predojević M, Kadic AS, et al. The potential of 4D sonography in the assessment of fetal behavior in high-risk pregnancies. *J Matern Neonatal Med*. 2011; 24 (7): 948–54.
 56. Talic A, Kurjak A, Stanojević M, Honemeyer U, Badreldeen A, Drenzo GC. The assessment of fetal brain function in fetuses with ventrikulomegaly: The role of the KANET test. *J Matern Neonatal Med*. 2012; 25 (8): 1267–72.
 57. Predojević M, Talić A, Stanojević M, Kurjak A, Salihagić Kadić A. Assessment of motoric and hemodynamic parameters in growth restricted fetuses – case study. *J Matern Neonatal Med*. 2014; 27 (3): 247–51.
 58. Amiel-Tison C. Update of the Amiel-Tison neurologic assessment for the term neonate or at 40 weeks corrected age. *Pediatr Neurol*. 2002; 27 (3): 196–212.
 59. Honemeyer U, Kurjak A. The use of KANET test to assess fetal CNS function. First 100 cases. 10th World Congress of Perinatal Medicine 8-11 November 2011. Uruguay. Poster presentation P209.
 60. Kurjak A, Talic A, Honemeyer U, Stanojević M, Zalud I. Comparison between antenatal neurodevelopmental test and fetal Doppler in the assessment of fetal well being. *J Perinat Med*. 2013; 41 (1): 107–14.

61. Kurjak A, Andonotopo W, Hafner T, Kadic AS, Stanojević M, Azumendi G, et al. Normal standards for fetal neurobehavioral developments - Longitudinal quantification by four-dimensional sonography. *J Perinat Med.* 2006; 34 (1): 56–65.
62. Merz E, Welter C. 2D and 3D ultrasound in the evaluation of normal and abnormal fetal anatomy in the second and third trimesters in a level III center. *Ultraschall in der Medizin.* 2005; 26 (1): 9–16.
63. Millen A, Anderson JR. Neither infants nor toddlers catch yawns from their mothers. *Biol Lett.* 2011; 7 (3): 440–2.
64. Sepulveda W, Mangiamarchi M. Fetal yawning. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995; 5: 57–9.
65. Petrikovsky B, Kaplan G, Holsten N. Fetal yawning activity in normal and high-risk fetuses: A preliminary observation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999; 13 (2): 127–30.
66. Walusinski O. Fetal yawning. In: Walusinski O, editor. *The Mystery of Yawning in Physiology and Disease.* Front Neurol Neurosci. Basel, Karger. 2010; (28): 32–41.
67. Cosmi E V., Anceschi MM, Cosmi E, Piazzze JJ, La Torre R. Ultrasonographic patterns of fetal breathing movements in normal pregnancy. *Int J Gynecol Obstet.* 2003; 80 (3): 285–90.
68. Wigglesworth JS, Desai R. Effects on lung growth of cervical cord section in the rabbit fetus. *Early Hum Dev.* 1979; 3 (1): 51–65.
69. Patrick J, Campbell K, Carmichael L, Natale R, Richardson B. A definition of human fetal apnea and the distribution of fetal apneic intervals during the last ten weeks of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1980; 136 (4): 471–7.
70. Inanlou MR, Baguma-Nibasheka M, Kablar B. The role of fetal breathing-like movements in lung organogenesis. *Histol Histopathol.* 2005; (20): 1261–6.
71. Dawes GS. Breathing before Birth in Animals and Man. *N Engl J Med.* 1974; 290 (10): 557–9.
72. Olver RE, Strang LB. Ion fluxes across the pulmonary epithelium and the secretion of lung liquid in the foetal lamb. *J Physiol.* 1974; 241 (2): 327–57.
73. Jain L. Alveolar fluid clearance in developing lungs and its role in neonatal transition. *Clin Perinatol.* 1999; 26 (3) :585–99.
74. Connors G, Hunse C, Carmichael L, Natale R, Richardson B. Control of fetal

- breathing in the human fetus between 24 and 34 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 160 (4): 932–8.
75. Diamant N. Development of esophageal function. *Am Rev Respir Dis.* 1985; 131: 29–32.
 76. El-Haddad MA, Desai M, Gayle D, Ross MG. In utero development of fetal thirst and appetite: Potential for programming. *J Soc Gynecol Investig.* 2004; (11): 123–30.
 77. Ross MG, Nijland MJ. Development of ingestive behavior. *Am J Physiol.* 1998; 274 (4 Pt 2): R879–93.
 78. Beall MH, van den Wijngaard JPHM, van Gemert MJC, Ross MG. Amniotic Fluid Water Dynamics. *Placenta.* 2007; 28 (8–9): 816–23.
 79. Grassi R, Farina R, Floriani I, Amodio F, Romano S. Assessment of fetal swallowing with gray-scale and color Doppler sonography. *Am J Roentgenol.* 2005; 185 (5): 1322–7.
 80. Sadler T. *Langmanova medicinska embriologija.* 10. Zagreb: Školska knjiga; 2009. str. 208-9.
 81. Bradley R, Mistretta C. The developing sense of taste. In: Denton V, Coghlan J, editors. *Olfaction and taste.* New York; 1975. p. 91–8.
 82. Mennella JA, Jagnow CP, Beauchamp GK. Prenatal and Postnatal Flavor Learning by Human Infants. *Pediatrics.* 2001; 107 (6): e88–e88.
 83. Ross MG, Kullama LK, Ogundipe A, Chan K, Ervin MG. Ovine fetal swallowing response to intracerebroventricular hypertonic saline. *J Appl Physiol.* 1995; 78 (6): 2267–71.
 84. Ross MG, Kullama LK, Ogundipe A, Chan K, Ervin MG. Central angiotensin II stimulation of ovine fetal swallowing. *J Appl Physiol.* 1994; 76 (3): 1340–5.
 85. Ross MG, El-Haddad M, DeSai M, Gayle D, Beall MH. Unopposed orexic pathways in the developing fetus. *Physiol Behav.* 2003: 79–88.
 86. Kawamura K, Takebayashi S. The development of noradrenaline-, acetylcholinesterase-, neuropeptide Y- and vasoactive intestinal polypeptide-containing nerves in human cerebral arteries. *Neurosci Lett.* 1994; 175 (1–2): 1–4.
 87. Cetin I, Morpurgo PS, Radaelli T, Taricco E, Cortelazzi D, Bellotti M, et al. Fetal plasma leptin concentrations: Relationship with different intrauterine growth patterns from 19 weeks to term. *Pediatr Res.* 2000; 48 (5): 646–51.

88. Breier BH, Vickers MH, Ikenasio BA, Chan KY, Wong WPS. Fetal programming of appetite and obesity. *Mol Cell Endocrinol*. 2001; 185 (1–2): 73–9.
89. Seron-Ferre M, Valenzuela GJ, Torres-Farfan C. Circadian clocks during embryonic and fetal development. *Birth Defects Res C - Embryo Today: Reviews*. 2007; (81): 204–14.
90. Hall J, Guyton A. Guyton i Hall. *Medicinska fiziologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. str. 559.-593.
91. Arabin B, Bos R, Rijlaarsdam R, Mohnhaupt A, Eyck J. The onset of inter-human contacts: longitudinal ultrasound observations in early twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996; 8 (3): 166–73.
92. Piontelli A, Bocconi L, Kustermann A, Tassis B, Zoppini C, Nicolini U. Patterns of evoked behaviour in twin pregnancies during the first 22 weeks of gestation. *Early Hum Dev*. 1997; 50 (1): 39–45.
93. Vanhatalo S, Van Nieuwenhuizen O. Fetal pain? *Brain and Development*. 2000; (22): 145–50.
94. Hepper P. Prenatal development. In: Slate A, Lewis M, editors. *Introduction to infant development*. New York; 2007. p. 39–101.
95. Gupta A, Giordano J. On the Nature, Assessment, and Treatment of Fetal Pain: Neurobiological Bases, Pragmatic Issues, and Ethical Concerns. *Pain Physician*. 2007; 10 (4): 525–32.
96. Fitzgerald M. Development of pain mechanisms. *Br Med Bull*. 1991; 47 (3): 667–75.
97. Teixeira JMA, Glover V, Fisk NM. Acute cerebral redistribution in response to invasive procedures in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol*. 1999: 1018–25.
98. Smith RP, Gitau R, Glover V, Fisk NM. Pain and stress in the human fetus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000; 92 (1): 161–5.
99. Giannakouloupoulos X, Glover V, Sepulveda W, Kourtis P, Fisk NM. Fetal plasma cortisol and β -endorphin response to intrauterine needling. *Lancet*. 1994; 344 (8915): 77–81.
100. Giannakouloupoulos X, Teixeira J, Fisk N, Glover V. Human fetal and maternal noradrenaline responses to invasive procedures. *Pediatr Res*. 1999; 45 (4 Pt 1): 494–9.
101. White MC, Wolf AR. Pain and stress in the human fetus. *Best Pr Res Clin Anaesthesiol*. 2004; 18 (2): 205–20.

102. Kadić AS. Fetal neurology: The role of fetal stress. Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol. 2015; (9): 30–9.
103. Magoon EH, Robb RM. Development of myelin in human optic nerve and tract. A light and electron microscopic study. Arch Ophtalmol. 1981;99:655–9.
104. Huttenlocher P, de Courten C. The development of synapses in striate cortex of man. Hum Neurobiol. 1987; 6 (1): 1–9.
105. Sadler T. Langmanova medicinska embriologija. Zagreb: Školska knjiga; 2009. str. 327-336.
106. Sheridan CJ, Preissl H, Siegel ER, Murphy P, Ware M, Lowery CL, et al. Neonatal and fetal response decrement of evoked responses: A MEG study. Clin Neurophysiol. 2008; 119 (4): 796–804.
107. Kablar B. Determination of retinal cell fates is affected in the absence of extraocular striated muscles. Dev Dyn. 2003; 226 (3): 478–90.
108. Baguma-Nibasheka M, Reddy T, Abbas-Butt A, Kablar B. Fetal ocular movements and retinal cell differentiation: Analysis employing DNA microarrays. Histol Histopathol. 2006; (21): 1331–7.
109. Sale A, Cenni MC, Clussi F, Putignano E, Chierzi S, Maffei L. Maternal enrichment during pregnancy accelerates retinal development of the fetus. PLoS One. 2007; 2(11).
110. Cancedda L, Putignano E, Sale A, Viegi A, Berardi N, Maffei L. Acceleration of visual system development by environmental enrichment. J Neurosci. 2004; 24 (20): 4840–8.
111. Sale A, Putignano E, Cancedda L, Landi S, Cirulli F, Berardi N, et al. Enriched environment and acceleration of visual system development. Neuropharmacology. 2004; 47 (5): 649–60.
112. Landi S, Sale A, Berardi N, Viegi A, Maffei L, Cenni MC. Retinal functional development is sensitive to environmental enrichment: a role for BDNF. FASEB J. 2006; 21 (1): 130–9.
113. Hepper PG, Shahidullah B. The development of fetal hearing. Fetal Matern Med Rev. 1994; 6(3): 167–79.
114. Lecanuet JP, Schaal B. Fetal sensory competencies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1996; 68 (1–2): 1–23.
115. Cowperthwaite B, Hains SMJ, Kisilevsky BS. Fetal behavior in smoking compared to non-smoking pregnant women. Infant Behav Dev. 2007; 30 (3):

- 422–30.
116. Kisilevsky BS, Davies GAL. Auditory processing deficits in growth restricted fetuses affect later language development. *Med Hypotheses*. 2007; 68 (3): 620–8.
 117. Lee CT, Brown CA, Hains SMJ, Kisilevsky BS. Fetal development: Voice processing in normotensive and hypertensive pregnancies. *Biol Res Nurs*. 2007; 8 (4): 272–82.
 118. Marshall J. Infant Neurosensory Development: Considerations for Infant Child Care. *Early Child Educ J*. 2011; (39): 175–81.
 119. Salihagić-Kadić A, Kurjak A. Cognitive functions of the fetus. *Ultraschall in der Medizin*. 2017; 38: 181–9.
 120. Leader LR, Baillie P, Martin B, Vermeulen E. The assessment and significance of habituation to a repeated stimulus by the human fetus. *Early Hum Dev*. 1982; 7 (3): 211–9.
 121. Yamaguchi S. Rapid Prefrontal-Hippocampal Habituation to Novel Events. *J Neurosci*. 2004; 24 (23): 5356–63.
 122. Morokuma S, Fukushima K, Kawai N, Tomonaga M, Satoh S, Nakano H. Fetal habituation correlates with functional brain development. *Behav Brain Res*. 2004; 153 (2): 459–63.
 123. Hepper P. Memory in utero? *Dev Med Child Dev*. 1997; 39: 343–6.
 124. DeCasper AJ, Spence MJ. Prenatal maternal speech influences newborns' perception of speech sounds. *Infant Behav Dev*. 1986; 9 (2): 133–50.
 125. Jardri R, Houfflin-Debargue V, Delion P, Pruvo JP, Thomas P, Pins D. Assessing fetal response to maternal speech using a noninvasive functional brain imaging technique. *Int J Dev Neurosci*. 2012; 30 (2): 159–61.
 126. Hepper PG, Scott D, Shahidullah S. Newborn and fetal response to maternal voice. *J Reprod Infant Psychol*. 1993; 11 (3): 147–53.
 127. Hepper P. Fetal “soap” addiction. *The Lancet*. 1988. (331): 1347–8.
 128. Granier-Deferre C, Bassereau S, Ribeiro A, Jacquet AY, DeCasper AJ. A melodic contour repeatedly experienced by human near-term fetuses elicits a profound cardiac reaction one month after birth. *PLoS One*. 2011; 6(2): e17304. doi: 10.1371/journal.pone.0017304
 129. Salihagić Kadić A, Medić M, Kurjak A. Recent Advances in neurophysiology. In: Kurjak A, Azumendi G, editors. *The fetus in three dimension*. London: Informa

- Healthcare; 2007. p. 411–33.
130. Carmichael SL, Shaw GM, Yang W, Abrams B, Lammer EJ. Maternal stressful life events and risks of birth defects. *Epidemiology*. 2007; 18 (3): 356–61.
 131. Monk C, Fifer WP, Myers MM, Sloan RP, Trien L, Hurtado A. Maternal stress responses and anxiety during pregnancy: effects on fetal heart rate. *Dev Psychobiol*. 2000; 36 (1): 67–77.
 132. DiPietro JA, Hilton SC, Hawkins M, Costigan KA, Pressman EK. Maternal stress and affect influence fetal neurobehavioral development. *Dev Psychol*. 2002; 38 (5): 659–68.
 133. Gitau R, Fisk NM, Teixeira JMA, Cameron A, Glover V. Fetal hypothalamic-pituitary-adrenal stress responses to invasive procedures are independent of maternal responses. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86 (1): 104–9.
 134. Buitelaar JK, Huizink AC, Mulder EJ, Robles De Medina PG, Visser GHA, Finch, et al. Prenatal stress and cognitive development and temperament in infants. *Neurobiol Aging*. 2003 May-June; 24 Suppl 1:S53-60; discussion S67-8.
 135. Davis EP, Glynn LM, Schetter CD, Hobel C, Chiczo-Demet A, Sandman CA. Prenatal exposure to maternal depression and cortisol influences infant temperament. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007; 46 (6): 737–46.
 136. Bergman K, Sarkar P, Glover V, O'Connor TG. Maternal Prenatal Cortisol and Infant Cognitive Development: Moderation by Infant-Mother Attachment. *Biol Psychiatry*. 2010; 67 (11): 1026–32.
 137. Li J, Vestergaard M, Obel C, Cnattingus S, Gissler M, Ahrensberg J, et al. Antenatal maternal bereavement and childhood cancer in the offspring: A population-based cohort study in 6 million children. *Br J Cancer*. 2012; 107 (3): 544–8.
 138. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *Bmj*. 1995; 311 (6998): 171–4.
 139. Cottrell EC, Seckl JR. Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of the adult disease. *Front Behav Neurosci*. 2009; 3 (19): 1–9.
 140. Salihagić-Kadić A. Adaptacija fetusa na stres. U: Salihagić-Kadić A, Mejaški-Bošnjak V, urednice. *Neurofiziologija fetusa i novorođenčeta, fetalno ponašanje*. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2016. str. 25–8.
 141. Reynolds RM. Glucocorticoid excess and the developmental origins of disease:

- Two decades of testing the hypothesis - 2012 Curt Richter Award Winner.
Psychoneuroendocrinol. 2013; (38): 1–11.
142. Cottrell EC, Seckl JR, Holmes MC, Wyrwoll CS. Foetal and placental 11beta-HSD2: A hub for developmental programming. *Acta Physiol.* 2014; (210): 288–95.
 143. Nijland MJ, Ford SP, Nathanielsz PW. Prenatal origins of adult disease. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2008; (20): 132–8.
 144. Aiken CE, Ozanne SE. Sex differences in developmental programming models. *Rep.* 2013; 145 (1): R1-13. doi: 10.1530/REP-11-0489.
 145. Torche F, Kleinhaus K. Prenatal stress, gestational age and secondary sex ratio: the sex-specific effects of exposure to a natural disaster in early pregnancy. *Hum Reprod.* 2012; 27 (2): 558–67.
 146. Habek D. Ultrazvučni obrasci fetalnog ponašanja u prvom i drugom tromjesečju trudnoće. Salihagić-Kadić A, Mejaški- Bošnjak V, urednice. *Neurofiziologija fetusa i novorođenčeta, fetalno ponašanje.* Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2016. str. 29–37.
 147. Moroder, W. Fetal yawning 4D ultrasound. [slika s interneta]. 2012 Apr 23 [pristupljeno 19.5.2018.] Dostupno na:
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Fetal_yawning_4D_ultrasound_ecografia_4D_Dr._Wolfgang_Moroder.theora.ogv
 148. Salihagić-Kadić A, Glavač F, Vasilj O. Advances in understanding of neurophysiological function of the fetus. *Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 12 (1): 1-9.

12. Životopis

Rođena sam 12. prosinca 1993. godine u Zagrebu gdje sam završila osnovnoškolsko i srednjoškolsko obrazovanje. 2012. godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu gdje trenutno završavam 6. godinu studija.