



СПЕЦИФИЧНОСТ ОШТЕЋЕЊА СЛУХА

ТЕМАТСКИ ЗБОРНИК РАДОВА

НОВЕ ТЕНДЕНЦИЈЕ

**СПЕЦИФИЧНОСТ ОШТЕЋЕЊА СЛУХА –
НОВЕ ТЕНДЕНЦИЈЕ
ТЕМАТСКИ ЗБОРНИК РАДОВА**

Приредиле:

Мина Николић, Миа Шешум, Ивана Веселиновић

Београд, 2020.

ЕДИЦИЈА: МОНОГРАФИЈЕ И РАДОВИ

СПЕЦИФИЧНОСТ ОШТЕЋЕЊА СЛУХА – НОВЕ ТЕНДЕНЦИЈЕ
ТЕМАТСКИ ЗБОРНИК РАДОВА

Издавач

Универзитет у Београду
Факултет за специјалну едукацију и рехабилитацију
Издавачки центар Факултета (ИЦФ)

За издавача

Проф. др Снежана Николић

Главни и одговорни уредник

Проф. др Бранка Јаблан

Уредници

Мина Николић
Миша Шешум
Ивана Веселиновић

Рецензенти

др Јасмина Ковачевић, редовни професор
Универзитета у Београду – Факултета за специјалну едукацију и рехабилитацију
др Сања Ђоковић, редовни професор
Универзитета у Београду – Факултета за специјалну едукацију и рехабилитацију

Компјутерска обрада текста

Биљана Красић

Зборник радова ће бити публикован у електронском облику – CD

Штампар

Универзитет у Београду
Факултет за специјалну едукацију и рехабилитацију
Издавачки центар Факултета (ИЦФ)

Тираж

200

ISBN 978-86-6203-141-9

Наставно-научно веће Универзитета у Београду – Факултета за специјалну едукацију и рехабилитацију донело је одлуку бр. 3/9 од 8. 3. 2008. године о покретању едиције Монографије и радови.

Наставно-научно веће Универзитета у Београду – Факултета за специјалну едукацију и рехабилитацију, на седници одржаној 14. 7. 2020. године, одлуком бр. 3/96 од 20. 7. 2020. године усвојило је рецензије рукописа тематског зборника радова „Специфичност оштећења слуха – нове тенденције”, групе аутора.

Радови у овом зборнику су проистекли из следећих научних пројеката: „Утицај кохлеарне имплантације на едукацију глувих и наглувих особа” (бр. 179055) и „Креирање протокола за процену едукативних потенцијала деце са сметњама у развоју као критеријума за израду индивидуалних образовних програма” (бр. 179025), који су финансирани од стране Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије.

СТРЕС КАО ПРЕНАТАЛНИ РИЗИКО ФАКТОР КОД ДЕЦЕ СА НЕУРОРАЗВОЈНИМ ПОРЕМЕЋАЈИМА

Љиљана ЈЕЛИЧИЋ*

Истраживачко-развојни институт „Центар за унапређење животних активности”, Београд

Институт за експерименталну фонетику и патологију говора „Ђорђе Костић”, Београд

Током ембрионалног и феталног периода дешавају се најважнији неуроразвојни процеси као што су: пролиферација, диференцијација, синаптогенеза, мијелинизација и миграција неурона. Психофизичко стање труднице се може сматрати могућим опредељујућим чиниоцем за даљи типични или атипични развој детета. Важан чиниоц са потенцијално негативним последицама по развој плода током трудноће јесте емоционално стање мајке. Пренатална изложеност плода стресу мајке повећава ризик за ране развојне поремећаје, али и поремећаје у одраслом добу. Поред приказа неурофизиолошког механизма деловања стреса, у раду се разматра могући утицај пренаталног стреса на појаву неуроразвојних поремећаја. Посебно се разматра пренатални стрес као ризико фактор код деце са поремећајем из спектра аутизма и деце са АДХД синдромом. На основу предочених показатеља, намеће се закључак о неопходности спровођења мера превенције када су у питању фактори деловања из спољашне средине попут стреса мајке, а који могу бити опредељујући чиниоци за даљи развој потомства.

***Кључне речи:** пренатални стрес, неуроразвојни поремећаји, поремећај из спектра аутизма, АДХД*

УВОД

Основне карактеристике развоја мозданог супстрата током пренаталног и раног постнаталног развоја, пролиферација, транспозиција и диференцијација ћелијско ткивних карактеристика, фундирана још крајем прошлог века, представљале су само почетак доживљаја енормних динамизама диференцирања не само макроскопских појава подобних за нове методе истраживања попут 3D/4D ултрасонографије, феталне магнетоенцефалографије (fMEG) и функционалне магнетне резонанције (fMRI), него и појава које се огледају у процесирању различитих модалитета информација од феталног периода па надаље.

* lilijen@ymail.com

Стога се може закључити да је савремени напредак у технолошком развоју, посебно на пољу ултразвучне дијагностике, обезбедио бољи увид у пренатални период развоја људске јединке. Макроскопске манифестације сазревања можданог кортекса (формирање гируса и сулкуса, њихово обликовање и повезивање у системе функционалних целина) посматране помоћу различитих неуроимицинг техника дају значајан увид у процени матурације централног нервнег система, као и могућност детектовања абнормалних промена. Напредак у дијагностици и терапији током феталног живота доводи до формирања нове слике о фетусу, уз тенденцију развоја метода за пренаталне интервенције, којима се могу спречити или отклонити нека обољења и поремећаји у развоју јединке (Јеличић, 2007).

Сазревање феталног кортекса током неурогенезе је сложен процес. Процес мијелинизације, који се одвија током неурогенезе је такође сложен и дуготрајан. Стварање мијелинског омотача омогућује синхронизовану комуникацију између неуралних система одговорних за више когнитивне функције (Qiu, Mori, Miller, 2015). Когнитивне функције се развијају у оквиру специфичних регија неокортекса. Широка подручја асоцијативног кортекса која се постепено развијају током феталног развоја налазе се унутар сва четири мождана режња и имају свој допринос у развоју когнитивних способности. Пренатална и постнатална сензорна и моторна искуства доводе до структурних и функционалних промена церебралног кортекса. Функционалне промене започињу током пренаталног развоја када се формира више од 99% неокортекса код људске јединке, што се огледа у широкој лепези феталних способности (Салихагић Кадић, Предојевић, 2012).

Значајан фактор деловања на структуру и функцији феталног церебралног кортекса из спољашње средине јесте психолошко или емоционално стање труднице које може бити опредељујући фактор за даљи развој фетуса и детета. Стрес и стресне ситуације труднице могу условити појаву абнормалних образаца феталног и каснијег развоја детета.

Концепт ризико фактора

Услови под којима се одвија интраутерини развој, као и утицаји током порођаја и у периоду после порођаја, учествују у стварању базичног капацитета организма детета који оно доноси рођењем, а од кога зависи развој његових даљих способности примања и коришћења утицаја спољне средине (Барлов и сар., 2007).

Развој људске јединке се одвија под дејством многобројних фактора и зависи од интеракције биолошке основе и срединских утицаја. Развој може бити изложен и дејству штетних чинилаца за које се зна да значајно увећавају могућност појаве одступања од нормалног развоја. Они могу бити биолошки и средински. Много је фактора који утичу на плод током трудноће. Један од важнијих јесте здравствено стање мајке које се односи на оптерећења пре или у току трудноће (Тешовић, Богавац, Јеличић, 2019).

Концепт ризико фактора се користи да нагласи било коју особину, карактеристику или излагање појединца повећаној могућности за развој поремећаја, болести или повреде. Ризико фактори, не толико по врсти колико по времену деловања, утичу на развој ЦНС и последично, могу довести до специфичних, недовољно адаптивних одговора на спољну стимулацију. Велики је број потенцијалних ризико фактора који утичу на развој говора и језика, као и на моторни, когнитивни и социјални развој уопште. Доказано је да је утицај одређених фактора ризика у пренаталном и перинаталном периоду од кључног значаја за настанак одређених поремећаја у развоју вербалне комуникације (Барлов и сар., 2007).

Стрес као пренатални средински ризико фактори

Током ембрионалног и феталног периода дешавају се најважнији неуроразвојни процеси као што су: пролиферација, диференцијација, синаптогенеза, мијелинизација и миграција неурона. Један од нежељених чиниоца са негативним последицама по развој плода је стрес мајке током трудноће. Стрес мајке током трудноће као ризико фактор може значајно да утиче на психофизиолошки развој фетуса и често је у позитивној корелацији са пренаталним и перинаталним компликацијама и абнормалностима у функционисању ЦНС-а. Постоји веза између пренаталног стреса мајке и различитих аспеката понашања, пажње, језика и учења детета. Бобић, Геце и Јеличић (2015) су указали на везу између пренаталног стреса и развоја первазивних поремећаја. Новија истраживања показују да су високи нивои анксиозности мајке током трудноће повезани са ризиком за појаву прееклампсије, прематуритета и мале телесне масе на рођењу (Вујовић и сар., 2018; Тешовић, Богавац, Јеличић, 2019). Бројне студије документују сензорне, хормонске и биохемијске механизме преко којих фетус комуницира са мајком и спољним светом (Van den Bergh, 1990). Фетус је осетљив на широк опсег мајчиних емоција, као и на изложеност лековима и другим физичким траумама које она подноси. Тако је убрзан ритам откуцаја срца мајке услед анксиозности, кроз неколико

секунди праћен тахикардијом фетуса. Промене нивоа адреналина, епинефрина и норепинефрина, висок ниво хидрокортикостероида, хипервентилација и други продукти мајчине анксиозности директно утичу на људски фетус (Myers, 1977). Изложеност мајке стресу и токсинима доводи до мале телесне тежине при порођају, повећане смртности новорођенчади, инфекција респираторних органа и редукованог когнитивног развоја, (Verny, 2014). Емотивни стрес мајке проузрокује биохемијске дисбалансе, што за последицу има пораст адреналних хормона (АСТН), кортизола, хипофизног хормона раста, катехоламина и нивоа гликогена. Мајчин стрес се повезује чак и са оштећењем хипоталамуса фетуса. Емоције мајке могу се директно пренети хормонима у крв нерођене бебе, а онда у рецепторе ДНК у ћелијама које укључују и искључују гене, те на тај начин програмирају стрес директно у мозгу детета. Овај поремећај баланса мајчине хормона може проузроковати озбиљне емотивне проблеме фетуса (Joffe et al., 1985).

Многе бебе али и деца на раном узрасту чије мајке су имале стрес у трудноћи лоше спавају, са честим буђењем, плачем и вриском те показују читав спектар поремећаја циркадијалних ритмова. Диференцирани ефекти пренатално пренетог стреса најраније се испољавају на функцију хипокампуса, а потом на узрасту од 2. до 8. године на функцију амигдалних структура које су свакако одговорне за појаву абнормалних реакција на уобичајене постнаталне стимулусе (пресвлачење, купање, преношење, спуштање као и циркадијалне ритмове спавања и уоброчавања, а такође и на реакције на „ново“). На узрасту од 4. до 6. године придружиће се и тешкоће процедуралног учења које захтевају укључење предњег цингулатума и префронталног кортекса.

Експерименти на анималним моделима су поуздано показали да пренатални стрес мајке утиче на исход трудноће и резултира раним програмирањем можданих функција са трајним променама неуроендокринске регулације и понашања код потомства. Поред добро познатих негативних ефеката биомедицинских ризика, психички фактори мајке могу значајно допринети компликацијама у трудноћи и неповољном развоју (нерођеног) детета. Ови проблеми се могу се смањити специфичним смањењем стреса код високо анксиозних трудница, што захтева даља истраживања у овој области (Mulder et al., 2002).

Међутим, излагање прекомерним или дефицитарним нивоима хормона стреса или цитокина у неодогавајућем периоду гестације може повећати вулнерабилност за неуроразвојне поремећаје и психопатологију (Swanson & Wadhwa, 2008). Неколико студија је показало да изложеност фетуса неприкладним нивоима медиатора биолошког стреса, која се

може јавити током повишеног мајчинског стреса или других неповољних интраутериних услова, може имати штетне ефекте и ометати дугорочну путању развоја сиве и беле материје (Uno et al., 1994). Слично резултатима на анималним моделима, и код људи су високе вредности плаценталног кортикотропин-ослобађајућег хормона (CRH) и мајчиног кортизола биле повезане са поремећајем сазревања фетуса, поремећајем менталног и моторичког развоја одојчади и темпераментом одојчади (Bergman et al., 2010; Class et al. 2008; Davis et al., 2010). Други аутори истичу сложену интеракцију између пренаталног излагања стресу, повезаних промена у експресији *miRNA* и DNK метилације у плаценти и мозгу, указујући на могућу повезаност истих са већим ризиком за појаву шизофреније, АДХД поремећаја, поремећаја из спектра аутизма (ПСА), поремећаја повезаних са анксиозношћу или депресије касније у животу. На основу оваквих показатеља је постулирано да је пренатални стрес, кроз генерације епигенетских алтернација, постао један од најугрожавајућих фактора на ментално здравље у каснијем животу (Babenko et al., 2015).

Механизам деловања стреса

Основно питање о стресу је када делује као адаптивна реакција код људске јединке и анималних врста, а када као механизам неприлагођавања и поремећаја адаптације који може бити пренет и преко генетске основе. Питање потиче од непознанице деловања различитих стресних чиниоца на целуларном и метаболичком нивоу, што се код човека одвија у делу можданих структура које су се развиле током филогенетског развоја, а леже изнад фронталних регија. Експерименти на анималним моделима објашњавају механизме стреса на нивоу укључених лимбичких структура које леже у дубини фронталних регија и нисходног стабла ових регија према главном – хипоталамичком излазу, те са њима повезаних вегетативних и хормонских система, првенствено предњег режња хипофизе и коре набубрега.

Реаговање на стрес на нивоу неуроендокриног система

Одговор организма на изазове околине активира централне и периферне кругове: у првом реду хипоталамичко-хипофизно-адреналну осу (ХПА), централну лимбичку петљу и симпатичку грану аутономног нервног система (Avishai-Eliner et al., 2002; Maccari, Morley-Fletcher, 2007). У одговору организма на стрес активирају се лимбичке фронталне структуре и њихов главни таламички излаз са укључењем ендокриног система. Доказано је постојање више позитивних и негативних повратних веза у глодара (Owen et al., 2005), у којима учествују следеће

структуре: нуклеус амигдала, енторијални кортекс, паравентрикуларни нуклеус, стрија терминалис и лоцус церулеус. Поменуте структуре ослобађањем CRH хормона стимулишу појачану продукцију норепинефрина и глукокортикоида, који својим ефектима у нормалној стрес ситуацији појачавају адаптивна својства директним утицајем на ћелијски метаболизам путем симпатичког вегетативног система (Ulpinar, 2009).

Активација симпатичког нервног система као одговор на стрес повећава излучивање катехоламина и норепинефрина. Док норепинефрин у хипоталамичким паравентрикуларним нуклеусима (ПВН) има стимулативну улогу на кортикотропин-ослобађајући хормон (ЦРХ-неурони), катехоламини укључују хипокампадни глукокортикоидни негативни механизам повратног модула модулацијом нивоа кортикостероидних рецептора. Стога су ове централне и периферне хормоналне каскаде уско међусобно повезане и у финалном изазивају повишен ниво катехоламина и глукокортикоида и у мајчиној и у плодовој циркулацији (Herman, Cullinan, 1997; Barbazanges et al., 1996).

Механизам нормалног одговора на стрес

Изгледа да су структуре лимбичког система примарно одговорне за покретање реакције на стрес. Те структуре контролишу као прво одговор на „ново”, непознато, што може значити и страшно или опасно и примарно се односи на емотивно стање јединке. Међутим, ово ће се као негативни доживљај или пак позитивни утиснути у репертоар понашања као „познато”, запамћено или научено на начин да се може користити убудуће за избегавање или приближавање. Ово учење познато је као декларативно и максимално је заступљено у анималном свету као реакција преживљавања, а има и огроман значај у превербалној и вербалној фази развоја људске јединке. Изузетно је осетљиво у период када се бебе уче поткрепљивањем (награђивањем) од стране старијих (када старији охрабрују бебе), што представља подстицај у зависности од значаја спољне реакције за адаптацију бебе. Дакле, код људске врсте декларативно учење је примарно и врло брзо је удружено са процедуралним учењем кооптирањем кортикларних структура цингулатума, а потом и префронталних структура. Управо се у домену укључења префронталних структура налазе највеће непознанице, јер се захваљујући њима (поред система учења) ангажују виши облици инхибиције који разматрају абнормалне догађаје са аспекта знања и учења (Радичевић и сар., 2015).

Генерално, две трасе стреса иду из централног нуклеуса амигдале:
1. траса – нисходни пут- преко лоцус церулеуса покреће ослобађање

норпеинефрина, док 2. траса – усходни пут – преко хипоталамуса ослобађа кортизол. Према томе, почетак стреса (покретач) може да долази из сензоричког кортекса или из аферентних можданих структура, али у оба случаја стимулација се одвија преко таламуса.

Норепинефрински пут је одговоран за селективну пажњу, спремност и активацију соматских ефеката симпатикуса. Хипоталамички пут одговоран је за активацију кортикотропина, вазопресина, декларативну меморију и емоционално учење. Оба пута су одговорна за афективне реакције на стрес. Излазак из стреса у нормалним условима изазван је вишковима норпеинефрина који преко хипоталамуса и АСТН инхибира кортикотропин-ослобађајући хормон, да би коначно повисио ендогене опијате и довео до реституције хомеостазе те повећао праг за бол.

Завршетак стрес ситуације

Механизам заустављања стресне реакције зависи од бројних чиниоца међу којима издвајамо умну развијеност јединке, узраст, али и врсту стреса. Теоријски гледано, заустављање стреса је везано за нестанак стресног чиниоца, када се гасе активирани лимбичке структуре одговорне за секундарну активацију хормонских и симпатомиметичких чиниоца, запамћивање је довршено и настаје привремена равнотежа.

Поремећај из спектра аутизма (ПСА)

Поремећај из спектра аутизма је неуроразвојни поремећај који захвата све аспекте дечје личности (комуникација, моторика, понашање и учење). Према најновијој класификацији Америчке асоцијације психијатара (DSM-V) раније одвојени клинички ентитети сврстани су у једну категорију – поремећаји из спектра аутизма. ПСА се манифестује кроз скуп специфичних симптома сврстаних у три основне групе које су заступљене код сваког детета, иако у различитом интензитету. То су: поремећај у социјалном развоју (константни дефицит у друштвеној комуникацији и интеракцији у више ситуација, који нису проузроковани општим развојним кашњењем); поремећај у вербалној и невербалној комуникацији; стереотипни/аутоматизовани/репетитивни обрасци понашања.

Поремећај пажње и хиперактивности (АДХД)

Поремећај пажње и хиперактивности, АДХД (енгл. Attention Deficit Hyperactivity Disorder), најчешће се дијагностикује као поремећај понашања у периоду детињства, али он се може задржати и током

одраслог доба. Преваљенца поремећаја код деце и адолесцената, према „Дијагностичком и статистичком приручнику за душевне поремећаје” (DSM-V), на нивоу светске популације износи 3–7%, а најчешћи симптоми укључују развојно неприхватљиве нивое пажње, концентрације, губитак фокуса и импулсивност.

Пренатални стрес као ризико фактор за појаву ПСА и АДХД-а

Пренатални стрес мајке оставља епигенетске последице на нервни систем, почев од раног развоја детета па све до старости. У раду се истиче улога пренаталног стреса и придружених епигенетских трагова у настанку неуроразвојних поремећаја као што су ПСА и АДХД.

ПСА почиње пренатално и повезује се с морфолошким неправилностима и променама у функционисању мозга у развоју. Верује се да је етиологија ПСА мултифакторијална (Gardener, Spiegelman, Buka, 2011), а истраживачи верују да је ПСА узрокован међусобном интеракцијом гена (Anderson et al., 2009; Bill, Geschwind, 2009; Bowers et al., 2011), и између гена и фактора животне средине (Hallmayer et al., 2011; Herbert, 2010; Landrigan, 2010). Недавна истраживања на животињама и људима су открила бројне интеракције генско-животне средине у којима изложеност пре-или пост-наталном патогену околине изазива поремећај понашања само ако изложени појединац има специфичну генетску варијанту (Caspi, Moffitt, 2006; Rutter et al., 2006). У једној врсти интеракције гена и околине (Meaney, Szyf, 2005), пренатални и перинатални стрес имају дуготрајне ефекте на експресију гена који модулирају постнатални одговор на стресне догађаје.

Околина може обликовати фенотип организма, посебно у раном развоју када организам показује највећу фенотипску пластичност. Новије студије на близанцима све јасније указују да околина такође игра важну улогу у етиологији ПСА, те се наводи да су фактори околине можда важнији од генетских фактора (Hallmayer et al., 2011). Последњих неколико година се специфични фактори животне средине, нарочито пренатални и перинатални, повезују са повећаним ризиком за ПСА (Gardener, Spiegelman, Buka, 2011; Kolvzon et al., 2007; Newschaffer et al., 2007). Из свега наведеног изводи се закључак да се генетски и средински ефекти не могу посматрати као независни фактори.

Студије и на људима и на животињама су указале на значајну везу између пренаталног стреса и постнаталних дефицита, као што су пажња, језик и учење (Mulder et al., 2002; Weinstock, 1997). Нежељени ефекти

пренаталног стреса такође укључују спонтани побачај, пре- и пери-наталне компликације, урођене аномалије и неуролошке и имунолошке абнормалности. Пренатални стрес такође може имати различите ефекте на развој мозга, укључујући, на пример, одложену мијелинизацију, и абнормални развој допаминергичког система (Mulder et al., 2002).

Постоје истраживања која су открила да је пренатална изложеност стресним догађајима повезана са повећаним ризиком од ПСА. Вард (Ward, 1990) је упоредио податке из пренаталне евиденције 59 мајки деце са ПСА са записима подударног узорка 59 мајки здраве деце. Уочено је да су код мајки деце са ПСА значајно више присутни стресни догађаји попут породичних несугласица током трудноће. У сличној студији, Беверсдорф и сарадници (Beverdorsdorf et al., 2005) су указали да се 188 мајки деце са ПСА изјаснило да су доживеле значајно стресне животне догађаје – попут губитка посла или смрти мужа – током трудноће, у односу на 202 мајке деце типичног развоја.

Генерално сагледавано, две различите врсте студија су указале на значајну повезаност пренаталног стреса и повећаног ризика за ПСА. Обе врсте студија наводе који су периоди трудноће вулнерабилни, односно када је изложеност стресорима снажније повезана са ризиком за ПСА. Такође, ове студије постављају питање да ли је етиолошка улога пренаталног стреса у складу са оним што је познато из других врста истраживања у вези са ефектима пренаталног стреса на постнатални развој.

Родригез и Болинан су истраживали повезаност између пушења мајке током трудноће и доживљеног стреса са ризиком од АДХД-а код седмогодишњака (Rodriguez, Bohlinan, 2005). Резултати вишеструке регресионе анализе су показали да су пренатални стрес и пушење мајке независно повезани са симптомима АДХД-а код потомства касније у животу. Резултати логистичке регресионе анализе су открили да је стрес током трудноће допринео испољавању дијагностичких критеријума АДХД-а, посебно код дечака. Конкретно, ниво доживљеног стреса током трудноће био је предиктор у готово 87% случајева АДХД-а код проучаване мушке популације (Rodriguez, Bohlinan, 2005). Роналд и сарадници наводе да су стресни догађаји код мајке, као што су развод или пресељење током трудноће били значајни предиктори понашања карактеристичног за АДХД и аутистичне особине код двогодишњака (Ronald et al., 2010). Слично томе, Гризенко и сарадници (Grizenko et al., 2012) су указали да су мајке деце са дијагнозом АДХД-а доживљавале висок стрес током трудноће у поређењу са трудноћом из које су родиле децу типичног развоја.

Анксиозност као тренутно стање је мерило интензитета пролазне анксиозности као одговор на стрес у стварном животу, а карактерише је перципирана напетост као и повећана активност аутономног нервног система (Van Den Bergh et al., 2006). Дечази адолесценти, али не и девојчице, чије су мајке имале висок ниво анксиозности током трудноће, имале су више потешкоћа са сталном пажњом / саморегулацијом у односу на дечаке чије су мајке имале низак или умерен ниво анксиозности измерен тестом "State-Trait Anxiety Inventory" (Van Den Bergh et al., 2006). Такође, истраживања утицаја природних катастрофа које су се догодиле током трудноће (Kinney et al., 2008; King et al., 2012) су указала на већу преваленцију поремећаја из спектра аутизма (ПСА) код деце чије су мајке током трудноће преживеле урагане или јаке тропске олује. Све преходно нас наводи на могући утицај и удео епигенетских алтернација у етиологији ПСА и АДХД-а (Mill, Petronis, 2008; Schanen, 2006), с тим да прецизни механизми тек треба да буду утврђени.

ЗАКЉУЧАК

Емоционално стање мајке може бити значајан предиктор тока трудноће и одражава се на целокупни развој фетуса. Пренатални стрес мајке оставља епигенетске последице на нервни систем, почев од раног развоја детета па све до старости. У коликој мери мајчин стрес и анксиозност током трудноће доприносе развоју менталних и психијатријских стања код детета још увек није довољно истражено. Међутим, неопходно је истаћи да су и постојећи показатељи о утицају пренаталног стреса на појаву неуроразвојних поремећаја довољни да укажу на неопходност спровођења мера превенције за појаву истих, с обзиром да могу бити опредељујући чиниоци за даљи развој потомства.

ЗАХВАЛНИЦА – Рад је настао као резултат истраживања које делимично финансира Министарство за просвету, науку и технолошки развој Републике Србије.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson, B. M., Schnetz-Boutaud, N. C., Bartlett, J., Wotawa, A. M., Wright, H. H., Abramson, R. K., et al. (2009). Examination of association of genes in the serotonin system to autism. *Neurogenetics*, 10, 209–216
2. Avishai-Eliner S., Brunson, K.L., Sandman, C.A., Baram, T.Z. (2002). Stressed out, or in (utero)? *Trends Neurosci*, 25: 518-24
3. Babenko, O., Kovalchuk, I., Metz, G.A.S. (2015). Stress-induced perinatal and transgenerational epigenetic programming of brain development and mental health. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 48: 70–91
4. Barbazanges, A., Piazza, P.V., Le Moal, M., Maccari, S. (1996). Maternal glucocorticoid secretion mediates long-term effects of prenatal stress. *J Neurosci*; 16: 3943-9
5. Barlov, I., Jeličić, Lj., Sovilj, M., Vujović, M. (2007). Influence of risk factors during pregnancy on speech and language development. The 17th International Congress of the International Society of Pre- and Perinatal Psychology & Medicine, *Proceedings*, Moscow, Russia; p. 172-177
6. Bergman, K., Sarkar, P., Glover, V., & O'Connor, T. G. (2010). Maternal prenatal cortisol and infant cognitive development: Moderation by infant-mother attachment. *Biological Psychiatry*, 67(11), 1026–1032
7. Beversdorf, D.Q., Manning, S.E., Hillier, A., Anderson, S.L., Nordgren, R.E., Walters, S.E., et al. (2005). Timing of prenatal stressors and autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 35(4), 471–478
8. Bill, B. R., & Geschwind, D. H. (2009). Genetic advances in autism: Heterogeneity and convergence on shared pathways. *Current Opinion in Genetics and Development*, 19, 271–278
9. Bobić Gece, B. & Jeličić, Lj. (2015). Prenatal maternal stress as a risk factor in children with autism spectrum disorder. U: G. Brekhman, M. Sovilj, & D. Raković (Ur.) The 1st International Congress on Psychological Trauma: Prenatal, Perinatal & Postnatal Aspects (PTPPA 2015), *Proceedings*, ISBN 978-86-89431-05-6, Belgrade, Serbia; p. 267-273
10. Bowers, K., Li, Q., Bressler, J., Avramopoulos, D., Newschaffer, C., & Fallin, M. D. (2011). Glutathione pathway gene variation and risk of autism spectrum disorders. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 3, 132–143
11. Caspi, A., Moffitt, T.E., 2006. Gene–environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. *Nature Reviews. Neuroscience*, 7(7), 583–590
12. Class, Q. A., Buss, C., Davis, E. P., Gierczak, M., Pattillo, C., Chiciz-DeMet, A., & Sandman, C. A. (2008). Low levels of corticotropin-releasing hormone

- during early pregnancy are associated with precocious maturation of the human fetus. *Developmental Neuroscience*, 30(6), 419–426
13. Davis, E. P., & Sandman, C. A. (2010). The timing of prenatal exposure to maternal cortisol and psychosocial stress is associated with human infant cognitive development. *Child Development*, 81(1), 131–148
 14. Gardener, H., Spiegelman, D., & Buka, S. L. (2011). Perinatal and neonatal risk factors for autism: A comprehensive meta-analysis. *Pediatrics*, 128, 344–355
 15. Grizenko, N., Fortier, M.E., Zadorozny, C., Thakur, G., Schmitz, N., et al. (2012). Maternal stress during pregnancy, ADHD symptomatology in children and genotype:gene–environment interaction. *J. Can. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 21, 9–15
 16. Hallmayer, J., Cleveland, S., Torres, A., Phillips, J., Cohen, B., Torigoe, T., et al. (2011). Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Archives in General Psychiatry*, 68, 1095–1102
 17. Herbert, M. R. (2010). Contributions of the environment and environmentally vulnerable physiology to autism spectrum disorders. *Current Opinion in Neurology*, 23
 18. Herman, J.P., Cullinan, W.E. (1997). Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends Neurosci*; 20: 78-84.
 19. Joffe, L. S., Vaughn, B. E., Barglow, P. & Benveniste, R. (1985). Bio-behavioral antecedents in the development of infant-mother attachment. In: *Psychobiology of Infant Attachment*, ed. M. Reite & T. Field. Orlando, Fla.: Academic Press, pp. 323–349
 20. Kinney, D.K., Miller, A.M., Crowley, D.J., Huang, E., Gerber, E. (2008). Autism prevalence following prenatal exposure to hurricanes and tropical storms in Louisiana. *J. Autism Dev. Disord.* 38, 481–488
 21. Klevzon, A., Gross, R., Reichenberg, A. (2007). Prenatal and perinatal risk factors for autism – a review and integration of findings. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 161, 326–333.
 22. Јеличић, Љ. (2007). *Пренатални слушни скрининг*. Монографија. ИЕФПГ, ISBN: 978-86-81879-14-6; Београд, 74 стр
 23. King, S., Dancause, K., Turcotte-Tremblay, A.M., Veru, F., Laplante, D.P. (2012). Using natural disasters to study the effects of prenatal maternal stress on child health and development. *Birth Defects Res. Part C*, 96, 273–288
 24. Landrigan, P. J. (2010). What causes autism? Exploring the environmental contribution. *Current Opinion Pediatrics*, 22, 219–225

25. Maccari, S., Morley-Fletcher, S. (2007). Effects of prenatal restraint stress on the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and related behavioural and neurobiological alterations. *Psychoneuroendocrinology*, 32: S10-S15
26. Meaney, M.J., Szyf, M. (2005). Environmental programming of stress responses through DNA methylation: life at the interface between a dynamic environment and a fixed genome. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 7(2), 103–123
27. Mill, J., Petronis, A. (2008). Pre- and peri-natal environmental risks for attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): the potential role of epigenetic processes in mediating susceptibility. *J. Child Psychol. Psychiatry*, 49, 1020–1030
28. Mulder, E.J., Robles de Medina, P.G., Huizink, A.C., Van den Bergh, B.R., Buitelaar, J.K., Visser, G.H. (2002). Prenatal maternal stress: effects on pregnancy and the (unborn) child. *Early Human Development*, 70 (1–2), 3–14
29. Myers RE. (1977). Production of Fetal Asphyxia by Maternal Psychological Stress. *Pavlovian Journal of Biological Science*, 12; 51-62
30. Newschaffer, C.J., Croen, L.a., Daniels, J., Giarelli, E., Grether, J.K., Levy, S.E., Mandell, D.S., Miller, L.a., Pinto-Martin, J., Reaven, J., Reynolds, A.M., Rice, C.E., Schendel, D., Windham, G.C. (2007). The epidemiology of autism spectrum disorders. *Annu. Rev. Public Health*, 28, 235–258
31. Owen, D., Andrews, M.H., Matthews, S.G. (2005). Maternal adversity, glucocorticoids and programming of neuroendocrine function and behaviour. *Neurosci Biobehav Rev*, 29: 209-26
32. Qiu, A., Mori, S., & Miller, M. I. (2015). Diffusion tensor imaging for understanding brain development in early life. *Annual Review of Psychology*, 66, 853-876
33. Radicevic Z., Jelacic Lj., Sovilj M. (2015). Integrated and psychophysiological approach in the assesment of children who had risk factors in pre, peri and post-natal period. The 1st International Congress on Psychological Trauma: Prenatal, Perinatal & Postnatal Aspects (PTPPA 2015), *Proceedings*, ISBN 978-86-89431-05-6, Belgrade, Serbia; p. 260-267
34. Rodriguez, A., Bohlin, G. (2005). Are maternal smoking and stress during pregnancy related to ADHD symptoms in children? *J. Child Psychol. Psychiatry*, 46, 246–254
35. Ronald, A., Pennell, C.E., Whitehouse, A.J. (2010). Prenatal maternal stress associated with ADHD and autistic traits in early childhood. *Front. Psychol.* 1, 223

36. Rutter, M., Moffitt, T.E., Caspi, A. (2006). Gene–environment interplay and psychopathology: multiple varieties but real effects. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 47(3–4), 226–261
37. Salihagić Kadić A, Predojević M. (2012). Fetal neurophysiology according to gestational age. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 17(5):256-260
38. Schanen, N.C. (2006). Epigenetics of autism spectrum disorders. *Hum. Mol. Genet.* 15(Spec. No. 2), R138–R150
39. Swanson, J.M., & Wadhwa, P.D. (2008). Developmental origins of child mental health disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 49(10), 1009–1019
40. Тешовић, М., Богавац, И., Јеличић Љ. (2019). *Рана стимулација деце рођене са ризиком–превенција развојних поремећаја*. Монографија. CUŽA-IEFPG, ISBN 978-86-89431-31-5; Beograd, 262 стр.
41. Ulupinar, E. (2009). Effects of prenatal stress on developmental anatomy of the brain and adult behavioural pathology. *Anatomy*, 3: 3-13
42. Uno, H., Eisele, S., Sakai, A., Shelton, S., Baker, E., DeJesus, O., & Holden, J. (1994). Neurotoxicity of glucocorticoids in the primate brain. *Hormones and Behavior*, 28(4), 336–348
43. Van den Bergh BRH. (1990). The Influence of Maternal Emotions During Pregnancy on Fetal and Neonatal Behavior. *Pre- and Peri-natal Psychology Journal*, 119-130
44. Van Den Bergh, B.R.H., Mennes, M., Stevens, V., Van Der Meere, J., Borger, N., et al. (2006). ADHD deficit as measured in adolescent boys with a continuous performance task is related to antenatal maternal anxiety. *Pediatr. Res.*, 59, 78–82
45. Verny, T.R. (2014). What Cells Remember: Toward A Unified Field Theory of Memory. *Journal of Prenatal & Perinatal Psychology & Health*, 29, 16-29
46. Vujovic, M., Sovilj, M., Jeličić, Lj., Stokić, M., Plečaš D., Plešinac, S., & Nedeljković, N. (2018). Correlation between maternal anxiety, reactivity of fetal cerebral circulation to auditory stimulation, and birth outcome in normotensive and gestational hypertensive women. *Developmental Psychobiology*, 60(1), 15-29
47. Ward, A.J., 1990. A comparison and analysis of the presence of family problems during pregnancy of mothers of “autistic” children and mothers of normal children. *Child Psychiatry and Human Development*, 20(4), 279–288
48. Weinstock, M., 1997. Does prenatal stress impair coping and regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 21(1), 1–10

STRESS AS A PRENATAL RISK FACTOR IN CHILDREN WITH NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS

Ljiljana Jeličić¹

R&D Institute "Life Activities Advancement Center", Belgrade

Institute for Experimental Phonetics and Speech pathology

"Đorđe Kostić", Belgrade

SUMMARY

During the embryonic and fetal periods, the most important neurodevelopmental processes occur, such as proliferation, differentiation, synaptogenesis, myelination, and migration of neurons. The psychophysical condition of a pregnant woman may be considered as a possible determining factor for the further typical or atypical child development. An important factor with potentially negative consequences for fetal development during pregnancy is the emotional state of the mother. Prenatal fetal exposure to maternal stress increases the risk of early developmental disorders as well as disorders in adulthood. In addition to presenting the neurophysiological mechanism of stress, the paper discusses the possible impact of prenatal stress on the occurrence of neurodevelopmental disorder. Particular consideration is given to prenatal stress as a risk factor in children with autism spectrum disorder and children with ADHD syndrome. Based on the presented indicators, a conclusion is drawn about the necessity of implementing preventive measures regarding environmental factors such as maternal stress, which may be determining factors for further offspring development.

Keywords: *prenatal stress, neurodevelopmental disorders, Autism Spectrum Disorder, ADHD*