



Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

**Zbornik radova "Međunarodni naučni simpozij  
FETALNA MEDICINA: OD LEONARDA DA VINCIJA DO  
DANAS"**

**Mesihović Dinarević, Senka**

**2015**

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

<https://bastina.anubih.ba/items/8f3700c3-bf6b-4ef7-b1a2-46fa77969d19>

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

<https://bastina.anubih.ba/>



FETALNA MEDICINA:  
OD LEONARDA DA VINCIJA DO DANAS



**AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE**  
**АКАДЕМИЈА НАУКА И УМЈЕТНОСТИ БОСНЕ И ХЕРЦЕГОВИНЕ**  
**ACADEMY OF SCIENCES AND ARTS OF BOSNIA AND HERZEGOVINA**

**Special Editions**  
**Volume CLIX**

---

**Department of Medical Sciences**  
**Volume 46**

**International Scientific Symposium**  
**FETAL MEDICINE:**  
**FROM LEONARDO DA VINCI UP TODAY**



Sarajevo, March 4, 2015

**Proceedings**

*Editor*  
Senka Mesihović-Dinarević

**SARAJEVO 2015**



**AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE**  
**АКАДЕМИЈА НАУКА И УМЈЕТНОСТИ БОСНЕ И ХЕРЦЕГОВИНЕ**  
**ACADEMY OF SCIENCES AND ARTS OF BOSNIA AND HERZEGOVINA**

**POSEBNA IZDANJA**  
**KNJIGA CLIX**

---

**Odjeljenje medicinskih nauka**  
**Knjiga 46**

**Međunarodni naučni simpozij**  
**FETALNA MEDICINA:**  
**OD LEONARDA DA VINCIJA DO DANAS**



Sarajevo, 4. mart 2015.

**Zbornik radova**

*Urednik*  
**Senka Mesihović-Dinarević**

**SARAJEVO, 2015.**

Zbornik radova. Međunarodni naučni simpozij  
FETALNA MEDICINA: OD LEONARDA DA VINCIJA DO DANAS  
Sarajevo, 29. septembar 2014.

*Izdavač*

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

*Za izdavača*

Akademik Miloš Trifković

*Urednik*

Akademkinja Senka Mesihović-Dinarević

*Recenzenti*

Prof. dr. med. sci. Marko Bukša

Prof. dr. Slavko D. Simeunović

*Lektor/korektor*

Zenaida Karavdić

Hasiba Džigal

Emina Vukovljak

Amela Šehić

*DTP*

TDP d.o.o.

*Štampa*

EUROGRAFIKA d.o.o., Zvornik

*Tiraž*

100

Sarajevo 2015.



CIP - Katalogizacija u publikaciji  
Nacionalna i univerzitetska biblioteka  
Bosne i Hercegovine, Sarajevo

618.33(063)(082)

MEĐUNARODNI naučni simpozij Fetalna medicina: od Leonarda da Vinci do danas  
(2015 ; Sarajevo)

Zbornik radova / Međunarodni naučni simpozij Fetalna medicina: od Leonarda da Vinci do danas,  
Sarajevo, 4. mart 2015. ; urednik Senka Mesihović-Dinarević. – Sarajevo : Akademija nauka i umjetnosti  
Bosne i Hercegovine = Academy of Sciences and Arts of Bosnia and Herzegovina, 2015. - 117 str. : ilustr.  
; 24 cm. – (Posebna izdanja / Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine ; knj. 159. Odjeljenje  
medicinskih nauka ; knj. 46)

Na spor. nasl. str.: Proceedings. – Bibliografija i bilješke uz svako poglavlje.

ISBN 978-9926-410-00-1

I. Mesihović-Dinarević, Senka. - I. Dinarević, Senka Mesihović- vidi Mesihović-Dinarević, Senka. -  
II. International Scientific Symposium Fetal medicine: from Leonardo da Vinci up today (2012 ; Sarajevo)  
vidi Međunarodni naučni simpozij Fetalna medicina: od Leonarda da Vinci do danas (2015 ; Sarajevo)

COBISS.BH-ID 22315270

## CONTENTS

|                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>Senka Mesihović-Dinarević</i>                                                                |    |
| PREDGOVOR .....                                                                                 | 7  |
| <i>Senka Mesihović-Dinarević</i>                                                                |    |
| FETALNA MEDICINA: OD LEONARDA DA VINCIJA DO DANAS .....                                         | 9  |
| FETAL MEDICINE: FROM LEONARDO DA VINCI UP TODAY .....                                           | 14 |
| <i>Asim Kurjak</i>                                                                              |    |
| THE NORMAL AND ABNORMAL FETAL NEURODEVELOPMENT<br>ASSESSED BY NEW TEST – KANET .....            | 16 |
| FUNKCIJA FETALNOG MOZGA ISPITANA KANET TESTOM .....                                             | 31 |
| <i>Nataša Tul</i>                                                                               |    |
| SCREENING TESTS FOR FETAL CHROMOSOMAL AND STRUCTURAL<br>ABNORMALITIES .....                     | 33 |
| SKRINING TESTOVI ZA FETALNE HROMOZOMSKE<br>I STRUKTURNE ABNORMALNOSTI .....                     | 39 |
| <i>Aida Salihagić Kadić</i>                                                                     |    |
| FETALNI STRES I NJEGOVE POSLJEDICE NA ZDRAVLJE .....                                            | 40 |
| FETAL STRESS AND ITS CONSEQUENCES ON HEALTH .....                                               | 50 |
| <i>Asim Kurjak</i>                                                                              |    |
| ZNANSTVENE, RELIGIJSKE I PRAVNE KONTROVERZE O POČETKU<br>LJUDSKOG ŽIVOTA .....                  | 51 |
| SCIENTIFIC, RELIGIOUS AND LEGAL CONTROVERSIES<br>ON THE BEGINNING OF HUMAN LIFE. ....           | 62 |
| <i>Lidija Lincender-Cvijetić</i>                                                                |    |
| FETALNI MRI .....                                                                               | 64 |
| FETAL MRI .....                                                                                 | 68 |
| <i>Emina Hadžimuratović</i>                                                                     |    |
| PRENATALNA SLIKOVNA DIJAGNOZA KONGENITALNIH ANOMALIJA<br>GASTROINTESTINALNOG I UROTRAKTA .....  | 70 |
| PRENATAL IMAGE DIAGNOSIS OF CONGENITAL ANOMALIES<br>OF GASTROINTESTINAL AND URINARY TRACT ..... | 80 |

*Nirvana Pištoljević*

|                                                                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| EFEKTI OKOLINE TOKOM PRENATALNOG I PERINATALNIH PERIODA<br>NA RANI RAST I RAZVOJ DJETETA . . . . .                                   | 82 |
| THE EFFECTS OF THE ENVIRONMENT DURING THE PRENATAL<br>AND PERINATAL PERIOD FOR EARLY GROWTH AND DEVELOPMENT<br>OF THE CHILD. . . . . | 91 |

*Selma Porović*

|                                        |     |
|----------------------------------------|-----|
| FETALNI ASPEKT DENTICIJE. . . . .      | 93  |
| FETAL ASPECT OF THE DENTITION. . . . . | 103 |

*Edin Omerbašić*

|                                           |     |
|-------------------------------------------|-----|
| KARDIOHIRURGIJA U FETALNOJ DOBI . . . . . | 104 |
| CARDIAC SURGERY IN FETUS . . . . .        | 116 |
| ZAKLJUČCI . . . . .                       | 117 |



## PREDGOVOR

Odbor za kardiovaskularnu patologiju Odjeljenja medicinskih nauka Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine organizirao je 4. 3. 2015. godine u Sarajevu u gradskoj Vijećnici naučni simpozij pod nazivom „Fetalna medicina – od Leonarda da Vincija do danas“ na kojem su eminentni stručnjaci iz Bosne i Hercegovine i država regije razgovarali o dostignućima u fetalnoj medicini, odnosno važnosti brige za zdravlje djeteta dok je ono još u utrobi majke. Naučni skup je rezultirao publikacijom koja je pred nama.

Iznesena su najnovija saznanja iz oblasti fetalne medicine, etičke i pravne kontroverze o početku života. Knjiga predstavlja rezultat timskog rada različitih profila liječnika dajući značajan doprinos struci i naglašavajući neophodnost kontinuiranih naučnih istraživanja u ovom segmentu medicinske oblasti fetologije. Knjiga nudi nova znanja, dostignuća i smjernice o tome kako da majka na najbolji način iznese trudnoću, rodi zdravo dijete, a potom da se omogući i zdrava populacija.

Vrhunski stručnjaci, odabrani prema stručnim i znanstvenim užim područjima, pružili su „up to date“ znanja u opstetriciji i fetalnoj medicini iz svakog pojedinačnog odabranog područja, stilom koji je dosljedan, a logičnim redoslijedom. Savremena literatura je citirana. Slike, tabele i dijagrami su didaktički pažljivo odabrani po kvalitetu. Publikacija je savremena, profesionalna, vidovita i otvara horizonte u želji za još boljim i savremenim pristupom fetusu, dajući značajan doprinos razvoju fetalne medicine u Bosni i Hercegovini.

akad. Senka Mesihović-Dinarević



# FETALNA MEDICINA: OD LEONARDA DA VINCIJA DO DANAS

*Senka Mesihović-Dinarević<sup>1</sup>*

Pedijatrijska klinika KCU Sarajevo, Bosna i Hercegovina

## Sažetak

Mnoge tajne i etička pitanja u nastanku i razvoju fetusa još su i danas predmet brojnih znanstvenih i filozofskih rasprava. Prvi crtež u ljudskoj povijesti „fetusa in utero“ dao je Leonardo da Vinci davne 1507. godine i nagovještava moderne slikovne tehnike poput MRI i 3D kompjuterskog modeliranja. Fetus in utero, predmet fetalne medicine, koja zahtijeva ekspertizu i učešće različitih specijalnosti: ginekologa, perinatologa, tj. materno-fetalnih specijalista, neonatologa, pedijataru, pedijataru kardiologa, pedijatrijskih hirurga, genetičara, medicinskih sestara, socijalnih radnika i ostalog zdravstvenog osoblja, uključuje evaluaciju rasta fetusa, njegovog statusa, dijagnozu fetalnih bolesti i abnormalnosti. Fetalna medicina podrazumijeva i prenatalnu dijagnostiku i fetalni tretman uza sve tradicionalne aktivnosti prevencije i skrininga, koja uz pomoć sistematske evaluacije, potpomognute razvojem novih tehnologija, pridonosi njenom razvoju. Proučavanje fetalne fiziologije i fetalne kondicije postaje glavna preokupacija fetalnih centara, usmjerenih prije svega na antenatalnu dijagnostiku i terapiju, uz najnovije naučne informacije i dostignuća, razvijajući protokole dijagnostike i liječenja fetusa, kao i kontinuiranu skrb u prenatalnom, perinatalnom i postnatalnom periodu. Posebna pažnja trebala bi biti posvećena razvoju centara za fetalnu hirurgiju, gdje bi se operativno u specijaliziranim ustanovama liječile najčešće hirurške bolesti fetusa, s posebno educiranim osobljem i adekvatnom opremom. Ciljevi fetalne medicine u budućnosti bi trebali biti usmjereni prema: ranoj dijagnostici fetalnih abnormalnosti, traganju za hromosomskim defektima i nasljednim bolestima, razvoju intrauterine fetalne hirurgije, proučavanju uzroka i prevencije prijevremenih poroda, zbrinjavanju djece rođene prije vremena, proučavanju fiziologije i patologije posteljice i retardacije intrauterinog rasta, problemima multiplih trudnoća, kao i razvoju sigurne i pouzdane tehnologije u prenatalnoj dijagnostici, unapređenju edukacije u fetologiji te rasvjetljavanju etičkih problema i dilema vezanih za fetalnu medicinu.

**Ključne riječi:** fetus, medicina, ekspertiza

<sup>1</sup> Akad. prof. dr. Senka Mesihović-Dinarević, Pedijatrijska klinika KCU, Patriotske lige 81, BA – 71000 Sarajevo; Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine, Bistrik 7, BA – 71000 Sarajevo

## Uvod

Zahvaljujući naprecima u slikovnim tehnikama, multidisciplinarnom timskom radu, stečenom iskustvu i interesu u fetalnoj medicini, u posljednje dvije dekade učinjen je enorman iskorak u dijagnosticiranju bolesti fetusa. Međutim, mnoge tajne i etička pitanja u nastanku i razvoju fetusa još su i danas predmet brojnih znanstvenih i filozofskih rasprava.

Ultrazvučnom tehnikom danas je moguće dijagnosticirati strukturne bolesti fetusa dajući precizne detalje uz činjenicu da je „fetus pacijent“. Fetalna cirkulacija je različita od postnatalne, strukturne srčane bolesti mogu progredirati in utero, aritmije se mogu dijagnosticirati s velikom preciznošću, a kardijalna funkcija i stabilnost kardiovaskularnog sistema igra važnu ulogu u dobroj kondiciji fetusa. No, za jasnije indikacije neophodne su daljnje studije, upućivanje u referalne centre, bolji dijagnostički protokoli za detekciju urođenih srčanih anomalija i standardizovane strategije tretmana za prevenciju kardiovaskularne kompromitovanosti i progresije bolesti. S obzirom na rijetkost mnogih bolesti, neophodna je nacionalna i internacionalna multidisciplinarna kolaboracija.

Zaštićenost ploda u maternici na neki je način i za ginekologe, neonatologe, pedijatre, predstavljala barijeru da se tom fetusu ne pristupa sve dok je tako zaštićen, odnosno dok ne dođe na svijet. Ta mehanička zaštita je samo prividna i dobro štiti fetus od mehaničkih oštećenja, ali ne i od niza bolesti i stanja koja su vezana uz trudnoću ili iz nje proizlaze, pogotovo u današnje vrijeme kada je fetus sve više ugrožen raznim infekcijama koje mogu značajno uticati kako na ishod trudnoće, tako na kasniji rast i razvoj djeteta.

## Razrada

Još u antička vremena zapaženo je nekoliko pokušaja da se objasni povezanost zdravlja trudnice s uspješnim završetkom trudnoće i rađanjem zdravog djeteta, uočavajući diferencijaciju pojmova: trudnoća i fetus. Prvi crtež u ljudskoj povijesti „fetusa in utero“ je dat od strane Leonarda da Vincija davne 1507. godine i nagovještava moderne slikovne tehnike poput MRI i 3D kompjuterskog modeliranja. Istorijski gledano, u fetalnoj medicini u XX vijeku, u okviru opstetričke struke dolazi do razvoja zasebne grane koja počinje intenzivnije proučavati samu fetologiju. 1952. godine Bevis amniocentezom dobiva plodovu vodu u kojoj analizira korelaciju između sadržaja željeza i težine fetalne anemije. Liley 1961. godine izvodi spektrofotometriju i određuje nivo bilirubina, kao odraz težine fetalne hemolize. 1963. godine uspješno se tretira anemija ploda u maternici, transfuzijom krvi kroz fetalni abdomen.

Poseban napredak u fetalnoj medicini predstavlja primjena ultrazvuka sredinom pedesetih godina XX stoljeća te otkrića Iana Donalda kojeg smatraju „ocem“ ultrazvuka u ginekologiji i porodiljstvu. U početku je ova metoda bila dragocjena u procjeni srčane akcije fetusa, da bi se razvojem dvodimenzionalne i trodimenzionalne tehnike razvile neslućene mogućnosti kako vizualizacije i dijagnostike, tako i uspješne rane intervencije određenih bolesti i stanja fetusa.

Napredak tehnologije i medicine, a posebno ginekologije i porodiljstva, rezultirao je 1974. godine razvojem i priznavanjem nove specijalizacije – maternalne i fetalne medicine (MFM – Maternal Fetal Medicine) u okviru ginekologije i opstetricije. Prema Feldmanu, fetalna medicina je dio medicine kojem je u središtu fetus kao pacijent. Pri tome se u fetalnu medicinu uključuju sve tradicionalne aktivnosti: prevencija, skrining, dijagnostika i terapija, koja uz pomoć sistematske evaluacije, potpomognute razvojem novih tehnologija, pridonosi razvoju fetalne medicine.

Ciljevi fetalne medicine u budućnosti bi trebali biti usmjereni prema: ranoj dijagnostici fetalnih abnormalnosti, traganju za hromosomskim defektima i nasljednim bolestima, razvoju intrauterine fetalne hirurgije, proučavanju uzroka i prevencije prijevremenih poroda, zbrinjavanju djece rođene prije vremena, proučavanju fiziologije i patologije posteljice i retardacije intrauterinog rasta, problemima multiplih trudnoća, kao i razvoju sigurne i pouzdane tehnologije u prenatalnoj dijagnostici, unapređenju edukacije u fetologiji te rasvjetljavanju etičkih problema i dilema vezanih za fetalnu medicinu.

Detaljnijim proučavanjem fetusa kao pacijenta, osim ginekologije i opstetricije, danas se sve više bavi i sama pedijatrija, koristeći više pojam fetologije, za razliku od pojma fetalne medicine, koji se češće spominje u kontekstu opstetričke struke. Gledajući s pedijatrijskog aspekta, do sada su se time najviše bavili genetičari, indicirajući invazivne i neinvazivne pretrage radi otkrivanja anomalija fetusa. Genetičari su i danas uključeni u analizu i interpretaciju abnormalnih prenatalnih testova. Stoga je danas i cilj edukacije budućih pedijataru usmjeren prema sticanju znanja iz područja prenatalne dijagnostike, korištenja savremenih metoda i tehnika u detekciji fetalnih abnormalnosti. U okviru fetalne medicine s pedijatrijskog aspekta, osim genetičara i neuropedijatra, sve se više uključuje pedijatrijska kardiologija, nefrologija, gastroenterologija, a posebno dječija imunologija. Multidisciplinarni pristupi problematici fetalne medicine podrazumijevaju formiranje i tzv. fetalnih timova, sastavljenih od: perinatologa, opstetričara, neonatologa, pedijataru, medicinskih sestara, socijalnih radnika i ostalog zdravstvenog osoblja. Trudnoća u kojoj se očekuje moguća problematika ili abnormalnost fetusa

zahtijeva angažman multidisciplinarnog tima koji će brinuti o majci i djetetu prije, za vrijeme i nakon poroda.

Trudnoća u kojoj se očekuje angažman fetalnog tima probire se iz populacije trudnica u kojih su nađene ultrazvučne abnormalnosti fetusa, u kojoj postoje dokazane hromosomske abnormalnosti, trudnoće s faktorima rizika za nasljednu metaboličku ili gensku bolest, kao i u trudnice koje su bile ekspanirane teratogenim uzročnicima u toku trudnoće.

Briga za zdravlje fetusa treba početi u samoj porodici još prije koncepcije, a kako je i u svijetu trend brige za porodicu povjeren u ruke porodičnih ljekara, tako je Američka akademija za pedijatriju dala preporuke obiteljskim ljekarima u smislu zaštite i promicanja zdravlja fetusa. Zdravlje fetusa, kao i zdravlje djeteta, uslovljeno je zdravljem oba roditelja, njihovim emocionalnim i socijalnim zdravljem, socijalnim uslovima u kojima porodica živi, kao i odnosom prema djetetu.

Osim formiranja multidisciplinarnih timova koji su usmjereni na zaštitu majke i fetusa, postoji i tendencija institucionaliziranja patologije vezane uz fetus, pa se osnivaju tzv. fetalni centri. Proučavanje fetalne fiziologije i fetalne kondicije postaje glavna preokupacija ovakvih centara, usmjerena prije svega na antenatalnu dijagnostiku i terapiju, kao i na razvoj novog modela, nazvanog MADAM model (Multidisciplinary Antenatal Diagnosis and Management). Takav bi model trebao dovesti do premoštavanja tradicionalnog poimanja neonatologije, koja je do sada bila usmjerena isključivo na novorođeno dijete, prema djetetu in utero, odnosno prema fetologiji, dajući na tom polju najnovije znanstvene informacije i dostignuća, razvijajući protokole dijagnostike i liječenja fetusa, kao i kontinuiranu skrb u prenatalnom, perinatalnom i postnatalnom periodu. Posebna pažnja trebala bi biti posvećena razvoju centara za fetalnu hirurgiju, gdje bi se operativno liječile najčešće hirurške bolesti fetusa, s posebno educiranim osobljem i adekvatnom opremom.

U planovima razvoja fetalne medicine ide se i do palijativne skrbi fetusa s ciljem produženja života fetusa koji ima utvrđene anomalije, što predstavlja još jedan veliki izazov, ali nedvojbeno filozofsko i etičko pitanje. Najveći broj etičkih pitanja u medicini danas se veže za početak i kraj života, pa tako i razvoj fetalne medicine svakoga dana donosi niz novih etičkih pitanja i dilema. S obzirom na sofisticirane postupke dijagnostike i terapije nad fetusom, već je i pitanje koncepta fetusa kao pacijenta za etičke rasprave. Prenatalna dijagnostika i terapija ne zahtijeva samo brojna stručna znanja, već povlači brojne etičke i legislativne konsekvence, izazivajući kritičan stav. Stoga su stručnjaci koji se bave fetologijom dužni što više prezentirati svoje rezultate, bez obzira na to kakvi oni bili, jer se samo na taj način može doprinijeti pravilnom razvoju i shvaćanju ovog koncepta.

## Zaključak

Pravo majke da odlučuje o zdravlju nerođenog djeteta, pravo nerođenog djeteta na sve terapijske mogućnosti i pravo liječnika da svojim znanjem i vještinama pomaže nerođenom djetetu kao pacijentu, sve su to još uvijek moralni i etički problemi, koji slijede u narednom periodu medicinskog istraživanja i dobre liječničke prakse.

## Literatura

1. Rippman ET. From the history of „The fetus as patient“. In: Maeda K, ed. The fetus as a patient '87: Proceedings of the Third International Symposium. Amsterdam: Elsevier Publishers, 1987, 1-10.
2. Bevis DCA. The prenatal prediction af antenatal disease of the newborn. Lancet 1952;1:395.
3. Liley AW. Technique of fetal transfusion on treatment of severe hemolytic disease. Am J Obstet Gynecol 1964;98:817.
4. Kurjak A, Kos M. The Fetus as a Patient. Acta Med Croat 1994;48:95-8.
5. Sisson MC, Witcher PM, Stubsten C. The role of the maternal-fetal medicine specialist in high-risk obstetric care. Crit Care Nurs Clin North Am 2004;16(2):187-91.
6. Donofrio MT, et al. Diagnosis and Treatment of Fetal Cardiac Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association, Circulation. 2014;129:2183-242.
7. Huhta JC, Paul JJ. Doppler in fetal heart failure. Clin Obstet Gynecol. 2010;53:915-29.
8. Hofstaetter C, Hansmann M, Eik-Nes SH, Huhta JC, Luther SL. A cardiovascular profile score in the surveillance of fetal hydrops. J MaternFetal Neonatal Med. 2006;19:407-13.
9. Wiecezorek A, Hernandez-Robles J, Ewing L, Leshko J, Luther S, Huhta J. Prediction of outcome of fetal congenital heart disease using a cardiovascular profile score. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008;31:284-8.
10. Itsukaichi M, Kikuchi A, Yoshihara K, Serikawa T, Takakuwa K, Tanaka K. Changes in fetal circulation associated with congenital heart disease and their effects on fetal growth. Fetal Diagn Ther. 2011;30:219-24.
11. Comas M, Crispi F, Gomez O, Puerto B, Figueras F, Gratacos E. Gestational age- and estimated fetal weight-adjusted reference ranges for myocardial tissue Doppler indices at 24-41 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011;37:57-64.
12. Ishii T, Mc Elhinney DB, Harrild DM, Marcus EN, Sahn DJ, Truong U, Tworetzky W. Circumferential and longitudinal ventricular strain in the normal human fetus. J Am Soc Echocardiogr. 2011;25:105-11.
13. Crispi F, Sepulveda-Swatson E, Cruz-Lemini M, Rojas-Benavente J, Garcia-Posada R, Dominguez JM, Sitges M, Bijnens B, Gratacos E. Feasibility and reproducibility of a standard protocol for 2D speckle tracking and tissue doppler-based strain and strain rate analysis of the fetal heart. Fetal Diagn Ther. 2012;32:96-108.
14. Mensah-Brown NA, Wakai RT, Cheulkar B, Srinivasan S, Strasburger JF. Assessment of left ventricular pre-ejection period in the fetus using simultaneous magnetocardiography and echocardiography. Fetal Diagn. Ther. 2010;28:167-74.
15. Benn P, Borell A, Chiu R, Cuckle H, Dugoff L, Faas B, Gross S, Johnson J, Maymon R, Norton M, Odibo A, Schielen P, Spencer K, Huang T, Wright D, Yaron Y. Position

- statement from the Aneuploidy Screening Committee on behalf of the board of the International Society for Prenatal Diagnosis. *Prenat Diagn.* 2013;33:622-9.
16. Jensen TJ, Dzakula Z, Deciu C, van den Boom D, Ehrich M. Detection of microdeletion 22q11.2 in a fetus by next-generation sequencing of maternal plasma. *Clin Chem.* 2012;58:1148-51.
  17. Srinivasan A, Bianchi DW, Huang H, Sehnert AJ, Rava RP. Noninvasive detection of fetal subchromosome abnormalities via deep sequencing of maternal plasma. *Am J Hum Genet.* 2013;92:167-76.
  18. Donofrio MT, Levy RJ, Schuette JJ, Skurow-Todd K, Sten M, Stallings C, Pike J, Krishnan A, Ratnayaka K, Sinha P, du Plessis AJ, Downing DD, Fries MI, Berger JT. Specialized delivery room planning for fetuses with critical congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 2012;111:737-47.
  19. Olivieri L, Ratnayaka K, Levy RJ, Berger J, Wessel D, Donofrio M. Hypoplastic left heart syndrome with intact atrial septum sequelae of left atrial hypertension in utero. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:e369.

## Fetal medicine: from Leonardo Da Vinci up today

*Senka Mesihović-Dinarević<sup>2</sup>*

Pediatric Clinic CCU Sarajevo, Bosnia and Herzegovina



### Abstract

The secrets and ethical issues that occur during the formation and the development of fetus today are still the matter of many scientific and philosophical debates. In human history the first drawing of „fetus in utero“ was done by Leonardo da Vinci in 1507 and suggests modern imaging techniques such as MRI and 3D computer. Fetus in utero, the subject of fetal medicine, demands the expertise and participation of different specialisations: gynecologists, perinatologists: materno-fetal specialists, neonatologists, paediatricians, paediatric cardiologist, paediatric surgeons, geneticists, medical nurses, social worker and other medical staff, including the evaluation of fetal growth, its status, diagnosis of fetal diseases and abnormalities. Fetal medicine implies prenatal diagnosis and fetal treatment including all traditional activities of prevention and screening, which contributes to its development with systematic evaluation assisted by the development of new technology. Research of fetal physiology and fetal condition have become the main preoccupation of fetal centers, directed mainly to antenatal diagnosis and therapy, with newest scientific information and achievements, developing protocols of fetal diagnostic and treatment, as well

<sup>2</sup> Acc. PhD Senka Mesihović-Dinarević, Pediatric Clinic CCU, Patriotske lige 81, BA – 71000 Sarajevo; Academy of Sciences and Arts of Bosnia and Herzegovina, Bistrik 7, BA – 71000 Sarajevo

as continuous care in the pre-, peri- and postnatal periods. Special attention should be given to the development of centers for fetal surgery, where the most common surgical disease are surgically treated with specially educated staff and adequate equipment. The aim of fetal medicine should be directed in the future towards: early diagnosis of foetal abnormalities, searching for chromosomal defects and genetic diseases, development of intrauterine fetal surgery, evaluation of causes and prevention of early delivery, care for pre term born children, evaluation of placental physiology and pathology and retardation of intrauterine growth, problems of multiple pregnancies as well as the development of secure and reliable technologies in prenatal diagnosis, the promotion of fetal education, and the clarification of ethical problems and dilemmas regarding fetal medicine.

**Key words:** fetus, medicine, expertisis



# THE NORMAL AND ABNORMAL FETAL NEURODEVELOPMENT ASSESSED BY NEW TEST – KANET

*Asim Kurjak*<sup>3</sup>

Rector, DIU Libertas International University, Zagreb, Croatia

## Abstract

One of the greatest challenges of obstetrical ultrasonography is the better understanding of fetal neurological function. Neurological problems such as cerebral palsy are poorly understood and often falsely attributed to intrapartum events, while for the majority of cerebral palsy cases it has been proven that the causative pathway starts long before delivery. Several attempts have been made in order to define normal and abnormal fetal neurological function and to develop a method of assessment of the integrity of the fetal nervous system, but still without satisfactory sensitivity.

Fetal behavioral patterns are directly reflecting developmental and maturational processes of fetal central nervous system. It has been suggested that the assessment of fetal behavior during different periods of gestation may provide valuable information about normal and abnormal brain development, and contribute to the early diagnosis of various structural or functional neurological abnormalities. The introduction of three and four dimensional ultrasound (3D & 4D) allowed real time assessment of fetal behavior. Details of the fetal face, and especially movements of mouth, eyes (facial expressions) and fingers have been made possible with the introduction of 4D ultrasound. KANET is the first method that attempted to use 4D ultrasound in order to assess and combine parameters of fetal behavior and form a scoring system that would assess the fetus in a comprehensive and systematic approach, in the same way that neonatologists perform a neurological assessment in newborns during the first days of their life, in order to determine their neurological status. KANET appears to be able to identify functional characteristics of the fetus that predict normal and abnormal neurological development and hopefully future results of the prospective multicentric studies that are taking place at the moment in the next few years it will provide more information on fetal neurology. Such information will be of great value in counseling mothers of high risk pregnancies, like for

<sup>3</sup> Prof. Asim Kurjak, MD, PhD, Rector, DIU Libertas International University, J. F. Kennedy Square 6b, HR – 10000 Zagreb; phone: +385 91 4712096; e-mail: asim.kurjak@public.carnet.hr

example in cases with previous child with cerebral palsy and also provide valuable evidence for cases of litigation.

**Key words:** Fetal behavior, fetal brain function, KANET test, 4D sonography

## Introduction

Recent advances of technology and especially of three dimensional (3D) and four dimensional (4D) ultrasound, have given us the opportunity to study in real time and with explicit detail parts of fetal anatomy and fetal activity, that we could not imagine it would be possible even a few years ago. We now know that there is a specific fetal behavioral pattern that corresponds to each week or trimester of fetal life and this pattern reflects the steps of human brain development and maturation (1-4). The development of the human brain is a long lasting procedure that with specific developmental stages, starting from the first few weeks of in utero life and continues long after birth, in such a way that it remains incomplete at the end of in utero life and continues to evolve for decades after birth (4). Human brain development is also very sensitive and affected by wide variety of factors and defects at any of stage of fetal or neonatal life. For example in neonates born very prematurely the brain development ex utero as much as we try to resemble the intrauterine environment cannot follow the genetically programmed growth pattern that the brain should have in utero (5-6). Genetic factors, external stimuli, pathological conditions or even environmental changes, can affect the fetal human brain up to a degree that may be difficult to assess, especially prenatally. Many times we cannot detect fetal brain impairment, and even in cases when we suspect that fetal brain impairment may exist, in most cases we are unable to clarify how will the fetus be affected. Neurological compromises may occur prenatally, perinatally and/or even postnatally or neonatally, and their clinical picture, varies ranging from mild behavioral and learning disabilities to severe cerebral palsy (CP) (4). Neurological disability is one of the most feared complications in obstetrics and its diagnosis antenatally is one of the greatest challenges. The assessment fetal neurobehavior both in normal and abnormal cases is a major project, since first of all we need to study and understand the normal cases before we can compare them with the pathological ones in order to draw safe conclusions (6-7).

## Can we assess fetal behavior with ultrasound?

We know that fetal behavioral patterns reflect the degree of development and maturation of the fetal nervous system, and it has also been proved that the

quality and quantity of fetal movements reflect the neurological integrity of the fetus (8-17). The introduction of two dimensional ultrasound allowed the assessment of fetal anatomy, but also the direct monitoring of fetal activity (18). Fetal movements were studied and analyzed with 2D even 30 years ago (18-21), and further studies suggested that the assessment of fetal behavior in the specific periods of in utero life could make it possible to distinguish between normal and abnormal brain developmental patterns (21-24). Advances in ultrasound technology introduced 3D & 4D ultrasound, offering exceptional images of the fetus in utero and in real time, allowing to evaluate even the movements and the behavior of the fetus in utero, overcoming the problem of subjective poorer quality images obtained with 2D ultrasound (24-28). 4D ultrasound allows imaging of details of fetal face and fetal expressions (e.g. smiling, crying, mouthing and blinking), something that cannot be achieved with 2D ultrasound. Studies have shown that with 4D ultrasound it is feasible to distinguish between normal and abnormal behavioral patterns of the fetus, which could eventually lead to early diagnosis of brain impairment, enabling us to produce measurable parameters for the assessment of normal neurobehavioral development (29-32).

Fetal movements occur much earlier than when pregnant women can feel them, even during the embryonic period starting with gross, asynchronized movements of the whole embryo and finally leading to organized and detailed movements, as well as facial expressions towards the end of the pregnancy (33-34). Regarding neonates the assessment of neonatal behavior is a better predictor of neurodevelopmental disability than neurological examination. So the question would be whether by studying fetal behavior we could identify cases of normal and abnormal brain development, and also whether we could achieve earlier diagnosis of various structural or functional abnormalities of the fetal nervous system (1-4,18-23,58). The first structured and systematic way for assessing the integrity of the fetal central nervous system, by using 4D ultrasound, was called Kurjak's antenatal neurodevelopment test (KANET), and its innovation is that it assesses the fetus in utero in the same way that neonates are examined postnatally for brain damage, incorporating parameters from neonatal neurological tests (Amiel-Tison), with the use of 4D ultrasound (35-38).

### What is Kurjak's Antenatal NEurodevelopmental Test (KANET)?

Kurjak's antenatal neurobehavioral test (KANET) is a new scoring system for the assessment of fetal neurobehavior based on prenatal evaluation of the fetus by 3D/4D ultrasound (35). It is a combination of some parameters consisting

of fetal general movements (GM) and of postnatal Amiel-Tison Neurological Assessment at Term (ATNAT) signs, which can be easily visualized prenatally by using 4D ultrasound (36,40). The following parameters have been incorporated in the KANET test: isolated head anteflexion, overlapping cranial sutures, head circumference, isolated eye blinking, facial alterations, mouth opening (yawning or mouthing), isolated hand and leg movements and thumb position, Gestalt perception of general movements (overall perception of the body and limb movements with their qualitative assessment).

Several papers have shown that there is a continuity of behavior from pre- to postnatal life and it has been observed that all movements which are present in neonates are also present in fetal life, with the exception of Moro's reflex, which cannot be demonstrated in fetuses (41). This is probably due to a different environment to which fetus and neonate are exposed. The fetus lives in an environment of microgravity, while the newborn is exposed to full gravity, which creates certain obstacles for neurodevelopment in the first months of life (6). The parameters were chosen based on developmental approach to the neurological assessment and on the theory of central pattern generators of general movements emergence, and were the product of multicentric studies conducted for several years (39-40). KANET is a combination of assessments of fetal behavior, general movements and three out of four signs which have been postnatally considered as symptoms of possible neurodevelopmental impairment (neurological thumb, overlapping sutures and small head circumference) (42).

KANET test has been standardized, it is reproducible and easily applied by fetal medicine specialists (42). KANET should be performed in the 3<sup>rd</sup> trimester of pregnancy, between 28 and 38 weeks. The duration of the examination should last between 15-20 minutes, and fetuses should be examined while they are awake. If the fetus is in the sleeping period, the assessment should be postponed for 30 minutes or for the following day, at a minimum period of 14-16 hours. In cases of grossly abnormal or of borderline score, the test should be repeated every two weeks until delivery. Special attention should be paid to the facial movements and to eye blinking, which are prenatally very informative and important ("the face is the mirror of the brain"). Overall number of movements should be defined in very active or inactive fetuses and compared with normal values of previous studies (39-40). All the examiners should have extensive hands-on education for the application of KANET test, both in low and in high-risk pregnancies. Interobserver and intraobserver variability should be available. It is advisable to use 4D ultrasound machines, with frame rate of minimum 24 volumes/second. KANET consists of eight

parameters. A score range of 0-5 is characterized as abnormal, a score calculated from 6-13 is considered borderline and a score range of 14-20 is normal. After that neonates should be followed up postnatally for neurological development for a two years period.

The test evaluates quantitative as well as qualitative aspects of fetal motor behavioral patterns. The parameters examined by this test are a combination of general movements (GMs) and parameters adopted from Amiel Tison Neurological assessment at term (ATNAT) (43-44). The criterion of quality and quantity of spontaneous GMs is believed to have excellent reliability in evaluating the integrity of fetal CNS (22,45). Furthermore a continuity of behavioral patterns from prenatal to the postnatal period has been proven (46-48). Both those facts justify the choice of the parameters used in this test, making KANET theoretically appropriate for the assessment of fetal behavior. According to previous reports (49-54) KANET easily recognizes serious functional impairment associated with structural abnormalities. Studies have shown that application of KANET in both low and high risk populations has given good results and especially in high risk populations, KANET may provide useful information regarding the neurological outcome of these fetuses (55). KANET is the first test which is based on 4D ultrasound, with an original scoring system and has been standardized, so it can be implemented in everyday practice, overcoming the practical difficulties and covering the gaps of methods that were used in the past for the evaluation of fetal behavior (57-60). Studies show that KANET is easily applicable to most pregnancies, the learning curve is reasonable for physicians who already have training in obstetrical ultrasound and the actual duration of KANET ranges from 15-20 minutes, showing strong evidence that it can be widely implemented in everyday clinical practice (53).

## What have studies about KANET shown so far?

One of the first studies to use a preliminary form of the KANET scoring system was that by Andonotopo et al in 2006. They aimed to assess fetal facial expression and quality of body movements and examine if they are of diagnostic value for brain impairment in fetuses with growth restriction. In that prospective study of 50 pregnancies with IUGR fetuses in the 3<sup>rd</sup> trimester of pregnancy, a tendency of less behavioural activity in IUGR than normal fetuses has been noted. The results of the study encouraged future investigation of the use of 4D ultrasound for quantitative and qualitative assessment of fetal behaviour as possible indicators of the neurological condition in IUGR fetuses (54).

The Zagreb group in 2008, were the first to introduce the KANET for the assessment of neurological status of the fetus, aiming to the detection of fetal brain and neurodevelopmental alterations due to in utero brain impairment. In order to develop the new scoring system they identified severely brain damaged neonates and neonates with good neurological condition and then compared the neonatal findings, with corresponding findings in utero. In the group of 100 low-risk pregnancies they retrospectively applied KANET. After delivery, postnatal neurological assessment (ATNAT) was performed and all neonates assessed as normal reached a score between 14-20, which was assumed to be the score of optimal neurological development. New scoring system was applied in the group of 120 high-risk pregnancies in which, based on postnatal neurological findings, three subgroups of newborns were identified: normal, mildly or moderately abnormal and abnormal. Based on this, a neurological scoring system has been proposed. All normal fetuses reached a score from 14-20. Ten fetuses who were postnatally described as mildly or moderately abnormal achieved a prenatal score of 5-13, while another ten fetuses postnatally assigned as neurologically abnormal had a prenatal score 0-5. Among this group four had alobar holoprosencephaly, one had severe hypertensive hydrocephaly, one had thanatotropic dysplasia and four fetuses had multiple malformations. This study inspired a large series of multicenter studies that used the KANET in order to assess the usefulness of this promising new scoring system for the assessment of neurological status in fetuses and the recognition of signs of early brain impairment in utero (25,32).

The results of the first multicenter study, which included 288 high risk pregnancies, from four different centers, were published in 2010. They identified seven cases with abnormal KANET and twenty five cases with borderline KANET score, yielding 32 fetuses at neurological risk. There were also 11 cases with abnormal KANET, of which 6 fetuses died in utero and 5 were terminated. The seven remaining neonates with abnormal KANET were followed up postnatally at 10 weeks and out of these seven cases, three were found to have abnormal ATNAT scoring postnatally. These were a case of arthrogryposis, a case of vermis aplasia and a fetus whose previous sibling had verified cerebral palsy. The fetuses in these three cases had especially reduced facial movements – the faces were like masks during the ultrasounds. The remaining four cases were considered normal (ventriculomegaly, pre-eclampsia, thrombophilia, oligohydramnios). Out of 25 borderline KANET there were 22 borderline newborns by ATNAT, whereas three were normal (ventriculomegaly, syndrome of intra-amniotic infection, maternal thrombocytopenia). Those who were abnormal prenatally and normal postnatally had the following

prenatal risk-factors: ventriculomegaly, Dandy-Walker malformation, skeletal dysplasia, polyhydramnios, gestational diabetes, hydrocephaly, thrombophilia, pre-eclampsia, achondroplasia, oligohydramnios, non-immune hydrops, intra-amniotic infection, IUGR, trisomy 21, thrombocytopenia. Out of three abnormal neonates after ATNAT assessment two had definitely abnormal Prechtl's premature GMs (arthrogryposis and vermis aplasia) and an additional six were considered abnormal (neonate of the mother with the previous child with CP, Dandy-Walker syndrome, hydrocephaly, trisomy 21, ventriculomegaly, non-immune hydrops). The remaining 21 children had normal optimal or normal suboptimal GMs. During their study they also followed the pregnancy of a fetus with acrania, which the mother had refused to terminate due to religious reasons, documenting the evolution of the fetal behavior from 20 weeks and as the motor control was shifting from the lower to the upper control center the fetus ended up with a very low KANET score. The authors reached the conclusion that there is a potential for antenatal detection of serious neurological conditions, especially in identifying the fetuses from high-risk pregnancies at neurological risk (49).

Miskovic et al applied KANET in 226 cases, both high and low risk pregnancies and compared the results. They found three cases of abnormal KANET, that had chromosomal abnormalities and all three had abnormal ATNAT, as well. The KANET scores from both groups were compared to the results of the ATNAT tests, and found statistically significant difference among the low and the high risk groups, for eight out of the ten KANET parameters (isolated antelexion of the head, eye blinking, facial expressions – grimacing, tongue expulsion, mouth movement such as yawning, jawing, swallowing – isolated hand movements, hand to face movements, fist and finger movements and general movements). Comparison of KANET and ATNAT showed statistically significant, moderate correlation between the two tests, which means that the neuropaediatric exam (ATNAT) confirmed the prenatal findings of 4D ultrasound examination (KANET). The authors concluded that these preliminary results were promising and stated that further studies are needed before the test could be recommended for wider clinical practice (53).

Talic et al around the same period, in a multicenter study, published the largest series of KANET so far, with 620 singleton pregnancies, both low and high risk cases (100 low risk and 520 high risk cases), excluding however fetuses with structural abnormalities, that were studied between 26 and 38 weeks of gestation. Fetuses with congenital anomalies multiple pregnancies were excluded from the study. The high risk group of patients consisted of the following subgroups: threatened preterm delivery with or

without preterm rupture of membranes (PPROM), previous child diagnosed with CP, hypertension in pregnancy with or without pre-eclampsia, diabetes before pregnancy or gestational diabetes, intrauterine growth restriction, polyhydramnios, Rhesus isoimmunisation, placental bleeding and maternal fever  $>39^{\circ}\text{C}$ . Analysis of the data confirmed statistically significant difference in the distribution of fetal KANET scores between the two populations. Impressively the largest incidence of fetuses with abnormal KANET was noticed in the subgroup of participants with a previous child diagnosed with cerebral palsy (23.8%) and the largest incidence of fetuses with borderline KANET was observed in the subgroup of mothers with fever (56.4%). The following parameters of KANET test significantly differed between the fetuses from low and high-risk pregnancies: overlapping cranial sutures, head circumference, isolated eye blinking, facial expressions, mouth movements, isolated hand movements, isolated leg movements, hand to face movements, finger movements and general movements. The authors observed that a low KANET score is predictive of both intrauterine or neonatal death – they had two intrauterine deaths in fetuses with low KANET (scores of 3 and 4 respectively) and one neonatal death (with a KANET score of 2). In 10 out of 36 fetuses with abnormal KANET after 2 and 6 months, postnatal neurological examination indicated severely abnormal finding: four of them had severe generalized spasticity. The study demonstrated the potential of KANET to detect and discriminate normal from borderline and abnormal fetal behavior in normal and in high-risk pregnancies. Other neonates are still followed up in this study, in order to reach safe conclusions (52).

Honemeyer et al studied 100 fetuses, who underwent, between 28-38 weeks of gestation, up to 3 times during their pregnancy assessment by KANET. The fetuses were followed-up postnatally, immediately after delivery and again at 12 weeks of life, with systematic neurological assessment by the neonatologist. The results from the scoring systems of pre-and postnatal evaluation were compared. Results showed that a normal prenatal KANET score is significantly predictive of normal postnatal neurological assessment of the newborn immediately after delivery and at 12 weeks of life. The authors concluded that that normal antenatal KANET scores is a very good predictor of a normal postnatal neurological outcome (61).

Lebit et al used part of the KANET to assess fetal movements throughout pregnancy in 144 low risk pregnancies, between 7-38 weeks of gestation, concluding to a specific pattern of fetal behavior for each trimester of pregnancy (34). The authors noticed that in the first trimester fetal movements grow rapidly in frequency and complexity, while in the second half of

pregnancy the motor behavior significantly increases in frequency and variability. Facial expressions and eye movements also appear in second trimester, with the first eye movements starting at about 18 weeks. In late pregnancy fetal movements show a decline and the periods of rest start to grow. This decrease is rather a consequence of the brain maturation process rather than reduced amount of amniotic fluid (25,33). They concluded that dynamic evaluation of fetal behavior reflects directly the processes of maturation and development of the central nervous system and that KANET test has much to offer in the assessment of fetal behavior (34).

A very important study was that by Talic et al which aimed to assess the differences in fetal behavior in both normal fetuses and fetuses with cerebral ventriculomegaly, by using KANET. They studied 240 fetuses between 32-36 weeks of gestation, 140 fetuses with ventriculomegaly and 100 normal fetuses. 6% of the fetuses from the low risk-control group had pathological KANET scores, while 34.9% of the fetuses with ventriculomegaly had pathological KANET. The largest number of abnormal KANET scores was found in 22 fetuses with severe ventriculomegaly, accompanied by other structural abnormalities (Dandy-Walker, Arnold-Chiari, agenesis of the corpus callosum, holoprosencephaly, encephalocele, spina bifida, choroid plexus cyst, osteogenesis imperfect type II, thanatophoric dysplasia type I and Meckel Gruber syndrome). There were no fetuses with abnormal KANET in the group of isolated mild and moderate ventriculomegaly. The authors concluded that prenatal neurological findings of the fetuses by application of KANET test is in concordance with their postnatal outcome and that evaluation of fetal behavior by KANET in fetuses with cerebral ventriculomegaly had the potential to detect fetuses with abnormal behavior, adding a functional dimension of the central nervous system evaluation to the brain morphology. Also the degree of ventriculomegaly and the presence of coexisting congenital malformations, appeared to be important factors determining the final KANET score. The results of this study were very positive and showed that KANET could provide useful information for the correct assessment and counseling of patients with a common finding, such as ventriculomegaly, the significance of which is not well defined (55).

More recently, Abo-Yaqoub *et al* studied 40 pregnant women with high risk pregnancies for neurological abnormalities, between 20 and 38 weeks of gestation using KANET scoring system and compared the results with 40 low risk cases, in order to determine the role of 4D ultrasound in prenatal assessment of fetal neurobehavior and in the prediction of adverse neurological outcome. The difference in the range of KANET score was significant

between the 2 groups and all cases with abnormal KANET proved to be abnormal postnatally, whereas those with normal or borderline KANET scores were neurologically normal at least in the early neonatal period that they were assessed. The parameters that were significantly different between the two groups were: isolated head anteflexion, isolated eye blinking, facial expressions, mouth movements, isolated hand movements, hand-to-face movements, finger movements and general movements. For isolated leg movements and cranial sutures, the difference was not significant (51).

Vladareanu et al. applied KANET in 196 singleton pregnancies (61 low risk and 135 high risk patients) between 24 and 38 weeks of gestation in a period of 3 years. Most fetuses in the study who obtained normal KANET score belonged to the low risk pregnancies, those who obtained borderline score were fetuses with intrauterine growth restriction (IUGR) and with increased resistance index (RI) of middle cerebral artery (MCA) and most fetuses with abnormal KANET score derived from pregnancies complicated by threatened preterm delivery with PPROM. There was statistical significant difference in fetal movements in the two groups. In normal pregnancies, most foetuses (93.4%) achieved a normal KANET score compared to 78.5% of the foetuses from high risk pregnancies. Borderline and abnormal scores were dominant in high risk pregnancies. In the high risk pregnancy group, most abnormal KANET scores were in pregnancies complicated by threatened preterm delivery with PPROM (25%). Most foetuses with pregnancies complicated by IUGR with MCA RI index changes and with hypertension above 160/100 mm Hg achieved borderline score (50%). The highest percentage of normal fetal movements was found in pregnancies complicated by Rh isoimmunisation without hydrops fetalis (96%). The characteristics of reduced speed and amplitude were found in the threatened preterm delivery group. There was a reduction of both number and duration of general movements in the IUGR group. The IUGR foetuses moved less and their general movements were poorly organised. Alterations in the quality of fetal movements were accompanied by considerable decrease in the quantity of fetal movements. The authors concluded that KANET can be useful for early diagnosis of neurological disorders that become manifest in perinatal and postnatal period (62).

Honemeyer et al. studied 56 singleton pregnancies (24 low-risk and 32 high-risk cases) between 28-38 weeks of gestation and applied serial KANETs on them, performing a total of 117 tests in total. They did not identify any abnormal KANET scores, but two thirds of the borderline scores occurred in the high-risk pregnancies. Because they performed more than one KANET in each pregnancy they introduced the average KANET score,

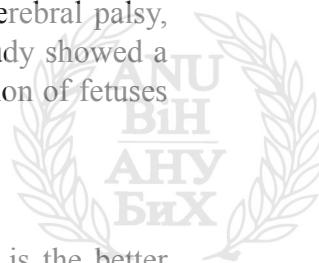
which derived from the scores of each fetus during pregnancy. Only one fetus had a borderline average KANET score, and this fetus who belonged to the high-risk group, was the only one out of 56 pregnancies who had an abnormal early neurological outcome. When the authors compared all the 18 borderline KANET scores with fetal diurnal rhythm based on maternal observation, they noticed that 89% of the borderline scores of the at-risk group were recorded at times that the mothers characterised them as active periods, compared with 33.3% in the low-risk pregnancies. The authors concluded that KANET is suggestive of expressing the risk for neurodevelopmental fetal disorders, but the connection of fetal diurnal rhythm and pregnancy risk status should be investigated further (63).

Kurjak *et al.* studied 869 high and low risk singleton pregnancies taking under consideration the results of the Doppler studies of umbilical and middle cerebral arteries, and noticed that fetal behavior was significantly different between the normal group and the following subgroups of fetuses: fetal growth restriction (FGR), gestational diabetes mellitus, threatened preterm birth, antepartum haemorrhage, maternal fever, sibling with cerebral palsy, and polyhydramnios (74). The authors concluded that their study showed a new clinical application of the KANET test in early identification of fetuses at risk for adverse neurological outcome.

## Conclusion

One of the greatest challenges of obstetrical ultrasonography is the better understanding of fetal neurological function [38,64]. Neurological problems such as cerebral palsy are poorly understood and often falsely attributed to intrapartum events, while for the majority of cerebral palsy cases it has been proven that the causative pathway starts long before delivery (65-67). Several attempts have been made in order to define normal and abnormal fetal neurological function and to develop a method of assessment of the integrity of the fetal nervous system, but still without satisfactory sensitivity (49, 66-68).

Fetal behavioral patterns are directly reflecting developmental and maturational processes of fetal central nervous system (66-68). It has been suggested that the assessment of fetal behavior during different periods of gestation may provide valuable information about normal and abnormal brain development, and contribute to the early diagnosis of various structural or functional neurological abnormalities (19). The introduction of three and four dimensional ultrasound (3D & 4D) allowed real time assessment of fetal behavior. Details of the fetal face, and especially movements of mouth, eyes (facial expressions) and fingers have been made possible with the introduction



of 4D ultrasound (69-73). KANET is the first method that attempted to use 4D ultrasound in order to assess and combine parameters of fetal behavior and form a scoring system that would assess the fetus in a comprehensive and systematic approach, in the same way that neonatologists perform a neurological assessment in newborns during the first days of their life, in order to determine their neurological status (34). KANET appears to be able to identify functional characteristics of the fetus that predict normal and abnormal neurological development and hopefully future results of the prospective multicentric studies that are taking place at the moment in the next few years it will provide more information on fetal neurology. Such information will be of great value in counseling mothers of high risk pregnancies, like for example in cases with previous child with cerebral palsy and also provide valuable evidence for cases of litigation.

## References

1. Yigiter AB, Kavak ZN. Normal standards of fetal behavior assessed by four-dimensional sonography. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006 Nov;19(11):707-21
2. Rees S, Harding R. Brain development during fetal life: influences of the intra-uterine environment. *Neurosci Lett.* 2004 May 6;361(1-3):111-4
3. Joseph R. Fetal brain and cognitive development. *Dev Rev* 1999;20:81-98
4. Kurjak A, Carrera JM, Stanojevic M, Andonotopo W, Azumendi G, Scazzocchio E, Medic E, Salihagic-Kadic A. The role of 4D sonography in the neurological assessment of early human development. *Ultrasound Rev Obstet Gynecol.* 2004;4(3):148-159
5. Eidelman AI. The living fetus e dilemmas in treatment at the edge of viability. In: Blazer S, Zimmer EZ, editors. *The embryo: scientific discovery and medical ethics.* Basel: Karger; 2005. p. 351e70.
6. Stanojevic M, Zaputovic S, Bosnjak AP. Continuity between fetal and neonatal neurobehavior. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012 Jul 16
7. Haak P, Lenski M, Hidecker MJ, Li M, Paneth N. Cerebral palsy and aging. *Dev Med Child Neurol.* 2009 Oct;51 Suppl 4:16-23
8. 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
9. Salihagic-Kadic A, Kurjak A, Medić M, Andonotopo W, Azumendi G. New data about embryonic and fetal neurodevelopment and behavior obtained by 3D and 4D sonography. *J Perinat Med.* 2005;33(6):478-90
10. Moster D, Wilcox AJ, Vollset SE, Markestad T, Lie RT. Cerebral palsy among term and postterm births. *JAMA.* 2010 Sep 1;304(9):976-82
11. Almli CR, Ball RH, Wheeler ME. Human fetal and neonatal movement patterns: gender difference and fetal-to-neonatal continuity. *Dev Psychobiol* 2001;38:252-73
12. DiPietro JA, Bronstein MH, Costigan KA, Pressmen EK, Hahn CS, Painter K, Smith BA, Yi LJ. What does fetal movement predict about behavior during the first two years of life? *Dev Phych* 2002;40:358-71

13. DiPetro JA, Hodson DM, Costigan KA, Johnson TR. Fetal antecedents of infant temperament. *Child Dev* 1996;67:2568-83
14. DiPietro JA, Costigan KA, Pressman EK. Fetal state concordance predicts infant state regulation. *Early Hum Dev* 2002;68:1-13
15. Thoman EB, Denenberg VH, Sievel J, Zeidner LP, Becker P. State organization in neonate: developmental inconsistency indicates risk for developmental dysfunction. *Neuropediatrics* 1981;12:45-54
16. St James-Roberts I, Menon-Johansson P. Predicting infant crying from fetal movement data: an exploratory study. *Early Hum Dev* 1999;54:55-62
17. Einspieler C, Prechtl HFR, Ferrari F. The qualitative assessment of general movements in preterm, term and young infants-review of the methodology. *Early Hum Dev* 1997;50:47-60
18. Prechtl HFR. Qualitative changes of spontaneous movements in fetus and preterm infant are a marker of neurological dysfunction. *Early Hum Dev* 23 (1990) 151
19. de Vries JI, Visser GH, Prechtl HF. The emergence of fetal behaviour. II. Quantitative aspects. *Early Hum Dev*. 1985 Nov;12(2):99-120.
20. de Vries JI, Visser GH, Prechtl HF. The emergence of fetal behaviour. III. Individual differences and consistencies. *Early Hum Dev*. 1988 Jan;16(1):85-103.
21. de Vries JI, Visser GH, Prechtl HF. The emergence of fetal behaviour. I. Qualitative aspects. *Early Hum Dev*. 1982 Dec;7(4):301-22
22. Nijhuis JG, ed. *Fetal Behaviour: Developmental and Perinatal aspects*. Oxford, Oxford University Press: 1992
23. Prechtl HF. State of the art of a new functional assessment of the young nervous system. An early predictor of cerebral palsy. *Early Hum Dev* 1997;50:1-11
24. Kurjak A, Luetic AT. Fetal neurobehavior assessed by three-dimensional/four dimensional sonography. *Zdrav Vestn* 2010;79:790-799
25. Salihagic-Kadic A, Medic M, Kurjak A, et al. 4D sonography in the assessment of fetal functional neurodevelopment and behavioural patterns. *Ultrasound Rev Obstet Gynecol*. 2005;5:1-15.
26. Kurjak A, Pooh R, Tikvica A, et al. Assesment of Fetal Neurobehavior by 3D/4D Ultrasound. *Fetal Neurology*. 2009:222-250.
27. Lebit DF, Vladareanu PD. The Role of 4D Ultrasound in the Assessment of Fetal Behaviour. *Maedica (Buchar)*. 2011 Apr;6(2):120-7
28. Merz E, Abramowicz JS. 3D/4D Ultrasound in Prenatal Diagnosis: Is it Time for Routine Use? *Clin Obstet Gynecol*. 2012 Mar;55(1):336-51
29. Kurjak A, Vecsek 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
30. Kurjak A, Vecsek N, Kupesic S, Azumendi G, Solak M. Four dimensional ultrasound: how muvh does it improve perinatal practice? In: Carrera JM, Chervenak FA, Kurjak A, (eds) *Controversies in perinatal medicine, studies on the fetus as a patient*. A CRC press company Parthenon Publishing New York 2003:222
31. Andonotopo W, Stanojevic M, Kurjak A, Azumendi G, Carrera JM. Assessment of fetal behavior and general movements by four-dimentional sonography. *Ultras Rev Obstet Gynecol* 2004;4:103-8
32. Kurjak A, Carrera J, Medic M, Azumendi G, Andonotopo W, Stanojevic M. The antenatal development of fetal behavioral patterns assessed by four-dimensional sonography. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2005 Jun;17(6):401-16

33. Kurjak A, Pooh R, Tikvica A, et al. Assessment of fetal neurobehaviour by 3D/4D ultrasound. *Fetal Neurology*. 2009;222-250.
34. Kurjak A, Tikvica A, Stanojevic M, Miskovic B, Ahmed B, Azumendi G, Di Renzo GC. The assessment of fetal neurobehavior by three-dimensional and four-dimensional ultrasound. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2008 Oct;21(10):675-84
35. Kurjak A, Miskovic B, Stanojevic M, Amiel-Tison C, Ahmed B, Azumendi G, Vasilj O, Andonotopo W, Turudic T, Salihagic-Kadic A. New scoring system for fetal neurobehavior assessed by three- and four-dimensional sonography. *J Perinat Med*. 2008;36(1):73-81
36. 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(1):34-51
37. 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(6):437-46
38. Tomasovic S, Predojevic M. 4D Ultrasound – Medical Devices for Recent Advances on the Etiology of Cerebral Palsy. *Acta Inform Med*. 2011;19(4):228-34
39. Kurjak A, Andonotopo W, Hafner T, Salihagic Kadic A, Stanojevic M, Azumendi G, Ahmed B, Carrera JM, Troyano JM. Normal standards for fetal neurobehavioral developments – longitudinal quantification by four-dimensional sonography. *J Perinat Med*. 2006;34(1):56-65
40. Kurjak A, Stanojevic M, Andonotopo W, Scazzocchio-Duenas E, Azumendi G, Carrera JM. Fetal behavior assessed in all three trimesters of normal pregnancy by four-dimensional ultrasonography. *Croat Med J*. 2005 Oct;46(5):772-80
41. Stanojevic M, Kurjak A, Salihagic-Kadic A, et al. Neurobehavioral continuity from fetus to neonate. *J Perinat Med* 2011;39:171-7.
42. Stanojevic M, Talic A, Miskovic B, Vasilj O, Naim Shaddad A, Ahmed B, Salihagic Kadic A, Predojevic M, Vladareanu R, Lebit D, Abu-Yaqoub S, Al-Noobi M. An Attempt to Standardize Kurjak's Antenatal Neurodevelopmental Test: Osaka Consensus Statement. *DSJUOG*. October-December 2011;5:317-29
43. Pooh RK, Pooh K. Fetal VM. *Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;1:40-46
44. Kurjak A, Ahmed B, Abo-Yaquab S, Younis M, Saleh H, Naim Shaddad A, Vasilj O, Al Bahar AJ, Miskovic B, Khenyab N. An Attempt to Introduce Neurological Test for Fetus Based on 3D and 4D Sonography *Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;2:29-34
45. Kuno A, Akiyama M, Yamashiro C, Tanaka H, Yanagihara T, Hata T. Three-dimensional sonographic assessment of fetal behavior in the early second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med*. 2001 Dec;20(12):1271-5
46. Koyanagi T, Horimoto N, Maeda H, Kukita J, Minami T, Ueda K, Nakano H. Abnormal behavioral patterns in the human fetus at term: correlation with lesion sites in the central nervous system after birth. *J Child Neurol*. 1993 Jan;8(1):19-26
47. Kurjak A, Stanojevic M, Andonotopo W, Salihagic-Kadic A, Carrera JM, Azumendi G. Behavioral pattern continuity from prenatal to postnatal life – a study by four-dimensional (4D) ultrasonography. *J Perinat Med*. 2004;32(4):346-53
48. Stanojevic M, Kurjak A. Continuity between Fetal and Neonatal Neurobehavior *Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;2:64-75
49. Kurjak A, Abo-Yaqoub S, Stanojevic M, Yigiter AB, Vasilj O, Lebit D, Shaddad AN, Ahmed B, Kavak ZN, Miskovic B, Vladareanu R, Barisic LS, Azumendi G, Younis M, Pooh

- RK, Kadic AS. 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
50. Andonotopo W, Kurjak A, Kosuta MI. Behavior of an anencephalic fetus studied by 4D sonography. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005 Feb;17(2):165-8
51. Abo-Yaqoub S, Kurjak A, Mohammed AB, Shadad A, Abdel-Maaboud M. The role of 4-D ultrasonography in prenatal assessment of fetal neurobehaviour and prediction of neurological outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Mar;25(3):231-6
52. Talic A, Kurjak A, Ahmed B, Stanojevic M, Predojevic M, Kadic AS, Di Renzo GC. The potential of 4D sonography in the assessment of fetal behavior in high-risk pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011 Jul;24(7):948-54
53. Miskovic B, Vasilj O, Stanojevic M, Ivanković D, Kerner M, Tikvica A. The comparison of fetal behavior in high risk and normal pregnancies assessed by four dimensional ultrasound. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010 Dec;23(12):1461-7
54. Andonotopo W, Kurjak A. The assessment of fetal behavior of growth restricted fetuses by 4D sonography. *J Perinat Med.* 2006;34(6):471-8
55. Talic A, Kurjak A, Stanojevic 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 Fetal Neonatal Med.* 2011 Nov; 28
56. Kurjak A, Miskovic B, Andonotopo W, Stanojevic M, Azumendi G, Vrcic H. How useful is 3D and 4D ultrasound in perinatal medicine? *J Perinat Med.* 2007;35(1):10-27
57. Horimoto N, Koyanagi T, Maeda H, Satoh S, Takashima T, Minami T, Nakano H. Can brain impairment be detected by in utero behavioural patterns? *Arch Dis Child.* 1993 Jul;69(1 Spec No):3-8
58. Morokuma S, Fukushima K, Yumoto Y, Uchimura M, Fujiwara A, Matsumoto M, Satoh S, Nakano H. Simplified ultrasound screening for fetal brain function based on behavioral pattern. *Early Hum Dev.* 2007 Mar;83(3):177-81
59. Prechtl HF, Einspieler C. Is neurological assessment of the fetus possible? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997 Dec;75(1):81-4
60. Nijhuis JG, Prechtl HF, Martin CB, Bots RS. Are there behavioral states in the human fetus? *Early Hum Dev* 1982;6:177-195
61. 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
62. Vladareanu R, Lebit D, Constantinescu S. Ultrasound assessment of fetal neurobehaviour in high-risk pregnancies. *DSJUOG* April-June 2012;6(2)Q132-47
63. Honemeyer U, Talic A, Therwat A, Paulose L, Patidar R. The clinical value of KANET in studying fetal neurobehavior in normal and at-risk pregnancies. *J Perinat Med.* 2012 Sep 28;0(0):1-11
64. Hepper PG. Fetal behavior: why so skeptical? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8:145-8
65. Greenwood C, Newman S, Impey L, Johnson A. Cerebral palsy and clinical negligence litigation: a cohort study. *BJOG.* 2003 Jan;110(1):6-11
66. Strijbis EM, Oudman I, van Essen P, MacLennan AH. Cerebral palsy and the application of the international criteria for acute intrapartum hypoxia. *Obstet Gynecol.* 2006 Jun;107(6):1357-65
67. de Vries JI, Fong BF. Changes in fetal motility as a result of congenital disorders: an overview. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 May;29(5):590-9

68. de Vries JI, Fong BF. Normal fetal motility: an overview. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Jun;27(6):701-11
69. Rosier-van Dunné FM, van Wezel-Meijler G, Bakker MP, de Groot L, Odendaal HJ, de Vries JI. General movements in the perinatal period and its relation to echogenicity changes in the brain. *Early Hum Dev.* 2010 Feb;86(2):83-6
70. Hata T, Kanenishi K, Akiyama M, Tanaka H, Kimura K. Real-time 3-D sonographic observation of fetal facial expression. *J Obstet Gynaecol Res.* 2005 Aug;31(4):337-40
71. Kozuma S, Baba K, Okai T, Taketani Y. Dynamic observation of the fetal face by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999 Apr;13(4):283-4.
72. 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 Jan;196(1):16-28
73. Kurjak A, Predojevic M, Salihagic-Kadic A. Fetal Brain Function: Lessons Learned and Future Challenges of 4D Sonography. *Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; April-June 2011: Vol.2, Issue 5. Pages No:85-92
74. Kurjak A, Talic A, Honemeyer U, Stanojevic M, Zalud I. Comparison between antenatal neurodevelopmental test and fetal Doppler in the assessment of fetal well being. *J Perinat Med.* 2013 Jan;41(1):107-14
75. Athanasiadis AP, Mikos T, Tambakoudis GP, Theodoridis TD, Papastergiou M, Assimakopoulos E, Tarlatzis BC. Neurodevelopmental fetal assessment using KANET scoring system in low and high risk pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013 Mar;26(4):363-8.
76. 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 Fetal Neonatal Med.* 2013 Jun 20.



## Funkcija fetalnog mozga ispitana KANET testom

*Asim Kurjak<sup>4</sup>*

Rektor, DIU Libertas Međunarodno sveučilište, Zagreb, Hrvatska

### Sažetak

Jedan od najvećih izazova u suvremenoj perinatalnoj medicini je upoznavanje funkcije fetalnog mozga. Ultrazvučna dijagnostika napravila je snažan prodor u gotovo potpuno razumijevanje strukturalnih normalnih i abnormalnih promjena fetalnog CNS-a. To nije tako s funkcionalnim ispitivanjima i tu se nalazimo tek na početku.

2008. godine veliki multinacionalni znanstveni projekt proizveo je novi test koji omogućava prenatalno ispitivanje funkcije fetalnog mozga. U čast

<sup>4</sup> Prof. dr. Asim Kurjak, rektor DIU Libertas Međunarodnog sveučilišta, Trg J. F. Kennedyja 6b, HR – 10000 Zagreb; tel.: +385 91 4712096; e-mail: asim.kurjak@public.carnet.hr

voditelja projekta A. Kurjaka test je međunarodni konsensus u Osaki nazvao po njemu KANET, Kurjak Antenatal Neurodevelopmental Test. Istraživanja u 10 sveučilišnih središta u svijetu zaključuju da je test vrlo korisna novina jer se po prvi put u kliničku praksu uvodi novi test temeljen na praćenju pokreta fetusa, izrazima lica i kontinuitetu između fetalnog i neonatalnog ponašanja. Multicentrične studije pokazale su iznenađujuće visoku podudarnost pa je test preporučen za rutinsku upotrebu u svih trudnica, niskorizičnih i visokorizičnih. Preliminarni rezultati pokazuju da se upotrebom KANET-a mogu još u maternici prepoznati fetusi s neurološkim oštećenjima od kojih je najteži oblik moždana paraliza. Utvrđeno je da kvalitet i kvantitet fetalnih pokreta pokazuje različite i uočljive parametre u neurološki zdravih fetusa u odnosu na one s neurološkim poremećajima. Skora rutinska upotreba omogućit će prenatalno otkrivanje moždane paralize. Kako bez dijagnoze nema terapije, jednom utvrđena međunarodna prihvatljivost testa stimulirat će na traganje za metodama liječenja ove do sada neizlječive bolesti. Znanost zna desetine neuroprotektivnih supstanci koje bi se mogle uvoditi izravno u fetalni krvotok metodom kordocenteze i tako još u maternici liječiti neurološke poremećaje fetusa. To otvara jednu posve novu stranicu u povijesti fetalne terapije gdje je i mrvica novog znanja dragocjena. Autori prikazuju povijest KANET testa, detaljnu analizu međunarodnih rezultata i daju praktične upute kako test racionalno i pouzdano primijeniti u trudnice.

**Ključne riječi:** fetalno ponašanje, funkcija fetalnog mozga, KANET test, 4D ultrazvuk



# SCREENING TESTS FOR FETAL CHROMOSOMAL AND STRUCTURAL ABNORMALITIES

*Nataša Tul<sup>5</sup>*

Department of Perinatology, Division of Obstetrics and Gynecology  
University medical center Ljubljana, Slovenia

## Abstract

Fetal chromosomal and structural abnormalities are one of major causes of perinatal mortality and morbidity. Screening for fetal chromosomal and structural abnormalities is an important part of prenatal care today in the parts of the world where economical situation permit it.

Today, first trimester biochemical and ultrasound screening is “gold standard” in prenatal care in many countries in Europe and other parts of the world. If done in a standardized way, it permits high detection of chromosomal and structural fetal anomalies between 11-14 gestational weeks. Pre and post-test counseling must be available for all pregnant women.

The aims of second trimester scans, which are performed between 18 and 24 week of gestation, are to determine fetal biometry and anatomy, to detect structural abnormalities and (re)assess risk for chromosomal abnormalities by checking for soft markers and to assess risk for preterm delivery by measuring cervix of the uterus and for preeclampsia by assessment of uterine arteries Doppler.

**Key words:** screening test, abnormalities

## Introduction

Fetal chromosomal and structural abnormalities are one of major causes of perinatal mortality and morbidity. Screening for fetal chromosomal and structural abnormalities is an important part of prenatal care today in the parts of the world where economical situation permit it.

The main tool for detection of fetal abnormalities is ultrasound (US) examination. According to current recommendations in Slovenia, we routinely offer to all pregnant women two US examinations – at the first prenatal

<sup>5</sup> Nataša Tul-Mandić, PhD, Department of Perinatology, Division of Obstetrics and Gynecology, University medical center Ljubljana, Šlajmerjeva 3, SI – 1000 Ljubljana; e-mail: [natasa.tul@kclj.si](mailto:natasa.tul@kclj.si)

visit in the mid-trimester, but majority of women have also scan at 11-14 weeks (so called “nuchal scan”). The last two, are the most important scans for screening and detecting fetal chromosomal and structural abnormalities.

## Early first trimester scan

At the first prenatal visit, this is in majority of cases before 10th gestational week, US is done to diagnose:

- pregnancy location (intrauterine / extrauterine / unknown location)
- viability (presence of heart activity),
- number of embryos,
- chorionicity in cases of multiple pregnancies (number of gestational sacs, number of yolk sacs),
- duration of the pregnancy (dating). Gestational age is calculated from the first day of last menstrual period (LMP). Measuring embryo or fetus with US for estimation of duration of gestation is the most accurate before 14 week. Until 12-13 weeks, measuring crown-rump length (CRL) is very accurate. Changing estimated day of delivery is recommended only if US estimation is more than 7 days different that estimation by last menstrual period or in the cases of unknown LMP.
- assess organs in the maternal pelvis, mainly uterus and ovaries, to seek for abnormal masses.

All this data, together with detailed maternal general and obstetrical anamnesis, are very important for planning pregnancy care and further US examinations. Early scan is usually performed by transvaginal examination.

## First trimester scan (11-14 weeks)

Main goals of scan at 11-14 weeks are to assess:

- number of fetuses,
- viability,
- chorionicity (number of placentas, lambda or tau/T sign (Figure 1). Chorionicity must be determined by 16 gestational week, later is less accurate),
- biometry (CRL, biparietal diameter, head and abdomen circumference, femur length for confirmation of the duration of pregnancy or re-dating in cases where US was not done before and estimation by US is more than 7 days different that estimation by LMP),
- assessment of basic fetal anatomy,
- assessment of risk for chromosomal abnormalities, mainly for trisomy 21 (T21).

By careful anatomic assessment, number of important major fetal abnormalities can be diagnosed at or after 11 weeks of gestation: acrania and anencephalia, holoprosencephaly, omphalocele, gastroschis, hydrops fetalis, cystic hygroma, gross limb defects and others. Suspicion of spina bifida can be raised by assessing intracranial translucency and of many other abnormalities by assessing anatomic land-marks and measuring fetus (ed diaphragmatic hernia, major heart and skeletal abnormalities, etc).

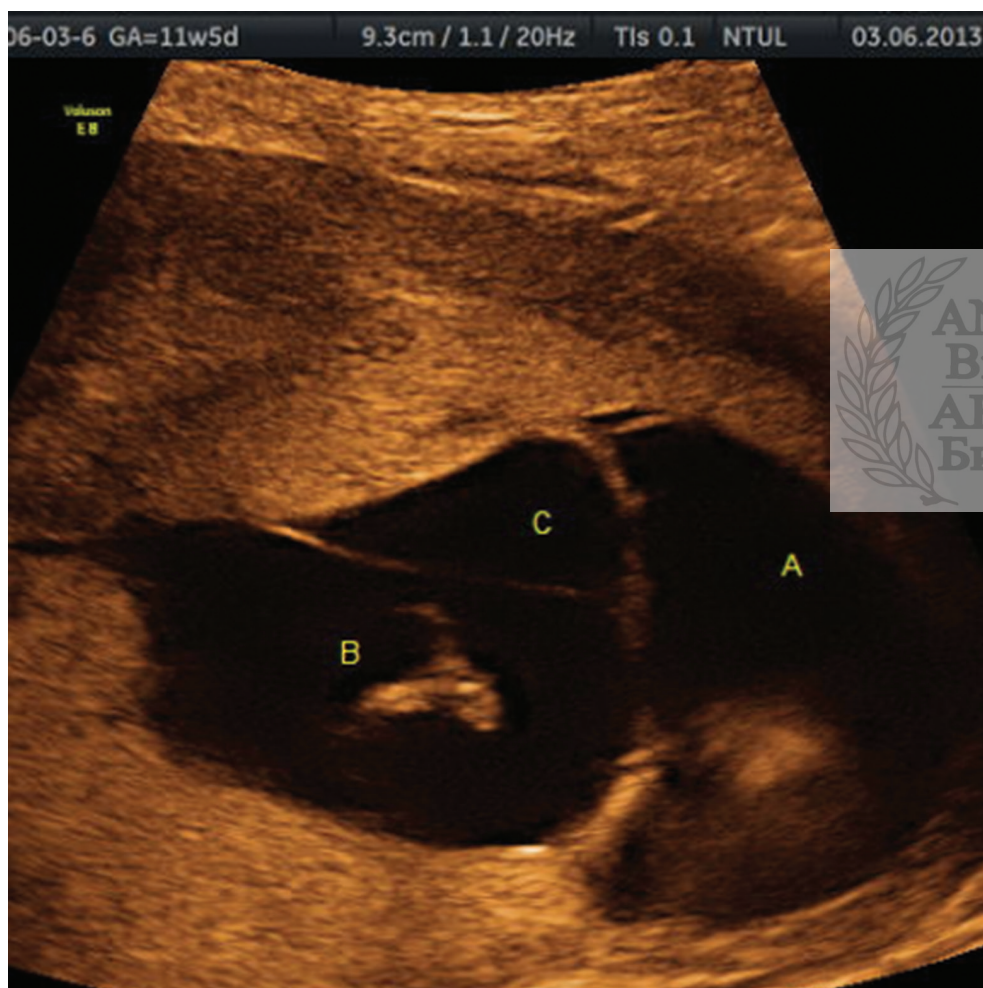


*Figure 1: Ultrasound picture of trichorionic triamniotic pregnancy at 11 weeks and 5 days. This is a dichorionic triamniotic pregnancy. Membrane between fetus B and C is thin, we can see T sign – this are monozygotic twins. Membrane between fetus A and other two fetuses is thick, we can see  $\lambda$  sign, dichorionic pregnancy.*

## Screening for trisomy 21 and other chromosomal abnormalities

First prenatal diagnosis of trisomy 21 (T21) was done in 1968 by amniocentesis. Even today, diagnosis of chromosomal abnormalities can be made only by an invasive test, the most are chorionic villi sampling and amniocentesis. All the other tests are screening tests.

Prenatal screening for mainly T21 (but also other chromosomal abnormalities) was introduced in developed world in late 70-ies and 80-ies years of the XX century. It was based on maternal age.

At the same time, in UK, screening with  $\alpha$ -feto-protein (AFP) for neural tube defects was introduced. This was the first population screening for fetal structural abnormalities. The discovery that APF is low in women caring fetuses with chromosomal abnormalities, lead to development of second trimester biochemical screening for chromosomal abnormalities in 2<sup>nd</sup> trimester at the end of 80-ies. Screening for structural abnormalities with 2<sup>nd</sup> trimester US examination started to be routine practice at that time. Few years later, first trimester biochemical screening for chromosomal abnormalities was introduced as very effective method, especially in combination with nuchal translucency (NT) (Table 1). With technological improvement and clinical knowledge, first trimester US examination became very efficient screening not only for chromosomal, but also for structural abnormalities.

Today, first trimester biochemical and US screening is “gold standard” in prenatal care in many countries in Europe and other parts of the world. If done in a standardized way, it permits high detection of chromosomal and structural fetal anomalies between 11-14 gestational weeks. Pre and post-test counseling must be available for all pregnant women.

Nuchal translucency (NT) is a structure behind the fetal neck (in the nuchal region) (Figure 2). Accurate measurements according to well defined standards available from Fetal Medicine Foundation (<https://fetalmedicine.org/the-11-13-weeks-scan>) provide an efficient screening and individual risk assessment for chromosomal abnormalities and can be a marker also for other genetic and structural fetal abnormalities (eg heart defects). It is very important to strictly follow recommendations from FMF to achieve good results.

In combination with other biochemical (free hCG, PAPP-A) and biophysical (nasal bone (Figure 2), ductus venosus and tricuspid valve assessment) markers, the detection of T21 can be > 90% for a low screen positive rate (3%).

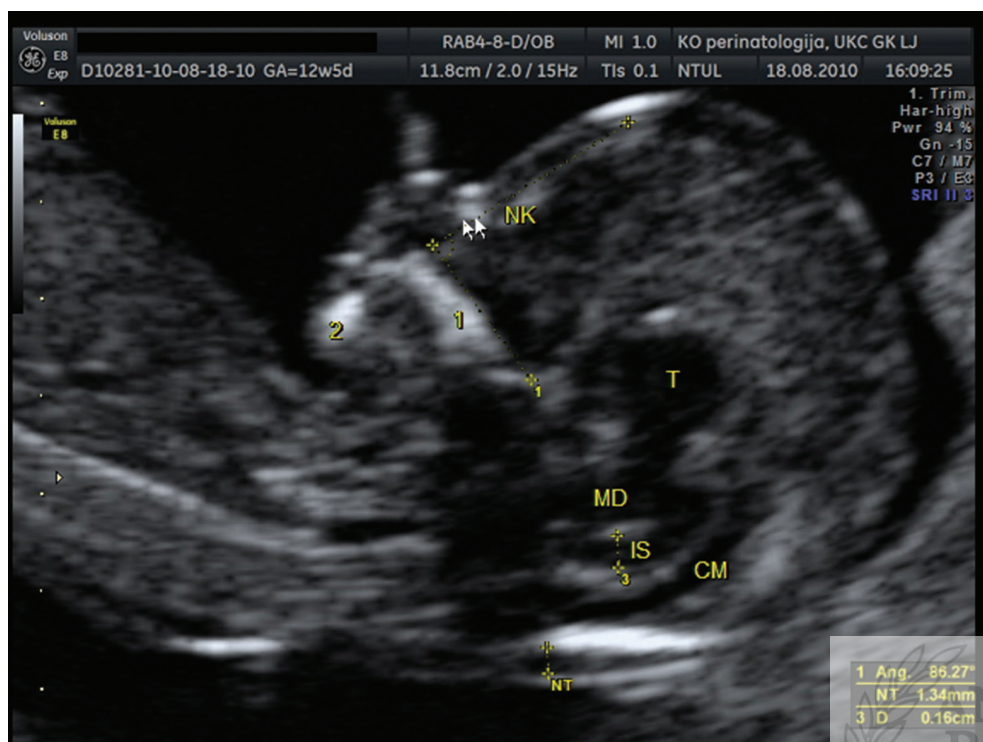


Figure 2: Sagittal view of fetal head at 12 weeks. Assessment of 3 markers for chromosomal abnormalities (NT, NK, facial angle) and a marker for spina bifida (IS) is possible on this view. NK – nasal bone, marked with 2 arrows, 1 – upper jaw, 2 – lower jaw, NT – nuchal translucency, T – thalamus, MD – brainstem, IS – intracranial translucency = 4<sup>th</sup> ventricle, CM – cisterna magna. Facial angle is marked by small dots.

Table 1: Detection rate of trisomy 21 (T21) for different screening tests at 5% of screen positive rate: NT – nuchal translucency, hCG – free human chorionic gonadotrophin, PAPP-A – pregnancy associated plasma protein A.

| Screening test                                        | Detection rate of T21 |
|-------------------------------------------------------|-----------------------|
| Maternal age                                          | 30%                   |
| Maternal age + quadruple test in 2nd trimester        | 75%                   |
| Maternal age + NT                                     | 70-80%                |
| Maternal age + NT + $\beta$ hCG + PAPP-A              | 85-90%                |
| Maternal age + NT + nasal bone                        | 90%                   |
| Maternal age + NT + nasal bone + $\beta$ hCG + PAPP-A | 97%                   |

In the last years, screening for most common chromosomal abnormalities with cell free fetal DNA (cffDNA) has been offered to many pregnant women. It is very efficient test, but again – pre and post-test counseling must

be done by highly educated personal and ultrasound examination should be done in all cases prior to test. Detailed ultrasound examination should be done to detect cases of structural, chromosomal or genetic abnormalities which cannot be detected by cfDNA, cases of multiple pregnancies, to assess risk for preterm delivery, preeclampsia. False positive results are very rare (< 0.5%), but must be confirmed by diagnostic test.

## Second trimester scan

In general, second trimester scan is a scan at 14-28 weeks, but usually we mean 18-24 week scan. Main goals of scan at 18-24 weeks are to assess:

- number of fetuses (if not done before),
- viability,
- biometry (biparietal diameter, head and abdomen circumference, femur length),
- amniotic fluid assessment,
- placental position and appearance,
- assessment of fetal anatomy and soft markers for chromosomal abnormalities, mainly for T21.

We recommend also to measure cervical length (as a screening for preterm delivery) and to assess flow in uterine arteries by Doppler (screening for preeclampsia and growth restriction). At the end of the scan, all the standard structures must be visible (check lists are available). Absence of normally present structures or presence of an additional structure, abnormal biometry, abnormal amount of amniotic fluid, abnormal fetal movements raise a suspicion of abnormal development and must be evaluated in details.

## References

1. <https://fetalmedicine.org>
2. [www.openultrasound.com](http://www.openultrasound.com)
3. Bromley B, Shipp TD, Lyons J, Navathe RS, Groszmann Y, Benacerraf BR. Detection of fetal structural anomalies in a basic first-trimester screening program for aneuploidy. J Ultrasound Med. 2014 Oct;33(10):1737-45
4. Nicolaides KH. Turning the pyramid of prenatal care. Fetal Diagn Ther. 2011;29(3):183-96
5. Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, Lau TK, Papageorgiou AT, Raine-Fenning NJ, Stirnemann J, Suresh S, Tabor A, Timor-Tritsch IE, Toi A, Yeo G. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013 Jan;41(1):102-13.
6. Salomon LJ, Alfirevic Z, Audibert F, Kagan KO, Yeo G, Raine-Fenning N; ISUOG Clinical Standards Committee. ISUOG consensus statement on the impact of non-invasive prenatal testing (NIPT) on prenatal ultrasound practice. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014 Jul;44(1):122-3.

7. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen SL, Kalache K, Leung KY, Malinge G, Munoz H, Prefumo F, Toi A, Lee W; ISUOG Clinical Standards Committee. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Jan;37(1):116-26.
8. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Carvalho JS, Allan LD, Chaoui R, Copel JA, DeVore GR, Hecher K, Lee W, Munoz H, Paladini D, Tutschek B, Yagel S. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Mar;41(3):348-59.
9. Pergament E, Cuckle H, Zimmermann B, Banjevic M, Sigurjonsson S, Ryan A, Hall MP, Dodd M, Lacroute P, Stosic M, Chopra N, Hunkapiller N, Prosen DE, McAdoo S, Demko Z, Siddiqui A, Hill M, Rabinowitz M. Single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal screening in a high-risk and low-risk cohort. *Obstet Gynecol.* 2014 Aug;124(2 Pt 1):210-8.

## Skrining testovi za fetalne hromozomske i strukturne abnormalnosti

*Nataša Tul<sup>6</sup>*

Univerzitetni klinični center Ljubljana. Ginekološka klinika.  
Klinični oddelek za perinatologijo, Ljubljana, Slovenia



### Sažetak

Fetalne hromozomske i strukturne abnormalnosti su jedan od glavnih uzroka perinatalne smrtnosti i morbiditeta. Screening fetalnih hromozomskih i strukturnih abnormalnosti je važan dio prenatalne brige danas, u dijelovima svijeta gdje ekonomska situacija to dozvoljava.

Danas je biohemijski i ultrazvučni screening u prvom trimestru „zlatni standard“ u prenatalnoj njezi u mnogim zemljama Europe i drugim dijelovima svijeta. Ako se radi na standardiziran način, rezultira velikim brojem detektiranih hromozomskih i strukturnih fetalnih anomalija između 11. i 14. gestacijske nedjelje. Svim trudnicama mora se omogućiti savjetovanje prije i poslije testa.

Ciljevi skeniranja drugog trimestra, koje se obavljaju između 18. i 24. tjedna gestacije, jesu da se utvrdi fetalna biometrija i anatomija, odrede strukturne abnormalnosti i (ponovna) procjena rizika za hromosomne abnormalnosti provjerom soft markera te evaluacija rizika za prevremeni porođaj mjerenjem grlića maternice i preeklampsiju evaluacijom Dopplera uterinih arterija.

**Ključne riječi:** screening test, abnormalnost

<sup>6</sup> Doc. dr. Nataša Tul-Mandić, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Klinični oddelek za perinatologijo, Šljajmerjeva 3, SI – 1000 Ljubljana; e-mail: [natasa.tul@kclj.si](mailto:natasa.tul@kclj.si)

# FETALNI STRES I NJEGOVE POSLJEDICE NA ZDRAVLJE

*Aida Salihagić Kadić<sup>7</sup>*

Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zavod za fiziologiju, Zagreb, Hrvatska

## Sažetak

Iako fetalni stres već desetljećima privlači pozornost, tek je odnedavno sasvim jasno da njegovi učinci mogu ostaviti dugotrajne posljedice na zdravlje. Cilj ovog preglednog rada je prikazati odgovor fetusa na stres te prenatalne, kao i doživotne posljedice tog stresa.

Veliki broj okolišnih čimbenika potiče fetalni odgovor na stres. Majčina pothranjenost ili insuficijencija posteljice mogu promijeniti intrauterini okoliš i uzrokovati fetalni stres. Bolni podražaji također uzrokuju reakciju fetusa na stres. Nadalje, prenatalni stres može biti posljedica teškog emocionalnog stresa majke ili stresnih životnih događaja.

Primarna je uloga stresa zaštita organizma, ali prenatalni stres može interferirati s fetalnim neurorazvojem, kao i s razvojem drugih organa i organskih sustava. Naše istraživanje, provedeno 4D ultrazvukom, pokazuje da stres fetusa utječe na obrasce njegova ponašanja (fetalno je ponašanje odraz razvojnih i maturacijskih procesa središnjeg živčanog sustava). Utvrđeno je i da kronično izlaganje fetusa visokim razinama endogenih ili egzogenih glukokortikoida ima štetne učinke na rast pluća, i čak na rast cijelog organizma. Štoviše, novija istraživanja jasno ukazuju na to da kardiometabolički poremećaji, promjene ponašanja i neuropsihijatrijska oštećenja u odrasloj dobi i/ili djetinjstvu mogu imati svoje korijene u fetalnom razdoblju života. Možemo zaključiti da je intrauterini okoliš lišen stresa neophodan preduvjet za uredan prenatalni rast i razvoj, kao i za dobro zdravlje u djetinjstvu i odrasloj dobi.

**Ključne riječi:** fetalni stres, fetalni neurorazvoj i ponašanje, posljedice fetalnog stresa

## Uvod

Potencijal razvoja fetusa determiniran je u trenutku oplodnje njegovim genetskim naslijeđem, a u kojoj mjeri će se taj potencijal razviti određuje okoliš.

<sup>7</sup> Prof. dr. sc. Aida Salihagić Kadić, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zavod za fiziologiju, Šalata 3b, HR – 10000 Zagreb; tel.: +385 14 566 763, fax: +385 14 590 207; e-mail: asalih@mef.hr

Fiziološki intrauterini okoliš lišen stresa neophodan je za uredan fetalni rast i razvoj, a u održavanju takvog okoliša aktivno sudjeluju majka i fetus. Štoviše, fetus aktivno sudjeluje i u svome rastu te razvoju organa i organskih sustava, a fiziološki, razvojni i bihevioralni odgovori obuhvaćaju njegovu reakciju na stres (1). Uzroci su fetalnog stresa majčina pothranjenost, insuficijencija posteljice, bolni podražaji. Dokazano je da fetus na bolne podražaje reagira lučenjem noradrenalina, kortizola i  $\beta$ -endorfina između 18. i 23. tjedna trudnoće. Prema nekim znanstvenim istraživanjima, težak emocionalni stres majke i stresni životni događaji također mogu mijenjati uvjete intrauterinog okoliša te potaknuti razvoj fetalnog stresa (za reference vidjeti 2). Visoke plazmatske koncentracije hormona koji se luče u stresu nađene su u fetusa s intrauterinim zastojem rasta (IUGR od engl. *IntraUterine Growth Restriction*) (3), te u fetusa iz trudnoća kompliciranih preeklampsijom (4). Prenatalno izlaganje stresu utječe na fetalni neurorazvoj, kao i na razvoj mnogih organa i organskih sustava, te ostavlja dugotrajne posljedice na zdravlje.

## Fetalni neurorazvoj i prenatalni stres

U neuromotoričkom razvoju ploda važan je događaj izvođenje prvih spontanih pokreta koji se pojavljuju oko 6. ili 7. tjedna trudnoće. Ti pokreti obuhvaćaju sporu fleksiju i ekstenziju trupa, a posljedica su neuralne aktivnosti koja potječe iz motoneurona kralježnične moždine. Oko 7. tjedna trudnoće pojavljuje se i najranija motorička refleksna aktivnost, što upućuje na postojanje prvih aferentno-eferentnih krugova u kralježničnoj moždini. Generalizirani ili opći pokreti prvi su kompleksni fetalni pokreti koji uključuju pokrete glave, trupa i ekstremiteta. Interpretiraju se kao prvi pokazatelj sudjelovanja supraspinalnih struktura u kontroli motoričke aktivnosti i mogu se uočiti između 8. i 9. tjedna trudnoće (za ref. vidjeti 2).

Oko 7. tjedna trudnoće počinje se razvijati moždano deblo, a krajem 8. tjedna formiraju se osnovne strukture diencefalona i moždanih hemisfera. Kako produljena moždina sazrijeva prije ostalih struktura moždanog debla koje su smještene rostralnije (pons, mezencefalon), refleksni pokreti glave, tijela, ekstremiteta, kao i pokreti nalik disanju i promjene srčane frekvencije pojavljuju se prije drugih funkcija, u 9. i 10. tjednu trudnoće. Fetalni pokreti lica, koje kontroliraju i V te VII kranijalni živac (jezgre se nalaze u ponsu), pojavljuju se između 10. i 11. tjedna gestacije (5). Tijekom prvog tromjesječja moždano deblo postupno preuzima kontrolu nad fetalnim pokretima i obrascima ponašanja, što rezultira širenjem njihovog repertoara, već od 10. tjedna nadalje (za reference vidjeti 2).

U 10. tjednu fetus počinje pokazivati i prve znakove dominantnosti desne ili lijeve ruke. Stimulacija mozga utječe na njegovu organizaciju, a fetalna motorička aktivnost potiče mozak u razvoju dominantnosti jedne hemisfere, što zatim rezultira lateralizacijom funkcije (6). Prenatalni stres u 2. i 3. tromjesečju uzrok je gubitka lateralizacije i mješovite dominantnosti ruku u dječjoj dobi (7). Smanjena je asimetrija u motoričkoj reprezentaciji hemisfere, a to može biti pokazatelj odstupanja u normalnom razvoju mozga (8). Mješovita je dominantnost ruku zajedničko obilježje ADHD-a, shizofrenije i autizma. Sve je više dokaza za to da prenatalni stres povećava rizik nastanka tih poremećaja i bolesti (za ref. vidjeti 9).

Generalizirani su pokreti, prema našim rezultatima istraživanja, najčešći pokreti fetusa u razdoblju od 9. do 14. tjedna trudnoće (10). Nadalje, naše istraživanje provedeno četverodimenzionalnim (4D) ultrazvukom pokazalo je da se frekvencije različitih obrazaca pokreta, poput generaliziranih pokreta, izoliranih pokreta ruku i nogu, istezanja i pokreta glavice, povećavaju tijekom prvog tromjesečja trudnoće (11).

Širokom repertoaru aktivnosti fetusa koji obuhvaća i gutanje, sisanje palca ili drugih prstića, zijevanje, pokrete poput mljackanja, štucanje, pridružuju se u drugom tromjesečju i spori pokreti očiju. Pojavljuju se između 16. i 18. tjedna jer mezencefalon tek tada počinje sazrijevati (za ref. vidjeti 2). Uporabom 4D ultrazvuka otkriveno je i postojanje fetalnih pokreta, izraza lica sličnih emocionalnim izrazima u djece i odraslih (npr. grimasa, osmjehivanja, mrgođenja) u drugom i trećem tromjesečju trudnoće (12). Među najučestalijim facijalnim obrascima pokreta u drugom trimestru jest obrazac izoliranog treptanja očiju te gutanje i sisanje (11). U trećem je tromjesečju zamijećena stagnacija ili smanjenje frekvencije fetalnih facijalnih pokreta te smanjenje učestalosti generaliziranih pokreta, kao i pokreta glavice i ručica. To je posljedica sazrijevanja moždanog debla, što uzrokuje i povećanje složenosti pokreta. Podjedinice moždanog debla glavni su regulatori svih obrazaca fetalnog ponašanja sve do kraja trudnoće (5). U EEG-u se pojavljuju obrasci spavanja i budnosti u 30. tjednu, što je također posljedica sazrijevanja moždanog debla. Zanimljivo je opažanje da fetus i novorođenče imaju slične cikluse budnosti i spavanja (13), a oni mogu biti poremećeni prenatalnim stresom (14).

Novija istraživanja ukazuju na važnost fetalne motoričke aktivnosti u razvoju živčanog sustava i mišića (za ref. vidjeti 2). Pokreti očiju imaju važnu ulogu u diferencijaciji stanica mrežnice i funkcionalnom sazrijevanju oka. Pokreti poput disanja neophodni su za razvoj respiracijskih mišića i pluća. Fetalni pokreti gutanja pridonose ne samo razvoju probavnog sustava

već i regulaciji volumena amnijske tekućine te somatskom rastu fetusa. Ti se pokreti mijenjaju u stanjima koja uzrokuju fetalni stres. Pokazano je da IUGR, emocionalni stres majke, injekcija kortikosteroida primijenjena radi sazrijevanja fetalnih pluća, uzrokuju kvantitativne ili kvalitativne promjene spontanih pokreta fetusa (za ref. vidjeti 2). Upravo procjena spontane motoričke aktivnosti fetusa pomoću 4D ultrazvuka čini osnovu novog prenatalnog neurološkog bodovnog testa, nazvanog KANET (engl. *the Kurjak Antenatal Neurodevelopmental Test*) (15). Naši rezultati pokazuju da ovaj test ima sposobnost prepoznavanja abnormalnog ponašanja u fetusa s IUGR-om i hipoksijom te uznapredovalim hemodinamskim poremećajima, praćenim lošim ishodom trudnoće (16). Uočen je oskudan repertoar fetalnih pokreta sa značajnim kvantitativnim i kvalitativnim promjenama, izgled lica poput maske, bez ikakve facijalne ekspresije, a nađen je i neurološki palac.

Osim pokreta i tjelesne aktivnosti, važnu ulogu u životu fetusa ima i policijski matriks taktilnih osjeta. Njegov neurosenzorički razvoj započinje vrlo rano. Taktilni osjeti, poput dodira i boli, među prvim se počinju razvijati, oko 7. tjedna trudnoće (za ref. vidjeti 2).

Odavno se među stručnjacima različitih područja znanosti vode polemike o tome osjeća li fetus bol. Postoji nekoliko različitih reakcija na bol. Ona najjednostavnija, refleksna motorička reakcija je uklanjanje podražnog dijela tijela od bolnog podražaja. Sljedeća nesvjesna reakcija uključuje lučenje stresnih hormona, kortizola i katekolamina, dok je najkompleksnija reakcija svjesno doživljavanje boli i emotivno reagiranje na nju. Možemo sa sigurnošću tvrditi da su prve dvije reakcije prisutne već tijekom intrauterinog života (pojavljivanje motoričkih refleksa – 7,5 tjedana, lučenje stresnih hormona – između 18. i 23. tjedna) (za ref. vidjeti 2). Da bi se bolni podražaj mogao svjesno doživjeti, moraju postojati neuralne veze između perifernih živčanih završetaka koji ga zamjećuju i moždane kore (17). Talamokortikalni put formiran je između 22. i 26. tjedna te je nakon tog razdoblja fetus najvjerojatnije sposoban svjesno zamijetiti bolni podražaj. Somatosenzorički evocirani potencijali, koji ukazuju na procesiranje osjeta boli u somatosenzoričkom korteksu, mogu se zabilježiti od 29. tjedna trudnoće. Unatoč velikom zanimanju za svjesno doživljavanje i pamćenje boli, nesvjesne reakcije, pogotovo lučenje stresnih hormona i njihov dalekosežni štetni učinak, vjerojatno su po razvoj ljudskog ploda opasniji od eventualnih zastrašujućih uspomena. Važno je naglasiti da se hormonski, metabolički i autonomni odgovori fetusa na bolne podražaje potiskuju analgeticima, a iz kliničke perspektive su od velikog značenja nalazi da se reakcija na stres i njegove posljedice mogu spriječiti odgovarajućim tretmanom boli (18).

Kemijski osjeti, poput osjeta okusa, također se razvijaju tijekom intrauterinog života. Fetus doživljava prve okuse hrane u maternici, gutajući amnijsku tekućinu. Okusni se pupoljci pojavljuju već u 7. tjednu trudnoće. Izlučivanje glavnih regulatora uzimanja hrane, neuropeptida Y (NPY) i leptina, započinje između 16. i 18. tjedna (za ref. vidjeti 2). NPY je hipotalamična tvar koja snažno potiče apetit, a leptin je faktor sitosti. Eksperimentalni podaci upućuju na zaključak da leptin značajno potiče gutanje fetusa. Neki istraživači vjeruju da je izostanak inhibicijskog učinka leptina odgovoran za poticanje unosa hrane i povećanje tjelesne mase u novorođenčadi, unatoč visokom udjelu masti u ukupnoj tjelesnoj masi. Također je utvrđeno da fetalno gutanje ovisi o osjetu žeđi, ali i o okusu plodove vode. Ono se značajno smanjuje pri gorkom ili kiselom, a povećava pri slatkome okusu. Nedavno provedena istraživanja pokazuju da prenatalna zbivanja utječu na regulaciju apetita i tjelesne mase u djece i odraslih osoba (19,20). Nepovoljan intrauterini okoliš i prenatalni stres, interferirajući s razvojem hipotalamičkih jezgara i centara za sitost i hranjenje, mogu rezultirati poremećenim ponašanjem vezanim uz uzimanje hrane, hiperfagijom te pretilošću u djetinjstvu i/ili odrasloj dobi (za lit. vidjeti 2).

## Neuroendokrini odgovor fetusa na stres

Fetalna neuroendokrina reakcija na stres pojavljuje se sredinom trudnoće, a obuhvaća lučenje hormona koji oslobađa kortikotropin (CRH), adrenokortikotropnog hormona (ACTH) i kortizola (21). Već je dugi niz godina poznato da se fetus adaptira na stres ubrzanom maturacijom pluća i mozga. Međutim, sve je više dokaza za to da kronična izloženost visokim koncentracijama glukokortikoida, bilo zbog stresa ili egzogene primjene, ima dugoročno vrlo štetne učinke (22,23). Eksperimentalni podaci upućuju na to da kortizol, iako ubrzava maturaciju pluća i omogućava preživljavanje nedonoščadi, može negativno utjecati na rast pluća, razvoj sekundarnih alveolarnih septi, čak i na rast cijelog organizma (24). Prekomjerno izlaganje glukokortikoidima, ometanjem proliferacije stanica, uzrokuje zastoje u rastu ljudskih fetusa (25). Nadalje, ubrzano sazrijevanje mozga povezano je s njegovim strukturnim promjenama, ali i s promjenama ponašanja. Stres potiče strukturne promjene u hipokampusu koje se povezuju s poteškoćama pamćenja i učenja (22,23). Promjene ponašanja u fetusa izloženih stresu uključuju promijenjen odgovor na novi podražaj i prekomjernu uznemirenost. Također je dokazano da fetalni ACTH može oštetiti motoričku koordinaciju i tonus mišića, smanjiti pažnju te uzrokovati razdražljivost (za lit. vidjeti 2). Fetalni CRH ima ulogu u započinjanju i napredovanju porođaja te na taj način fetus aktivno sudjeluje

u određivanju njegova termina. Već je desetljećima poznato da je nepovoljan intrauterini okoliš povezan s povećanim rizikom prijevremenog porođaja (26), a niska porođajna masa znak je također nepovoljnog intrauterinog okoliša te prenatalnog stresa (27).

## Dugotrajni učinci fetalnog stresa

Prenatalni stres uzrokuje značajna oštećenja funkcije hipokampusa (28) i poremećaj neurorazvoja u ranom djetinjstvu (27). Njegovi dugotrajni učinci na neurorazvoj obuhvaćaju široku lepezu poremećaja i bolesti u djece, uključujući ADHD sindrom, poremećaj spavanja, ponašanja, psihijatrijske poremećaje poput shizofrenije, depresivnih i neurotičnih simptoma, zlouporabu droge i anksioznost (za ref. vidjeti 28). Nadalje, povećani stres majke u trudnoći utječe na razvoj djetetovog temperamenta te kognitivnih funkcija, a negativan utjecaj na učenje i pamćenje dokazan je i u 6. godini života (za ref. vidjeti 2). Štoviše, fetalna izloženost glukokortikoidima ima negativne posljedice na regulaciju i kognitivnih i emocionalnih funkcija u fetusa, dojenčeta i djeteta (29). Vrijedna je spoznaja da sigurna emocionalna povezanost dojenčeta s majkom može kompenzirati učinke prenatalnog stresa te modulirati kognitivni razvoj djeteta (30).

Izloženost majke stresnim životnim događajima povećava rizik i za nastanak nekih prirođenih anomalija u djeteta, poput rascjepa usne, rascjepa nepca, d-transpozicije velikih arterija i Fallotove tetralogije (za ref. vidjeti 2). Djeca izložena prenatalnom stresu, zbog njegovih dugotrajnih učinaka na imunološke odgovore te hormonsku ravnotežu, podložnija su i nastanku nekih vrsta tumora (31).

Etiološka se podloga mnogih kroničnih bolesti, poput hipertenzije, koronarne srčane bolesti, dijabetesa može naći u intrauterinom okolišu (32). Poznato je da taj okoliš utječe na homeostatske regulacijske mehanizme, što dovodi do razvoja kroničnih bolesti u odrasloj dobi. Objašnjenje kasnih posljedica promijenjenog ranog razvoja daje teorija razvojnog programiranja. Programiranje ima trajne učinke na fiziološke odgovore u kasnijem životu te na prijemčljivost za određene bolesti. Naime, adaptacijske promjene koje fetus čini zbog suboptimalnih uvjeta intrauterinog okoliša dovode do trajnih promjena metabolizma te strukture i funkcije organa i organskih sustava (33). Naprimjer, smanjen unos proteina i kalorija tijekom trudnoće može rezultirati manjim brojem nefrona i smanjenom masom bubrega, što otvara put razvoju hipertenzije. Poremećeni rast i razvoj gušterače te smanjeni broj beta-stanica Langerhansovih otočića povećava rizik nastanka šećerne bolesti. Osim toga, programiranje mijenja hipotalamo-hipofiznu i renin-angiotenzinsku os te je

na taj način također potaknut razvoj hipertenzije (34). Razvojno programiranje neuroendokrine stresne osovine rezultira smanjenjem ekspresije glukokortikoidnih receptora u hipokampusu, što dovodi do pretjerane aktivnosti i lučenja njezinih hormona u bazalnim uvjetima i u uvjetima stresa. Već i blagi kronični višak glukokortikoida ima nepovoljne metaboličke, kardiovaskularne i neuropsihijatrijske učinke (33). Fascinantan je nalaz da visoka razina postnatalne njege i majčine skrbi, povećavajući ekspresiju glukokortikoidnih receptora u hipokampusu, dovodi do eliminacije učinaka programiranja u neuroendokrinnoj stresnoj osovini (za ref. vidjeti 33).

Dokazano je da posteljica ima ključnu ulogu u nekim oblicima razvojnog programiranja. Štetni čimbenici iz majčina okoliša koji narušavaju njezino zdravlje, loša prehrana i prekomjerni stres uzrokuju poremećaj funkcije posteljice, što ometa dostavu kisika i hranjivih tvari fetusu (za ref. vidjeti 33). Smanjuje se i aktivnost posteljičnog enzima 11 $\beta$ -hidroksisteriod dehidrogenaze tipa 2 (11 beta-HSD2), koji pretvara aktivne glukokortikoide u inaktivne spojeve i osigurava prepreku prijenosu majčinih glukokortikoida kroz posteljicu. Primjena egzogenih glukokortikoida također smanjuje aktivnost ovoga enzima, a time je manja i zaštita od viška hormona, što usporava i fetalni rast. Kao što je već navedeno, fetus je u stanju odgovoriti na stres prilagodbom, u cilju preživljavanja, mijenjajući veličinu, strukturu i funkciju svojih tkiva i organa. Ova prilagodba, iako korisna kratko razdoblje, u sukobu s postnatalnim uvjetima povećava rizik nastanka bolesti u odrasloj dobi, poput kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa tipa 2, psihijatrijskih poremećaja, pretilosti (33). U dječjoj dobi posljedice razvojnog programiranja mogu biti povišeni krvni tlak, poremećaji ponašanja te promijenjena struktura mozga (25,35). Smanjena aktivnost 11 beta-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 (36). Novije studije također pokazuju da inhibicija ovog enzima te prekomjerna izloženost fetusa glukokortikoidima rezultira, uz kasnije poremećaje ponašanja, i kognitivnim poteškoćama (35).

Razvojno programiranje i fetalni stres različito utječu na ženski i muški spol. Utvrđeno je da posteljica ženskih fetusa pruža bolju zaštitu od viška glukokortikoida zbog veće inaktivacije ovih hormona enzimom 11 beta-HSD2. Dakle, postoje spolne razlike i u funkciji posteljice te aktivnosti tog enzima (35). Nadalje, prenatalno je izlaganje stresu udruženo s većim rizikom nastanka depresivnih simptoma, shizofrenije i ADHD-a u dječaka nego u djevojčica (25). S druge strane, visoka razina majčina kortizola u ranoj trudnoći, ali ne i kasnije, udružena je s više afektivnih problema u djevojčica (37).

Također je dokazano da se promjene u renin-angiotenzinskom sustavu, uzrokovane nedostatnom intrauterinom prehranom, češće pojavljuju u muških fetusa. Spolne razlike u osjetljivosti na deficit hranjivih tvari odraz su, između ostaloga, različitih krivulja rasta, kalorijskih te razvojnih potreba muških i ženskih fetusa (34). Posljedice programiranja u ranom životu te intrauterine izloženosti višku glukokortikoida, prema rezultatima i novijih istraživanja, izraženije su u muških potomaka (38). Štoviše, programiranje može utjecati i na sljedeće generacije na način koji ne dovodi nužno do promjene genetskog materijala. 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 ref. vidjeti 34).

## Zaključak

Nedvojbeno je dokazano da izloženost fetusa visokim koncentracijama glukokortikoida mijenja strukturu i funkciju organa i organskih sustava te dovodi do metaboličkih disfunkcija. Na taj se način stvara predispozicija za razvoj kardiovaskularnih bolesti, hipertenzije, dijabetesa i pretilosti kasnije u životu. Prenatalni stres utječe i na fetalni neurorazvoj te ostavlja dugotrajne i teške posljedice na strukturu i funkciju mozga. Nadalje, novija istraživanja pokazuju da postoje spolne razlike u osjetljivosti na fetalni stres. Na kraju, fiziološki intrauterini okoliš lišen stresa neophodan je za uredan prenatalni i postnatalni rast i razvoj te dobro zdravlje u djetinjstvu i odrasloj dobi. Prevencija određenih bolesti u djetinjstvu te kroničnih bolesti odrasle dobi trebala bi započeti i znatno prije rođenja.

## Literatura

1. Crespi EJ, Denver RJ. Ancient origins of human developmental plasticity. *A J Human Biol* 2005;17:44-54.
2. Salihagić Kadić A, Predojević M, Kurjak A. Advances in fetal neurophysiology. In: Pooh RK, Kurjak A (Ed). *Fetal neurology*. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers 2009;161-221.
3. Golland RS, Jozak S, Warren WB, Conwell IM, Stark RI, Tropper PJ. Elevated levels of umbilical cord plasma corticotropin-releasing hormone in growth-retarded fetuses. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1174-9.
4. Golland RS, Tropper PJ, Warren WB, Stark RI, Jozak SM, Conwell IM. Concentrations of corticotrophin-releasing hormone in the umbilical-cord blood of pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Reprod Fertil Dev* 1995;7(5):1227-30.
5. Joseph R. Fetal brain and cognitive development. *Dev Rev* 1999;20:81-98.
6. Hepper PG, McCartney GR, Shannon EA. Lateralised behavior in first trimester human fetuses. *Neuropsychologia* 1998;36(6):531-4.

7. Obel C, Hedegaard M, Henriksen TB, Secher NJ, Olsen J. Psychological factors in pregnancy and mixed-handedness in the offspring. *Dev Med Child Neurol* 2003;45(8):557-61.
8. Triggs WJ, Subramaniam B, Rossi F. Hand preference and transcranial magnetic stimulation asymmetry of cortical motor representation. *Brain Res* 1999;835:324-9.
9. Del Giudice M. Fetal programming by maternal stress: Insights from a conflict perspective. *Psychoneuroendocrinology* 2012;37:1614-29.
10. Andonotopo W, Medic M, Salihagic-Kadic A, Milenković 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.
11. Kurjak A, Andonotopo W, Hafner T, Salihagić-Kadić A, Stanojević M, Azumendi G, et al. Normal standards for fetal neurobehavioral developments – longitudinal quantification by four-dimensional sonography. *J Perinat Med* 2006;34:56-65.
12. 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(1):16-28.
13. 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.
14. Maccari S, Darnaudery M, Morley-Fletcher S, Zuena AR, Cinque C, Van Reeth O. Prenatal stress and long-term consequences: implications of glucocorticoid hormones. *Neurosci Biobehav Rev* 2003;27(1-2):119-27.
15. Kurjak A, Miskovic B, Stanojevic 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;36:73-81.
16. 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 Fetal Neonatal Med* 2014;27:247-51.
17. Fitzgerald M. Development of pain mechanisms. *Br Med Bul* 1991;47:667-75.
18. Anand KJS, Sippell WG, Aynsley-Green A. Randomized trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects of the stress response. *Lancet* 1987;1:62-6.
19. Adair LS. Child and adolescent obesity: epidemiology and developmental perspectives. *Physiol Behav* 2008;94:8-16.
20. Hohwū L, Li J, Olsen J, Sørensen TI, Obel C. Severe maternal stress exposure due to bereavement before, during and after pregnancy and risk of overweight and obesity in young adult men: a Danish National Cohort Study. *PLoS One* 2014;14;9(5):e97490. doi: 10.1371.
21. Gitau R, Fisk NM, Teixeira JM, 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.
22. Uno H, Lohmiller L, Thieme C, Kemnitz JW, Engle MJ, Roecker EB, et al. Brain damage induced by prenatal exposure to dexamethasone in fetal rhesus macaques. I. Hippocampus. *Brain Res Dev Brain Res* 1990;53:157-67.
23. Rees S, Harding R. Brain development during fetal life: influences of the intra-uterine environment. *Neurosci Lett* 2004;361:111-4.
24. Hundertmark S, Ragosch V, Zimmermann B, Halis G, Arabin B, Weitzel HK. Effect of dexamethasone, triiodothyronine and dimethyl-isopropyl-thyronine on lung maturation of the fetal rat lung. *J Perinat Med* 1999;27(4):309-15.

25. Reynolds RM. Glucocorticoid excess and the developmental origins of disease: two decades of testing the hypothesis – 2012 Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38(1):1-11.
26. Sontag LW. The significance of fetal environmental differences. *Am J Obstet Gynecol* 1941;42:996-1003.
27. Talge NM, Neal C, Glover V. Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: how and why? *J Child Psychol Psychiatry* 2007;48(3-4):245-61.
28. Amiel-Tison C, Cabrol D, Denver R, Jarreau PH, Papiernik E, Piazza PV. Fetal adaptation to stress: Part II. Evolutionary aspects; stress-induced hippocampal damage; long-term effects on behavior; consequences on adult health. *Early Hum Dev* 2004;78(2):81-94.
29. Sandman CA, Davis EP. Neurobehavioral risk is associated with gestational exposure to stress hormones. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2012;7(4):445-59.
30. 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.
31. 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.
32. Barker DJP. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995;311:171-4.
33. Cottrell EC, Seckl JR. Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of adult disease. *Front Behav Neurosci* 2009;3:19:1-9.
34. Nijland MJ, Ford SP, Nathanielsz PW. Prenatal origins of adult disease. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20:132-8.
35. Cottrell EC, Seckl JR, Holmes MC, Wyrwoll CS. Foetal and placental 11  $\beta$ -HSD2: a hub for developmental programming. *Acta Physiol* 2014;210:288-95.
36. Huh SY, Andrew R, Rich-Edwards JW, Kleinman KP, Seckl JR, Gillman MW. Association between umbilical cord glucocorticoids and blood pressure at age 3 years. *BMC Med* 2008;6:25. doi:10.1186/1741-7015-6-25.
37. Buss C, Davis EP, Shahbaba B, Pruessner JC, Head K, Sandman CA. Maternal cortisol over the course of pregnancy and subsequent child amygdala and hippocampus volumes and affective problems. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109(20):E1312-9.
38. Aiken CE, Ozanne SE. Sex differences in developmental programming models. *Reproduction* 2013;145(1):R1-13.

# Fetal stress and its consequences on health

*Aida Salihagić Kadić*<sup>8</sup>

University of Zagreb, School of Medicine, Department of Pathological Physiology, Zagreb, Croatia

## Abstract

Fetal stress has been a hot topic for decades, but it has become clear recently that the effects of fetal stress can leave long-term consequences on health. The aim of this article is to present fetal response to stress and its prenatal and lifelong consequences. A large number of environmental factors triggers the fetal stress response. Maternal undernutrition or placental insufficiency can alter the intrauterine environment, causing fetal stress. Painful stimuli also lead to the fetal stress response. Further, prenatal stress can be a consequence of severe maternal emotional stress or stressful life events.

The primary role of stress is the protection of organism, but prenatal stress can interfere with the fetal neurodevelopment and the development of other organs and organ systems. Our investigation, performed by 4D sonography, has indicated that fetal stress affects its behavioral patterns (fetal behavior reflects developmental and maturational processes of the central nervous system). It has been established that fetal chronic exposure to high levels of endogenous or exogenous glucocorticoids has an adverse effects on growth of the lungs and even on growth of the whole organism. Furthermore, recent data clearly indicate that cardiometabolic disorders, behavioral alterations and neuropsychiatric impairments in adulthood and/or childhood may have their roots in the fetal period of life.

We can conclude that stress-free intrauterine environment is crucial for normal prenatal and postnatal growth and development, as well as good health in childhood and adulthood.

**Key words:** fetal stress, fetal neurodevelopment and behavior, consequences of fetal stress

---

<sup>8</sup> Prof. dr. sc. Aida Salihagić Kadić, University of Zagreb, School of Medicine, Department of Pathological Physiology, Šalata 3b, HR – 10000 Zagreb; phone: +385 14 566 763, fax: +385 14 590 207; e-mail: asalih@mef.hr

# ZNANSTVENE, RELIGIJSKE I PRAVNE KONTROVERZE O POČETKU LJUDSKOG ŽIVOTA

*Asim Kurjak*<sup>9</sup>

DIU Libertas međunarodno sveučilište, Zagreb, Hrvatska

Dramatičan napredak znanosti i medicinske tehnologije donio je mnoštvo novih spoznaja o životu, zdravlju i bolesti, a nerijetko i o mogućnostima liječenja ljudskog bića već u majčinoj utrobi. Ovakav razvoj prenatalne dijagnostike i terapije pratila je i podupirala javna rasprava o mnogim osjetljivim i kompleksnim pitanjima s područja prava, morala i etike. U ovom našem dobu neslućenog tehnološkog razvoja to se rijetko događa. Tehnologija je tako često koračala naprijed ne obazirući se na neizbrisive tragove koje ostavlja na stranicama povijesti. Srećom, to za sada nije tako u ovom području. Istina, postoje još mnoga sporna pitanja o kojima nije postignuta puna suglasnost, no javna rasprava nikad ne može riješiti sve probleme na opće zadovoljstvo. Nju treba upraviti tako da traga za istinom, čak i ako se na kraju postigne samo kompromis. Međutim, zahtijevati konsenzus od samog početka znači osuditi čitav proces na osrednjost.

Briga za dolazeće generacije od vitalnog je značaja za svako društvo, pa su procesi koji okružuju humanu reprodukciju od posebnog interesa za roditelje, osobe koje pružaju perinatalnu skrb i javnost u cjelini. Ali taj razvoj ima etičku i pravnu dimenziju. Na te aspekte treba obratiti pažnju upravo u ovom ranom razdoblju perinatalne dijagnostike i terapije, kako se senzacionalizmom ili pretjeranim entuzijazmom ne bi spriječila racionalna analiza početnih napora.

## Kada počinje život

Kada, gdje i kako počinje život? – Teško je odgovoriti, a da pritom zadovoljimo htijenja i zahtjeve koje s obzirom na tu problematiku postavljaju pravo, medicina, znanost i religija. Definirati život veoma je teško. Svaka nova jedinka ne predstavlja život *de novo*. Život ne uključuje samo oblike u

<sup>9</sup> Prof. dr. Asim Kurjak, rektor DIU Libertas Međunarodnog sveučilišta, Trg J. F. Kennedyja 6b, HR – 10000 Zagreb; tel.: +385 91 4712096; e-mail: asim.kurjak@public.carnet.hr

kojima postoji danas; on obuhvaća i nekadašnje primitivne, kao i sve buduće oblike postojanja. Život utjelovljuje živa bića, a ona imaju svoju osobnost, sposobnost autoregulacije i razmnožavanja. Osobnost uključuje tjelesne crte, karakteristična ponašanja i sposobnost prepoznavanja te je jedna od najbitnijih značajki ljudskoga bića.

Sve današnje forme života plod su neprekinutoga kontinuiteta od samoga njegova nastanka. Nijedna se forma ne pojavljuje potpuno nova; život se, dakle, prenosi, a ne začinje, svakom novom generacijom. Ljudski život nije nikakva iznimka. I žensko jajašce i muški spermij ljudske su stanice. Njihovo spajanje, oplodnja, nije početak ljudskog života, nego samo jedan, izuzetno značajan, korak u njegovu kontinuitetu. Istina, proizvod oplodnje, oplođeno jajašce ili zigota, nov je oblik, ali još uvijek nije i nova individua ni po znanstvenim niti po općim standardima. To jajašce nema još nijednu od bitnih karakteristika koje pripisujemo ljudima. Nedostaju mu osnove živčanog sustava i ne reagira ni na najjednostavnije podražaje.

Te nove spoznaje nametnule su još jednom i pitanje: kada zapravo život počinje i što o tome zna suvremena znanost. Zna se da ni sperma niti jajašce samo po sebi ne mogu razviti ljudsko biće. Međutim, čim je došlo do začeća, do spajanja ženskog jajašca i muškog spermija u prikladnoj okolini, moguće je da se jedan ljudski život potpuno razvije. Iz toga bi proizlazilo da život čovjeka, pa tako i njegova prirodna prava, počinju začetom. Oslobođeno ljudsko jajašce predstavlja, međutim, česticu protoplazme, promjera oko 100 mikrometara, što grubo odgovara promjeru ljudske dlake. Danas se zna da se između polovine i dvije trećine takvih jajašca neće nikada uspjeti ugnijezditi u maternici majke i bit će neprimijećeno, otplavljeno u nepovrat. Nedvojbeno je da to čudesno združivanje muških i ženskih gameta, u trenucima oplodnje, predstavlja život. No, je li to doista i osoba? Ispravan odgovor na to pitanje traže danas liječnici, pravnici i stručnjaci mnogih drugih specijalnosti u nas i u svijetu.

Pri tome se ne postavlja pitanje kada ljudska individua počinje stjecati osobna iskustva ili postaje moralni činilac nakon postizanja razboritosti. Niti je pitanje dokazivanja kada počinje genetska individualnost svakog pojedinca. Dobro je poznato da se to javlja u oplodnji. Pitanje je koliko unatrag možemo slijediti naš osobni identitet kao isto kontinuirano individualno živo tijelo, biće ili entitet. To je ono što se podrazumijeva pod ontološkom individualnošću ili identitetom žive osobe.

Prije više od 60 godina, 25. travnja 1953, ugledni britanski časopis *Nature* objavio je člančić Jamesa D. Watsona i Francis H. C. Cricka naslovljen kao Molekularna struktura nukleinskih kiselina. Prvi je put u povijesti

biološka funkcija pomogla odgonetnuti kemijsku strukturu, a kemijska struktura objasniti biološku funkciju. Bio je to trenutak rađanja novog pristupa pojavama u prirodi – molekularne biologije – a ujedno i prvi trijumf toga pristupa.

Znanost vrlo često rezultira primjenom, tehnologijom, no moguća primjena nikada nije pokretač znanosti. Sve što se zbivalo u molekularnoj biologiji tijekom ovih gotovo punih šest desetljeća – od otkrića strukture DNA, preko genetičke šifre, pa do genetičkog inženjerstva – posljedica je čovjekove želje da pronikne u duboke tajne biologije, u samu srž fenomena života. Upravo novi vidici u istraživanju živog svijeta predstavljaju najveći domet molekularne biologije.

Primjena molekularne biologije, koliko god postala spektakularnom, nikada neće zasjeniti intelektualni značaj novih spoznaja, do kojih čovjek dolazi upravo istražujući fundamentalne pojave i zakonitosti cjelokupne žive prirode.

Kada započinje život?

- Život počinje u trenutku začeća;
- Život počinje kada je dijete sposobno za život izvan majčina tijela;
- Život počinje rođenjem;
- Život počinje kad je osoba priznata od društva;
- To je pitanje na koje znanost ne može odgovoriti;
- Odgovor na to pitanje je stvar vjere.

Znanstveni se odgovori temelje na činjenicama, a ne na mišljenju, na promatranju, a ne na nagađanju, na razumu, a ne na osjećajima. Upravo su radi toga znanstveni odgovori nepristrani i bez predrasuda, bez vjerskih uvjerenja i filozofskih stajališta. Zbog toga, oni su jedini prikladni za postizavanje konsenzusa u pluralističkom društvu.

U ljudskoj reprodukciji, biološki život ne počinje, on je neprekidan. Ne postoji period kada život prestaje i onda kasnije opet započinje. Stanice nastaju samo od živih stanica.

## Osobnost

### Uvod

Samo spominjanje riječi *osobnost* u ovoj fazi diskusije otvara niz pitanja:

1. Ima li znanost što reći o ovoj temi?
2. Ima li netko prava zato što je osoba, ili je osoba zato što ima prava?
3. Imaju li prava svoj prirodni izvor u naravi čovjeka, u onome po čemu čovjek jest čovjek, ili ih čovjek ima zato što mu ih je dala neka grupa ili organizacija?

4. Je li *osoba* pojam koji odražava subjektivnu realnost, tako da znam da sam osoba ako ispunjavam neke uvjete, ili je *osoba* pojam koji je stvar definicije i dogovora?

Postoje izvjesne teškoće u definiranju osobnosti. Jedan rječnik navodi sljedeće: „što individuu čini zasebnom osobom“, ali ne navodi što je to „što“. Drugi rječnik utvrđuje da je to „stanje postojanja kao inteligentnog bića koje misli“. Ova bi definicija mogla dovesti do zaključka da se osobnost povećava proporcionalno s inteligencijom ili da neki ljudi uopće ne mogu imati osobnost ako slijedimo načelo Bertranda Russella „da bi većina ljudi radije umrla nego mislila i mnogi to uistinu i čine!“

„Psihijatrijski priručnik“ Kena Stallworthyja nam više pomaže, definicijom da je „osobnost individua kao cjelina sa svim što je čini različitom od drugih ljudi“, jer mi sigurno možemo razlikovati fetuse jednog od drugog i od drugih ljudi. Sljedećom rečenicom „osobnost je, na prvom mjestu, određena onim što je individui urođeno, a zatim i svim ostalim što joj se kasnije događa“, ta definicija postaje jasnija.

Razmotrimo problem ljudske individue prije rođenja. Nema sumnje da je to fetus *in utero*. Dijete koje je rođeno ista je osoba u drugoj fazi svog života. Sam čin rađanja ne može dati osobnost ili ljudsku individualnost. Ovo je potvrđeno prijevremenim porođajem novorođenčadi koja su pouzdano ljudska i gotovo isto tako sposobna za život kao i ona kod kojih je trudnoća trajala do termina. Svi poznati dokazi upućuju na to da je ljudski fetus istinska ontološka individua i prema tome zapravo ljudska osoba, iako ne i po važećim zakonima. Ljudsko biće ne može nastati prije nego se razviju određene moždane strukture koje su odgovorne za postojanje svijesti. To isto se odnosi i na nakazni fetus. I on je ljudska individua, iako njegova ljudska priroda nije savršena niti njegove funkcije sasvim normalne. Nitko ne sumnja u ljudsku prirodu fetusa ili djeteta s Downovim sindromom. Fetus ili dijete s jako otvorenom spinom bifidom nije zbog toga manje ljudsko biće. Isto treba reći za živi anencefalični fetus ili dojenče sa samo funkcijama moždanog stabla. Ono je ljudska individua, čak ako mu i nedostaje cjeloviti mozak te obično preživi samo nekoliko sati ili jedan dan nakon rođenja. Sasvim drugačiji slučaj je mola hidatidoza ili grozdasta potajnica. Premda je mola živa i ljudskog porijekla, ona definitivno nije ljudska individua ili ljudsko biće. Za razliku od anencefaličnog fetusa, njoj od početka nedostaje istinska ljudska priroda i nema prirodni potencijal za započinjanje ljudskog razvoja.

*Teratom* je drugi očit primjer stanica koje se abnormalno razvijaju, no, iako je rezultat procesa oplodnje, ne bi se mogao smatrati istinskom ljudskom individuom s ljudskom prirodom. On nema potencijala razviti se u cjeloviti

fetus ili novorođenče. Jasno, fetus s teratomom bio bi ljudska individua, ali sami pričvršćeni teratom ne bi. Očito da sve žive stanice koje se razvijaju iz oplodnog jajašca, ranog embrija ili fetusa, ne tvore integralni dio ljudske individue.

S obzirom na činjenicu da velik broj ljudskih embrija umire prije ili nakon implantacije, ne bi bilo realno prihvatiti da ljudska individua počinje prije toga čina, jer bismo tada morali priznati da veliki broj ljudskih bića nikada ne ugleda svjetlo dana. Nadalje, znanstveno je dokazano da su veliki gubici trudnoća prije nego se one klinički prepoznaju. Zamijećeno je da je oko 50% jajašca oslobođenih ovulacijom upadljivo abnormalno i bilo bi zaista nevjerojatno kada bi njihova oplodnja rezultirala trudnoćama koje se mogu održati. Također se ukazuje na činjenicu da se 30% začeća, otkrivenih u testovima s humanim horionskim gonadotropinom, spontano pobačuje prije nego se ona klinički verificiraju. Znanstvena literatura nije jedinstvena u pogledu incidencije prirodnih gubitaka prije i tijekom implantacije, što varira od 15% do 50%. Ogromna većina ovih gubitaka nastaje zbog kromosomskih abnormalnosti nastalih za vrijeme gametogeneze ili oplodnje.

Dakle, rezimirajući, moglo bi se reći da je ontološka individua posebno biće. Premda su milioni stanica u našim tijelima genetski identične, svaka pojedina nije ontološka individua ili zasebni entitet. Samo je jedna ljudska individua, u smislu istinske egzistencije, iako ima mnogo stanica pojedine živuće ontološke individue s pravom ljudskom prirodom.

Na pitanje kada počinje postojati ljudsko biće moglo bi se odgovoriti samo međusobnim povezivanjem saznanja povijesti, religije, filozofije i medicinske znanosti. Nije lako odrediti gdje treba povući finu liniju između kompetencije znanosti i metafizike. To velikim dijelom ovisi o čovjekovom temeljnom filozofskom stavu. Te dvije manje-više autonomne intelektualne aktivnosti često su pokušavale dominirati jedna nad drugom, ili su ignorirale jedna drugu. Tek u novije doba velika većina znanstvenika i poneki teolog prihvaćaju stajalište da su znanstvene i religiozne „istine“ komplementarne i time samo metodološki neovisne.

Modernu znanost ne interesira što je Priroda, nego što o Prirodi možemo reći; ona pojavu ne izmišlja, već je tumači. Znanost se razlikuje od religije po tome što se njezine istine mogu i moraju eksperimentalno verificirati, a njezina se metoda spoznaje može naučiti. Kod religije dominira iracionalni moment, a kod znanosti racionalni. Intelektualne spoznaje u znanosti izražene su kvantitativno, u formi matematičkih formula, a u religiji kvalitativno, u formi metafore.

Tehnika kao praktički izraz znanosti, bogoslužje kao praktički izraz teologije, a laičko društvo kao baza demokracije danas predstavljaju pragmatični

zapadni sistem realnog kapitalizma. Danas na jednoj višoj razini postoji sklonost ponovnom dijalogu između znanosti i religije, koji je postojao na samim počecima naše kulture. Religija je postojala prije znanosti, ali znanost nije produženje religije. Svaka mora zadržati svoje principe, svoje različite interpretacije i svoje vlastite zaključke. Ipak su obje, iako različite, komponente jedne, zajedničke kulture čovječanstva.

## Kontroverze

Razmotrimo sada ukratko brojne kontroverze što proizlaze iz pokušaja znanstvenog definiranja početka života. Spermiji su žive stanice, a dokaz njihova života je pokretljivost. Oni imaju vrlo efikasan mehanizam za pokretanje u obliku repa koji se pomiče pod utjecajem citoplazmatskih granula u glavi. Na pokretljivost utječu i drugi činitelji. Ove žive stanice nastaju u testisima i oslobađaju se u okolinu putem muškog reproduktivnog trakta, ali još uvijek nisu sposobne za oplodnju. Spermij mora najprije pod utjecajem muškog reproduktivnog trakta steći dodatnu sposobnost za oplodnju. Nakon ejakulacije on je sposoban prodrijeti u jajašce, no i dalje se mijenja, u ženskom reproduktivnom traktu, stječući dodatni kapacitet za oplodnju. Ne vjerujem da bi bilo koji teolog zaniijekao da je spermij ljudski, od samog trenutka svoga nastanka, te da je živa stanica. Odluka koju treba donijeti odnosi se na pitanje je li spermij biće i ima li potencijal nastavljanja života jednom kada se dogodi oplodnja, te da li ima pravo na zaštitu kao osoba. Oni koji bi uskratili to pravo spermiju mogli bi to obrazložiti činjenicom da on nije kromosomski potpuna stanica, jer sadrži samo haploidan broj kromosoma. S druge strane, ti isti bi nedvojbeno inzistirali na tome da je fetus rođen s manje ili više kromosoma nego što je to normalno ljudski i da mu trebaju pripasti sva prava koja pripadaju osobi. Odluka da se definicija „ljudskog života“ temelji samo na broju kromosoma može imati dalekosežne implikacije. Ovaj prilično apsurdan primjer pokušaja primjene znanstvenih činjenica u metafizičkim definicijama može se i dalje razraditi.

Ta živa ljudska struktura, spermij – moguće ne posve ljudska, jer nema kompletan broj kromosoma – postaje ljudskija stječući sposobnost oplodnje u ženskom reproduktivnom traktu. On podliježe izvjesnim biokemijskim i morfološkim promjenama, što mu najzad omogućuje da proдре u jajnu stanicu. Proces oplodnje zapravo počinje pripremanjem spermija u muškom i ženskom reproduktivnom traktu. Prema tome, oplodnja ne uključuje samo jajašce, već i njegovo okruženje u trenutku kada se ono oslobodi iz ovarijskog folikula. Još uvijek se u potpunosti ne razumije slijed događaja koji se zbivaju tijekom penetracije, iako je proces opsežno prostudiran u in vitro oplodnji

eksperimentalnih životinja. Dovoljno je reći da spermij mora prodrijeti kroz stanični omotač koji okružuje jajašce i pričvrstiti se za zonu pelucidu, proteinski sloj koji okružuje njegovu citoplazmu. Spermij koji prodire u jajnu stanicu mora biti tako pripremljen da može proći kroz zonu pelucidu, pričvrstiti se za membranu jajašca i konačno prodrijeti u citoplazmu. Tada se spermij mijenja i poprima oblik pronukleusa. Zatim u nekoj točki dolazi do podjele zigote u dvostanični stadij. Ako pitamo znanstvenike kada u ovom procesu nastupa „personalizacija“, oni koji nisu upoznati s danas dostupnim znanstvenim činjenicama mogli bi dati sklizak odgovor – kada se „sretnu“ muške i ženske gamete. Odgovor međutim nije tako jednostavan za one koji više znaju o detaljima toga procesa. Ako zauzmemo stav da je bitan završetak procesa oplodnje, bit ćemo bliski onima koji tvrde da upravo oplodeno jajašce predstavlja početak ljudske osobnosti, jer ima mogućnost daljnjeg razvoja u jajovodima i maternici. Zabluda je utoliko što se veliki postotak penetriranih jajnih stanica nikada dalje ne razvija, a mnoge koje se razvijaju su tako rano odbačene da se njihova prisutnost čak niti ne prepozna.

Korisno je ovdje razmotriti neke aspekte ranog embrionalnog razvoja. Nakon osam tjedana gotovo svi unutarnji organi su na svom mjestu, embrij je dug 2,54 cm i izgleda kao sićušna osoba. U stadiju primitivnog tračka, nakon završetka implantacije i oko 14 dana nakon oplodnje, ne može više doći do stvaranja dvaju ili više identičnih embrija. To je trenutak kada se ljudsko tijelo po prvi puta oblikuje s određenim tjelesnim planom i određenom osi simetrije.

Prije ovog stadija bilo bi sasvim nerealno govoriti o prisutnosti zasebnog ljudskog bića. To nagovještava da se prije ovog momenta ljudske embrionalne stanice ne bi mogle razviti u ljudsku individuu s pravom ljudskom prirodom. Zato rane embrionalne stanice ne bi mogle uspostaviti istinsko ljudsko biće. Umjesto toga bi imale sposobnost stvaranja jednog ili više ljudskih bića.

Čini se tako da biološki dokaz vodi do filozofskog zaključka da ljudska individua počinje u stadiju primitivnog tračka, a ne ranije, no još izvjesnije u stadiju gastrulacije kada već funkcionira primitivni kardiovaskularni sustav i krv cirkulira. Uzmimo, na primjer, prihvaćenu definiciju rođenja, koja je prije nekoliko godina bila opisana kao potpuni izgon fetusa od 1000 grama ili s 28 tjedana gestacijske dobi. Napretkom perinatalne i neonatalne skrbi nekoliko godina kasnije ta je granica pomaknuta na 500 grama ili 22 tjedna gestacijske dobi, što je značilo da fetus od 20 tjedana, prema prethodnoj definiciji, uopće nije rođen, iako je sposoban za život. Danas se shvaćanje mijenja. Ista se logika primjenjuje na živi fetus, ako upotrijebimo precizne parametre kao što je početak moždane aktivnosti ili ultrazvučni nalaz srčanih otkucaja i fetalnih pokreta. S napretkom tehnologije ovi se parametri pomiču iz godine u godinu

u raniji stadij. To nas dovodi do zaključka da, slijedeći ovaj pravac razmišljanja, dajemo o životu, rođenju i sposobnosti preživljavanja definicije ovisne o tehnologiji. Što je tehnologija razvijenija, to život ranije započinje.

U razmatranju početka ljudskoga života pomaže nam i razmišljanje o tome kada život završava. Primjerice, dva tjedna staro novorođenče hospitalizirano je zbog opsežne ozljede mozga koju je zadobilo u automobilskoj nesreći. Usprkos svim poduzetim mjerama u sljedeća dva dana se nije mogla otkriti električna ili druga moždana aktivnost te je dijete proglašeno mrtvim.

Međutim, život pojedinih dijelova tijela može se nastaviti i nakon njegove smrti, kao i nakon smrti svake osobe bez obzira na životnu dob. Kosa i nokti će rasti danima. Bubrezi, srce, jetra, kao i drugi organi, mogu nastaviti živjeti godinama ako se transplantiraju drugoj osobi. Stanice djeteta uzete ubrzo nakon smrti i kultivirane u laboratoriju mogle bi živjeti 72 ili više godina, koliko je tom djetetu mogao trajati puni životni vijek. No život djetetov je ipak završio. Zaključak izveden iz ovog slučaja – da smrt mozga znači kraj života – općenito je prihvaćen od strane liječnika, sudova i javnosti.

Vraćajući se na pitanje kada život započinje, važno je ustanoviti da DNA oplodenog jajašca sadrži informacije potrebne da se formira nova individua. To zapravo ima i svaka druga tjelesna stanica. No ipak nitko ne bi zahtijevao puna prava za žive stanice djeteta usmrćenog u prometnoj nesreći, premda svaka od njih ima potpun sastav DNA. Isti je slučaj s tisućama živih stanica kože koje izgubimo svaki dan pri pranju ruku i lica.

Postoji li stadij u razvoju mozga koji se može smatrati kritičnim? Je li to dob u kojoj fetus može preživjeti izvan maternice ili bi se trebalo vratiti godinama primjenjivanom kriteriju – trenutku kada majka prvi puta osjeti pokretanje fetusa?

Kako se niti jedan od ovih kriterija ne može smatrati znanstvenom osnovom za utvrđivanje momenta kada život počinje, na sudstvu je da odluči kada će se produktu začeca dati zakonska zaštita. Razmatrajući relativna prava trudnica i fetusa, čini se prihvatljivim da prava fetusa neko vrijeme prije rođenja, u takozvanom perinatalnom razdoblju, ne budu manja od onih djeteta starog mjesec dana. Fetus rođen prijevremeno već u 24. tjednu može preživjeti, a medicinska tehnologija bi ovaj period mogla još i više skratiti. Zbog toga bi trebalo vrlo fleksibilno uzeti vrijeme u kojem fetus stječe sposobnost preživljavanja.

Tvrdnju da život počinje začecem moguće je obrazložiti samo s religijskog, ali ne i s medicinskog stajališta. Nitko ne može dokazati da duša ne ulazi u jajašce s DNA spermija. Međutim, upravo kao što se uzima da život završava moždanom smrću, tako se može tvrditi da se ljudska svijest i spoznaja pojavljuju tek onda kada je mozak znatno napredovao u svom razvoju.

## Istraživanje ranih embrija

Znanstvena istraživanja na tkivima ranih embrija godinama su okružena etičkim pitanjima. Ova su pitanja važna zbog potencijalnih koristi koje će polučiti istraživanje, ali i zbog permanentnih etičkih dvojbi koje to ili dozvoljavaju ili odbacuju. Nedavno objavljeni dokument Američkog koledža opstetričara i ginekologa (ACOG) svjedoči o svestranom razmatranju ovih kompleksnih i osjetljivih pitanja i različitosti etičkih stavova njegovih članova. Ti se stavovi kreću u rasponu od potpunog odbacivanja svih istraživanja na humanim preembrijima do odobravanja stvaranja preembrija samo u svrhu istraživanja. Čak i među onima koji prihvaćaju preembrionalno istraživanje na etičkim temeljima, postoji neslaganje o uvjetima u kojima se ono može izvesti a da je to i etički prihvatljivo. Na temelju tog dokumenta, a i vlastitih istraživanja, razmotrit ćemo neke od tih dvojbi.

## Etička razmatranja

Goleme su mogućnosti koje otvara stjecanje novog znanja u području najranijeg razdoblja ljudskog razvoja. Briga za dolazeće generacije od vitalnog je značaja za svako društvo, pa su procesi koji okružuju humanu reprodukciju od posebnog interesa za roditelje, osobe koje pružaju perinatalnu skrb i javnost u cjelini. Ali taj razvoj ima etičku i pravnu dimenziju. Na te aspekte treba obratiti pažnju upravo u ovom ranom razdoblju intervencija na fetusu, kako se senzacionalizmom, pretjeranim entuzijazmom ili fanatizmom ne bi spriječila racionalna analiza početnih napora.

Jak etički poticaj razvoju prenatalne dijagnostike i terapije proizlazi iz želje da se dio otkrivenih bolesnih fetusa liječi unutar okoline koja ih prirodno okružuje. Bez oklijevanja se može reći da su tako rezonirali pioniri prenatalne dijagnostike. Oni nikada nisu predlagali pobačaj oštećenog ploda kao pozitivnu dužnost, nego kao tužnu, negativnu alternativu nastavku života s teškom nakaznosti. Međutim, prenatalna dijagnoza u očima nekih ljudi nije više od poziva na „potragu i uništenje“. S vrlo malo izuzetaka, roditeljima je, nakon postavljanja dijagnoze oštećenja fetusa, ostao vrlo malen izbor alternativa osim pobačaja ili održanja trudnoće do termina. U nekim je slučajevima terapija bila moguća nakon porođaja, ali u mnogim nikakva terapija nije mogla popraviti defekte koji su se razvili tijekom gestacije. Jasno je da, u slučaju kada ništa ne može biti učinjeno da bi se spriječio ili liječio poremećaj, ne može postojati nikakva obaveza da se pokuša ono što se ne može postići. Uvjerljivi argumenti su na strani preveniranja predviđene nesreće prekidom takve trudnoće.

Društvo je povezano zakonima kojima se ljudi moraju pokoravati. Ljudsko ponašanje razlikuje se iznenađujuće mnogo od zemlje do zemlje i od

razdoblja do razdoblja, ali ovo ponašanje mora uvijek slijediti pravila biološke realnosti. Problem je znanosti da ona mijenja biološke realnosti. Granice pravila društvenog ponašanja odjednom su izmijenjene i velik broj ljudi uplašen je ovom promjenom. Ne treba tvrditi da je ovaj strah bez ikakve osnove. Svaka nova tehnologija nosi sa sobom mogućnosti zloupotrebe, a čini se da su u području koje se bavi fetusima, pogotovo u ranim fazama njihova razvoja, ove mogućnosti neobično velike. Postoje oni koji bi, iz straha, pozdravili zakonske zabrane razvoja metoda koje bi mogle dovesti do iznimnih rezultata. Ova višestruka i katkada opravdana zabrinutost bila je uzrokom poprijetih pogleda na pokuse s fetusima svih onih koji se tim pokusima nisu bavili. Najkonzervativniji glasovi često su i najglasniji, i oni drže da pokusi na fetusima nisu opravdani. Nažalost, ovo područje je postalo neodvojivo povezano s pitanjem pobačaja i s krupnijim pitanjima, kao što su pitanje kada započinje život i od kojeg trenutka fetus stječe sva prava koja mu pripadaju.

Za one koji smatraju da fetus nije osoba sve do trenutka njegove sposobnosti za život, pitanje pokusa na fetusima prilično je jednoznačno određeno. Za pobornike ovoga mišljenja glavna pitanja u slučajevima manipulacija unutar maternice odnose se na moguće ozljede majke i ozljede fetusa ako bi se njegova egzistencija nastavila nakon zahvata. Ako se fetus pobaci poslije izvršenog zahvata, sve moguće ozljede gube značenje. Glavne etičke dileme pobornika ovog mišljenja odnose se na zahvate koji se provode u svrhu spašavanja života i porođaja djeteta kojega je kvaliteta života teško oštećena. Postoji mišljenje da je ikakva kvaliteta života bolja od nikakve, ali mislim da bi se većina nas složila da je ovo mišljenje prilično ekstremno. Osnovni je problem taj što fetus ne može dati ispitivaču pristanak za obavljanje zahvata. Štoviše, sud o pravilnosti pokusnog liječenja može se donijeti tek kasnije, jer se vrlo često tek nakon porođaja može pouzdano suditi o uspješnosti terapije. Ako uzmemo u obzir da izvođenje pokusnog liječenja može omogućiti preživljavanje u situacijama koje bi inače bile letalne, te da zahvatom kojim želimo spriječiti smrt možemo izazvati nepopravljive posljedice, malformirana osoba ili osoba koja je osuđena da živi u mukama može u stanovitim slučajevima optužiti istraživača zbog „pogrešnog rođenja“, tvrdeći da nije tražila da bude rođena.

Problemi koji okružuju pokuse na fetusima izvan majčina tijela također su vrlo kontroverzni, ali ipak manje sveobuhvatni. U ovom slučaju pokus započinje tek nakon rođenja fetusa. Osnovno pitanje vraća se i ovdje na prava embrija i fetusa prije njihove sposobnosti za život. Središnje pitanje u raspravi vrti se oko vrijednosti ljudskoga fetalnog života i određivanja trenutka u kojem te vrijednosti nastaju u tijeku embrionalnog razvoja. Nakon ovog

trenutka primjenjivali bi se principi zaštite ljudskog života, koji postoje gotovo u svakom društvu, te bi se bilo kakvo istraživanje ili zahvat koji bi mogao oštetiti plod smatrali neprihvatljivim.

## Zaključak

Moderna reproduktivna tehnologija potaknula je mnogo etičkih pitanja. Za mnoga od njih još nemamo pravih odgovora. Očevidna je potreba održavanja interdisciplinarnih rasprava, no one koje su već održane nisu pružile rješenje. Mnogo toga je i pravno neregulirano, ali pravnici ni ne mogu sačiniti zakonski akt o pravu i uvjetima znanstvenog ili medicinskog otkrića prije nego što do tog otkrića dođe. Stoga znanstvenik mora djelovati u skladu s prihvaćenim etičkim kodeksom prije nego što pravnik nađe prihvatljiva rješenja za pravni status rezultata medicinskih istraživanja. Istodobno, znanstvenik i liječnik moraju prihvatiti ogromnu odgovornost kada odluče nastaviti s nekom posebnom, ali neisprobanom tehnikom i prihvatiti raspravu sa široko zastupljenim javnim interdisciplinarnim tijelima kako bi znanost bila u službi prirode i tako pomogla zajedničkom dobru čovječanstva.

Mi smo oprezni optimisti kad smatramo da je ljudski etički sistem napredovao, s dovoljno kreativnosti da bi mogao preživjeti pa čak i spriječiti kolizije između autonomije žene i interesa šire društvene zajednice u vezi s pitanjem fetalne terapije. Očekujemo da ćemo, uz pomoć najstarijeg vida ljudske etičnosti – lojalnosti među srodnicima i altruističke žrtve koju je majka spremna podnijeti za svoje dijete, na najmanju moguću mjeru svesti konflikte koji će se vjerojatno pojaviti. Ljudska želja za djetetom bit će glavni izvor kreativnih rješenja u sukobima oko pobačaja i fetalne terapije.

Imajući na umu staru mudrost – *primum non nocere* – znanstvenik će poduzeti sve mjere opreza da ne uništi ili ošteti život koji želi spasiti i poboljšati. Svi uključeni u kompleksnu problematiku života, zdravlja i bolesti nerođenih moraju prihvatiti stav da su etičke vrijednosti važnije od tehnoloških, da je ličnost važnija od stvari, a duh od materije.

# Scientific, religious and legal controversies on the beginning of human life

*Asim Kurjak*<sup>10</sup>

Rector, DIU Libertas International University, Zagreb, Croatia

## Abstract

One of the most controversial topics in modern bioethics, science, and philosophy is the beginning of individual human life. In the seemingly endless debate, strongly stimulated by recent technologic advances in human reproduction, a synthesis between scientific data and hypothesis, philosophical thought, and issues of humanities has become a necessity to deal with ethical, juridical, and social problems. Furthermore, in this field there is a temptation to ask science to choose between opinions and beliefs, which neutralize one another. The question of when human life begins requires the essential aid of different forms of knowledge. Here we become involved in the juncture between science and religion, which needs to be carefully explored.

Modern bioethics and science are strongly concerned for the respect of human life at both ends of its existence (birth and death), but other sciences (eg. Philosophy, technology, psychology, sociology, law, and politics) consider the beginning of human life according to different points of view. However, bioethical topics like this one cannot be treated from only one perspective (eg. Biological, philosophical, or religious) because conclusions might be not good enough or reductive. This reality should be regarded in all its richness: An embryo gives a biologist and a geneticist substance for consideration, but because we are talking about the beginning of human life, it requires philosophical-anthropological consideration and confrontation with theology; in its protection we have to include ethics and law. In experiencing and investigating social behavior, other disciplines, such as the history of medicine and sociology, have to be included.

It is hard to answer the question when human life should be legally protected. At the time of conception? At the time of implantation? At the time of birth? In all countries (except Ireland and Liechtenstein) juridical considerations are based on roman law. Roman civil law says that the fetus has right when it is born or if it is born-nasciturus.

Few countries agree with definition of beginning of human personality the time of conception. The majority does not grant legal status to the human embryo in vitro (i.e., during the 14 days after fertilization). Thus, even in the absence of legal

---

<sup>10</sup> Prof. Asim Kurjak, MD, PhD, Rector, DIU Libertas International University, J. F. Kennedy Square 6b, HR – 10000 Zagreb; phone: +385 91 4712096; e-mail: asim.kurjak@public.carnet.hr

rights, there is no denying that the embryo constitutes the beginning of human life, a member of the human family. Therefore, whatever the attitude, every country has to examine which practices are compatible with the respect of that dignity and the security of human genetic material.

The question when a human life begins and how to define it, could be answered only through the inner-connecting pathways of history, philosophy, medical science and religion. It has not been easy to determine where to draw the fine line between the competence of science and metaphysics in this delicate philosophical field. To a large extent the drawing of this line depends on one's fundamental philosophical outlook. The point at which human life begins will always be seen differently by different individuals, groups, cultures, and religious faiths. In democracy there are always at least two sides, and the center holds only when the majority realizes that without a minority democracy itself is lost. The minority in turn must realize its best chance lies in persuasion by reason and thoughtfulness rather than fanaticism.

3D/4D sonography offers new possibilities in visualizing beginning of human life virtually from conception.

**Key words:** human life, bioethical aspect, legal protection of the embryo and fetus, religious and scientific controversy



# FETALNI MRI

*Lidija Lincender-Cvijetić<sup>11</sup>*

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

## Sažetak

**Cilj:** Ukazati na značaj MRI fetusa u dijagnostici fetalnih abnormalnosti, osobito u slučajevima kada nalaz ultrazvuka nije jasan i potrebne su dodatne dijagnostičke informacije. MRI može pomoći u daljnjem dijagnostičkom postupku fetusa i trunice.

**Metoda:** Nakon nejasnog prethodno urađenog ultrazvučnog pregleda, kod uočenih malformacija postavi se indikacija za fetalni MRI pregled. Fetalni MRI se radi na aparatu jačine 1,5 T uz korištenje brzih T2 (HASTE) i T1 (TurboFLASH) sekvenci. Iz dostupne literature se vidi da dijagnostika fetalnih anomalija počinje ultrazvukom, kao jednostavnom i brzom dijagnostičkom metodom. Kod UZ nalaza suspektnih na fetalnu anomaliju, današnja MR tehnologija brzih MR aparata pomaže u diferenciranju fetalnih anomalija. Rezultati iz dostupne literature ukazuju na to da nalazi fetalnog MRI pomažu u donošenju odluke o daljnjem terapijskom tretmanu. **Zaključak:** MRI je metoda koja daje važne informacije o fetalnim abnormalnostima, a komplementarna je s fetalnim ultrazvukom koji je još uvijek screening metoda izbora. Za sada nema kliničkih ili eksperimentalnih dokaza o teratogenom djelovanju ili drugim nepovoljnim efektima na fetus kod MR pregleda fetusa. Preporučeno je da se fetalni MRI ne koristi u prva tri mjeseca trudnoće.

**Ključne riječi:** ultrazvuk, fetalni MRI, fetalne abnormalnosti

## Uvod

Prva primjena MRI (Magnetne rezonance) u trudnoći opisana je 1983. (1), u dijagnostici anomalije placente. Uvođenjem brzih MR tehnika snimanja MRI postaje značajna dijagnostička metoda u dijagnostici fetalnih anomalija (2). MRI je sigurna dijagnostička metoda kako za majku tako i za fetus tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće – zbog eventualnih mogućnosti poremećaja u organogenezi ili abortusa, ne preporučuje se u prvom trimestru trudnoće. Primjena kontrastnog sredstva gadolinijuma nije preporučena (3).

<sup>11</sup> Akad. Lidija Lincender-Cvijetić, Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine, Bistrik 7, BA – 71000 Sarajevo; tel.: +387 33 560 700, fax: +387 33 560 703

UZ (ultrazvuk) je do sada bio metoda izbora u dijagnostici normalne i patološke trudnoće. Poznata su određena stanja, kao što su pretjerana gojaznost majke, neadekvatan položaj fetusa, postoperativni ožiljci na prednjem zidu abdomena, oligohidroamnion i ograničen prikaz stražnje lubanjske jame, koje nakon 33 nedjelje trudnoće kompromitiraju UZ pregled (4). Danas kad UZ nije u mogućnosti da sa sigurnošću riješi dijagnostički problem u toku patološke trudnoće, MRI može biti alternativna dijagnostička metoda. Zahvaljujući tehnološkom napretku MR, fetalni MRI s brzim T2 single shot sekvencama, koje su u mogućnosti da eliminiraju artefakte nastale uslijed pokreta fetusa (5), uveden je u dijagnostički postupak kod sumnje na patologiju trudnoće.

Indikacije za fetalni MRI su brojne: uključuju UZ verificiranu fetalnu patologiju koja zahtijeva dodatnu dijagnostiku, kao i nesiguran UZ nalaz (6). Mada su indikacije za fetalni MRI uglavnom sumnja na neurološku patologiju (7), sve je više MRI pregleda zbog sumnje na patologiju toraksa, abdomena i genitourinarnu (8,9,10). Da bi se mogao koristiti fetalni MRI potrebno je poznavanje fetalne anatomije, od čega će zavisiti kvalitetna interpretacija nalaza (11).

## Metoda

Pregled se obavlja na MR aparatu od 1,5 T. Prije pregleda sve pacijentice se upoznaju s načinom i tokom pregleda. Potom moraju potpisati informacioni pristanak za MRI pregled. Oko pacijentice se stavlja spoljna zavojnica (surface coil), koja se stavlja preko zdjelice majke i centrira iznad gravidnog uterusa (Slika 1). U radu se koriste T2 uravnotežene sekvence (HASTE)

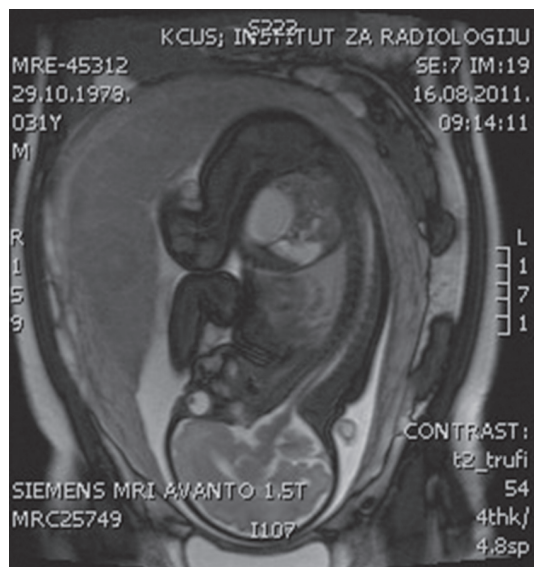


Slika 1. Zavojnica za MRI snimanje zdjelice



Slika 2. Koronalni presjek T2-weighted image pokazuje hidronefrozu desnog bubrega. Drugi bubreg je normalan.

(Slika 2 i Slika 3), kao i T1 uravnotežene sekvence, spoiled gradient sequences (recalled sequences – Turbo FLASH). Debljina sloja je 4-5 mm. Pošto su navedene sekvence s kratkim vremenom skeniranja, limitirani su pokreti fetusa, stoga posebna sedacija pacijentice nije korištena. Pregled traje oko 35 do 40 minuta.



*Slika 3. Koronalni presjek T2-weighted image pokazuje intraperitoneanol cistu ispunjenu tečnim sadržajem. Cistična lezija vjerojatno odgovara mezenterijalnoj cisti benignog karaktera.*

*(Slike u radu su vlasništvo KCU Sarajevo, Klinika za radiologiju)*

## Rezultati

U dijagnostici anomalija CNS fetalni MRI prema podacima iz literature daje bolje rezultate u odnosu na UZ, a osobito kod prikaza stražnje lubanjske jame. Prema literaturi, podudarnost između UZ i MRI kod malformacija CNS je bila u 60% slučajeva (12,13). Fetalne abdominalne abnormalnosti pokazuju podudarnost između UZ i MRI u 50% slučajeva. Slične rezultate kod anomalija genitourinarnog (14) i gastrointestinalnog trakta između UZ i MRI imali su i Ferhatazir i sur. (15).

## Diskusija

Premda se metoda u dijagnostici fetalne patologije još uvijek ne koristi široko, rezultati iz literature potvrđuju uspješnost ove metode u dijagnostici i procjeni fetalnih anomalija (4,5,11). Prema našem iskustvu, kao i prema

podacima iz literature (1,11,12), MRI je neinvazivna metoda koja se izvodi bez većih teškoća za majku i fetusa. Ovo je obezbijeđeno savremenim tehnološkim dostignućima MR mašina i uvođenjem brzih sekvenci, koje skraćuju dužinu pregleda. Internacionalno srednje vrijeme pregleda tokom skeniranja je oko 37- 40 minuta (2). Prema literaturi, podudarnost između UZ i MRI kod malformacija CNS je bila u 60% slučajeva (13). Fetalne abdominalne abnormalnosti pokazuju podudarnost između UZ i MRI u 50% slučajeva. Slične rezultate kod anomalija genitourinarnog (13) i gastrointestinalnog trakta između UZ i MRI imali su i Ferhatazir i sur. (14,15).

Diskrepanca između fetalnog MRI nalaza i UZ može se objasniti objektivnošću ove dvije metode i ovisnosti od iskustva operatera. MRI je objektivna metoda, dok je UZ metoda u realnom vremenu i visoko ovisi o sposobnosti operatera i iskustvu, kao i saradnji pacijentice tokom pregleda (2,5).

Kad postoji stroga klinička indikacija za fetalni MRI, on je još uvijek bolji izbor nego bilo koja metoda s ionizirajućim zračenjem. Primjena paramagnetnog kontrastnog sredstva kod fetalnog MRI nije preporučena osim u izuzetnim slučajevima, kada će od učinjenog pregleda biti više koristi od potencijalnog rizika za fetus.

## Zaključak

Fetalni MRI je sigurna, korisna dijagnostička metoda koja pruža mnoštvo značajnih kliničkih nalaza u skladu s prisustvom i tipom fetalnih anomalija. Fetalni MRI je u prenatalnoj dijagnostici metoda komplementarna s UZ, kako u dijagnostici anomalija fetusa tako i patologije trudnoće, posebno placente. UZ ostaje metoda screeninga, kao i osnov za donošenje indikacije za fetalni MRI pregled. Daljnja uloga fetalnog MRI ostaje da se procijeni u budućnosti. Fetalni MRI predstavlja indikaciju za kiruršku intervenciju u cilju korekcije kongenitalne anomalije.

## Literatura

1. Smith FW, Adam AH, Phillips WDR. NMR imaging in pregnancy. Lancet 1983;1:61-2.
2. Levine D, Barnes PD, Sher S, et al. Fetal fast MRI imaging reproducibility, technical quality and conspicuity of anatomy. Radiology 1998;206:349-54.
3. Shellock FG, Kanal E. Policies Guidelines and Recommendations for MR Imaging Safety and Patient Management. J Magn Reson Imaging 1991;1:97-101.
4. Coakley FV, Glem OA, Quyyuma A, Barkovich AJ, Goldstein R, Fill RA. Fetal MRI: Developing Technique for the Developing Patient. AJR 2004;182(1):243-52.
5. Prayer D (ed) Fetal MRI, Medical Radiology. Springer-Verlage Berlin Heidelberg 2011;1-16.
6. Levine D. Ultrasound Versus Magnetic Resonance Imaging in fetal evaluation. Top. Magn. Reson Imaging 2001;12:25-38.

7. Rao BG, Ramamurthy BS. Pictorial Essay: MRI of the Fetal Brain. *Indian J Radiol Imaging* 2009;19:69-74.
8. Kasparian G, Balassy C, Brugger PC, Prayer D. MRI of Normal and Pathological Fetal Lung Development. *Eur J Radiol.* 2006;57:261-70.
9. Brugger PC, Prayer D. Fetal Abdominal Magnetic Resonance Imaging. *Eur J Radiol.* 2006;57(2):278-93.
10. Cassart M, Massez A, Metens T, Rypens F, Lambot MA, Hall M, Avrin FEV. Complementary Role of MRI after Sonography in assessing Bilateral Urinary Tract anomalies in the Fetus. *AJR* 2004;182:689-95.
11. Garel C, Brisse H, Sebag G, Elmalch M, Oury JF, Hassan M. Magnetic resonance imaging of the fetus. *Pediatric radiol* 1998;28:201-11.
12. Vegar Zubović S, Kristić Lincender L, Sefić-Pašić I, Čarovac A. Fetalna Magnetna resonanca neuralnih, torakalnih i abdominalnih organa. *Medicinski žurnal* 2013;19(1):4-8.
13. Levine D, Barnes PD, Madsen JR. Central Nervous System Abnormalities Assessed with Prenatal Magnetic Resonance Imaging. *Obstet Gynecol* 1999;94:1011-4.
14. Hill JB, Joe BN, Qayyum A, Yeh BM, Goldstein R, Coakley FV. Supplemental Value of MRI in Fetal abdominal Disease Detected on Prenatal Sonography: Preliminary Experience. *AJR* 2005;184:993-8.
15. Ferhataziz N, Engels JE, Ramus RM, Zaretsky M, Twickler DM. Fetal MRI of Uterine and Meconium by Gestational Abnormalities. *AJR* 2005;184:1891-7.

Lektura teksta na engleskom jeziku: Hasiba Džigal, MA

## Fetal MRI

*Lidija Lincender-Cvijetić<sup>12</sup>*

Academy of Sciences and Arts of Bosnia and Herzegovina, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

### Abstract

**Objective:** The objective of this paper is to point to the significance of Foetus MRI in the field of foetal abnormalities diagnostics, particularly in cases when the ultrasonography findings are not clear and defined and therefore further diagnostics deemed necessary. The MRI may thus help in further diagnostic proceedings of the state both of the foetus and the mother-to-be. **Methodology:** Once the ultrasonography has not clearly shown the suspected malformations an indication to pursue the MRI of the foetus is issued. It is carried out on the apparatus of 1.5 T whilst using fast T2 (HASTE) and T1 (TurboFLASH) sequences. The textbooks clearly show that

<sup>12</sup> Acc. Lidija Lincender-Cvijetić, Academy of Sciences and Arts of Bosnia and Herzegovina, Bistrik 7, BA – 71000 Sarajevo; phone: +387 33 560 700, fax: +387 33 560 703

diagnostics of foetus malformations begins with the ultrasonography, it being simple and quick method. In cases of suspicions of anomalies the present MR technology, quick MR equipment, helps greatly in exact defining of those abnormalities. The results obtained from the textbooks point the fact that it is MRI findings of the foetus that help in decision-making about future treatments. **Conclusion:** MRI is the method that provides significant data on foetus abnormalities, and is also complementary with the ultrasonography which remains screening method of choice. For the time being there are no clinical or experimental proofs of teratogenic impact or any other negative effects subscribed to the MRI of the foetus. It is recommended not to perform the MRI in the first three months of pregnancy.

**Key words:** ultrasonography, MRI of foetus, foetal abnormalities



# PRENATALNA SLIKOVNA DIJAGNOZA KONGENITALNIH ANOMALIJA GASTROINTESTINALNOG I UROTRAKTA

*Emina Hadžimuratović<sup>13</sup>*

Pedijatrijska klinika KCU Sarajevo, Bosna i Hercegovina

## Sažetak

Kongenitalne anomalije gastrointestinalnog (GI) trakta se javljaju u 0,8 na 1.000 fetusa, a bubrega i urinarnog trakta u 0,3 do 1,6 na 1.000 fetusa. Najčešći tip anomalije GI trakta je atrezija. Mogućnost ultrasonografske dijagnoze gastrointestinalne (GI) atrezije zavisi od mjesta opstrukcije, prisustva pridruženih anomalija te gestacijske dobi u vrijeme pregleda. Zbog češće prisutne dilatacije crijeva i/ili polihidraminiona, proksimalna opstrukcija se lakše dijagnostikuje od distalne. Nemogućnost vizuelizacije fetalnog želuca upućuje na ezofagealnu atreziju, koja može ili ne mora biti udružena s traheoezofagealnom fistulom (TOF). Najčešća prenatalno dijagnostikovana atrezija je duodenalna atrezija i često je udružena s drugim anomalijama, posebno trisomijom 21. Prenatalni ultrazvuk ima malu senzitivnost u detekciji urođenih opstrukcija kolona (npr. Hirsprungova bolest, anorektalne anomalije...). Kongenitalne anomalije bubrega i urinarnog trakta čine 20% do 30 % anomalija identificiranih u prenatalnom periodu i predstavljaju širok spektar poremećaja koji nastaju zbog abnormalnog embrionalnog razvoja bubrega (bubrežna displazija, bubrežna agenezija, tubularna disginezija, policistična bubrežna bolest), poremećaja normalne migracije bubrega (bubrežna ektopija i anomalije fuzije) ili abnormalnosti u razvoju kanalnog sistema bubrega (opstrukcija ureteropelvičnog spoja, megaureter, ektopični ureter, vezikouretralni refluks, ekstrofija mokraćnog mjehura, valuvula stražnje uretre). Najteža anomalija bubrega i urotrakta je bilateralna bubrežna agenezija i u više od 50% slučajeva je udružena s drugim strukturalnim anomalijama (kardiovaskularne, skeletne, središnjeg živčanog sistema), uključujući i različite sindrome (kaudalna disginezija, VACTERL). Prenatalna dijagnoza je važna jer omogućava pravovremeni specifični opstetrički tretman ili prekid trudnoće, a u nekim slučajevima i intrauterinu intervenciju te planiranje poroda u centru s odgovarajućom neonatalnom podrškom.

<sup>13</sup> Dr. sc. med. Emina Hadžimuratović, Pedijatrijska klinika KCU, Patriotske lige 81, BA – 71000 Sarajevo; e-mail: eminahadzimuratovic@yahoo.com

**Ključne riječi:** prenatalna dijagnoza, kongenitalne anomalije, gastrointestinalni trakt, bubrezi, urinarni trakt

## Uvod

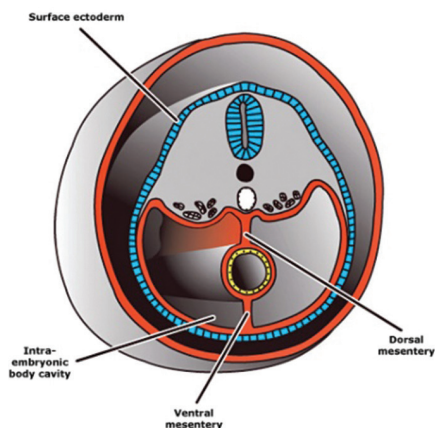
Kongenitalne anomalije gastrointestinalnog (GI) trakta se javljaju u 0,8 na 1.000 fetusa, a bubrega i urinarnog trakta u 0,3 do 1,6 na 1.000 fetusa (1). Najčešći tip anomalije GI trakta je atrezija. Kongenitalne anomalije bubrega i urinarnog trakta (engl. *Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract*, CAKUT) predstavljaju 20-30% anomalija identificiranih u prenatalnom periodu. Nebubrežne anomalije su prisutne u 30% djece s CAKUT, a kombinacija CAKUT i nebubrežnih anomalija se nalazi u više od 200 sindroma (1).

## Pregled razvoja gastrointestinalnog trakta

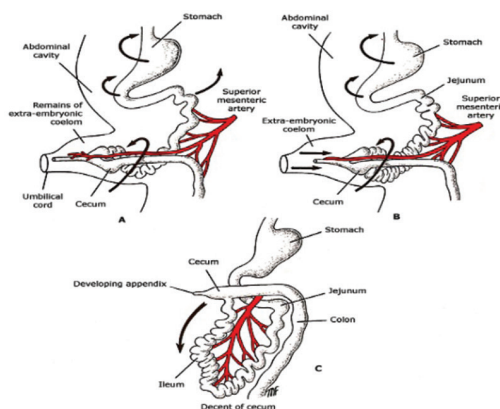
Razvoj gastrointestinalnog trakta počinje formiranjem prednjeg, srednjeg i stražnjeg crijeva iz primarne embrionalne cijevi. Anatomsko formiranje ezofagusa, želuca, jetre i pankreasa postiže se već u 4. fetalnoj sedmici kroz seriju evaginacija, elongacija i dilatacija.

**Kraniokaudalna diferencijacija** – Tri regije primitivnog intestinuma predstavljaju začetke sljedećih specifičnih dijelova gastrointestinalnog trakta (2,9):

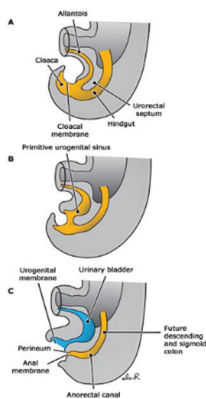
- **Prednje crijevo** je prethodnik ždrijela, jednjaka, želuca, jetre, žučnog mjehura, gušterače i kranijalnog dijela duodenuma (Slika 1).
- **Srednje crijevo** je prethodnik kaudalnog dijela duodenuma, jejunuma, ileuma, ascendentnog kolona i 2/3 kolon transferzuma (Slika 2).
- **Sratražnje crijevo** je prethodnik distalne trećine kolon transferzuma, rektuma i urogenitalnog sinusa (Slika 3).



Slika 1. Formiranje ventralnog mezenterija u području prednjeg crijeva



Slika 2. 180° rotacija srednjeg crijeva pri povratku u trbušnu šuplinu (A i B); descenzus cekuma se dešava kasnije (C)



Slika 3. Formiranje stražnjeg crijeva

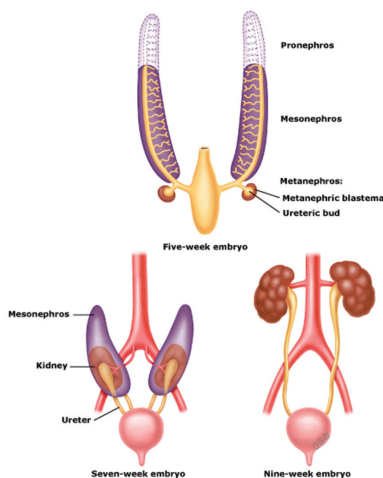
Kako proces maturacije napreduje, mukozna površina intestinuma se povećava, nabire i stvaraju se vili. Na svaki korak ovog razvoja mogu uticati razni procesi, kao što su genetsko naslijeđe, celularni, neuralni i hormonalni regulatorni mehanizmi, kao i okolinski faktori. Na celularnoj razini, ovi mehanizmi su regulisani uglavnom homeobox (Hox) genima, celularno-celularnim interakcijama, epitelno-mezenhimalnim interakcijama i transkripcijskim faktorima. Opšte pravilo je da se maturacija odvija u kraniokaudalnom i proksimodistalnom smjeru. Lateralna orijentacija (lijevo-desna) regulisana je grupom gena (Gaf-1, PitX2...). Gaf-1 je član porodice gena transformirajućeg faktora rasta beta (engl. *Transforming Growth Factor Beta*, TGFB). PitX2 (i njegov partner IsI1) su identificirani u dorzalnom mezenteriju koji upravlja vraćanjem crijeva u embrij (2,9). Poremećaji lateralizacije su situs inversus abdominis, malrotacija crijeva i neke urođene malformacije pankreasa

i slezene. Kontrola motorne funkcije se postiže primarno enteričkim nervnim sistemom (podsystem autonomnog nervnog sistema). Abnormalnosti migracije i diferencijacije ćelija neuralne cijevi rezultiraju spektrom gastrointestinalnih problema, uključujući Hirschsprungovu bolest. Regulatorni crijevni peptidi – gastrin, holecistokinin, motilin, pankreatični polipeptid, somatostatin... – prisutni su već krajem prvog trimestra, ali se distribucija kao kod odraslih ne postiže prije termina. Razvoj imunološkog sistema crijeva se odvija tokom embrionalnog sazrijevanja, ali se i nastavlja nakon rođenja. Pretermimska novorođenčad imaju nezreli imuni odgovor zbog smanjenog motiliteta i reducirane sekrecije IgA.

## Pregled razvoja urotrakta

Embrionalni razvoj bubrega se odvija u tri faze (Slika 4):

- Pronefros – Tranzitorni rudimentarni i nefunkcionalni sistem koji nastaje u 4. sedmici gestacije (22. dan) i nestaje do kraja 4. sedmice gestacije (28. dan). Degeneracija pronefrosa je neophodna faza embrionalnog razvoja bubrega.
- Mezonefros – Nastaje iz intermedijarnog mezoderma u 26. danu i do kraja 5. sedmice razvija se 20 pari tubula koji proizvode malu količinu urina. Mezonefros se u konačnici spaja s kolakom prilikom formiranja mokraćnog mjehura, a kod muških fetusa, genitalni sistem potiče od mezoneritičkog duktusa.
- Metanefros – Metanefros, koji se sastoji od metanefritičkog mezenhima i epitela ureteričnog pupoljka (kaudalni dio mezoneritičkog kanala), posljednja je faza bubrežnog razvoja iz koje se formira definitivni bubreg početkom 5. sedmice gestacije.



Slika 4. Embrionalni razvoj urotrakta

**Metanefros** — Metanefros je finalna faza bubrežnog razvoja, formira se između 5. i 6. sedmice gestacije i počinje funkcionisati između 6. i 10. sedmice gestacije (produkcija urina počinje u 9. sedmici gestacije). Metanefros je inicijalno pozicioniran u zdjelici, nasuprot sakralnim somitima, i iz te kaudalne pozicije migrira dostižući permanentnu lokaciju u lumbalnoj regiji u 8. sedmici gestacije. Recipročne interakcije između metanefritičkog mezenhima i ureteričnog epitela induciraju organogenezu. Ovaj proces je ovisan o koekspresiji brojnih signalnih i transkriptivnih faktora, uključujući *Gdnf* (engl. *Glial-cell-line-derived neurotrophic factor*), *RET/GFRa* 1, *Osr1*, *Eya-1*, *Isl1*, *Foxc1*, *Pax2*, *Pax8*, *Gata3*, *Lim1*, *Gdf11*, *Sall1*, *Six1*, *BMP4* i *WT1* (10,14).

Mokraćni mjehur se razvija iz posebne strukture koja se naziva urogenitalni sinus. Zbog toga je mokraćni mjehur prisutan i kod fetusa s bubrežnom agenezijom, ali je prazan jer nema proizvodnje urina.

## Kongenitalne anomalije bubrega i urinarnog trakta

Kongenitalne anomalije bubrega i urinarnog trakta (CAKUT) predstavljaju širok spektar poremećaja koji nastaju zbog sljedećih abnormalnosti bubrežnog embrionalnog razvoja:

- Malformacija bubrežnog parenhima – izostaje normalan razvoj nefrona, kao što je prisutno u bubrežnoj displaziji, ageneziji, renalnoj tubularnoj disgineziji i nekim tipovima nefrolitijaze. Ove malformacije nastaju zbog defekta u genima koji kodiraju signalne ili transkripcione faktore (Tabela 1) (15,17).

*Tabela 1. Mutacije humanih gena udružene s defektima bubrežne morfogeneze*

| Primarna bolest                  | Gen                                     | Fenotip                                                                                |
|----------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Alagille sindrom                 | <i>JAGGED1</i>                          | Cistična displazija bubrega                                                            |
| Apert sindrom                    | <i>FGFR2</i>                            | Hidronefroza                                                                           |
| Bardet-Biedl sindrom             | <i>BBS1</i>                             | Cistična displazija bubrega                                                            |
| Beckwith-Wiedemann sindrom       | Disregulacija 11p15.5                   | Medularna displazija                                                                   |
| Branchio-Oto-Renal sindrom (BOR) | <i>EYA1</i> , <i>SIX1</i> , <i>SIX5</i> | Unilateralna/bilateralna agenezije/displazija, hipoplazija, anomalije izvodnog sistema |
| Campomelic displazija            | <i>SOX9</i>                             | Displazija, hidronefrozis                                                              |
| Fraser sindrom                   | <i>FRAS1</i>                            | Agenezija, displazija                                                                  |

| Primarna bolest                                                        | Gen                                                           | Fenotip             |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------|
| Hipoparatiroidizam, sensorineuralna gluhoća i bubrežne anomalije (HDR) | <i>GATA3</i>                                                  | Displazija          |
| Kallmann sindrom                                                       | <i>KAL1</i>                                                   | Agenezija           |
| Nephronopthisis                                                        | <i>CEP290, GLIS2, RPGRIP1L, NEK8, SDCCAG8, TMEM67, TTC21B</i> | Cistična displazija |
| Zellweger sindrom                                                      | <i>PEX1</i>                                                   | Cistična displazija |

Okolinski faktori, odnosno prenatalna izloženost teratogenima, mogu poremetiti morfogenezu bubrega i dovesti do CAKUT.

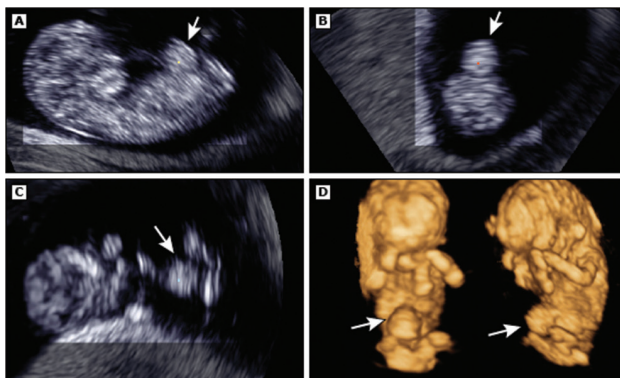
- Abnormalnosti embrionalne migracije bubrega dovode do bubrežne ektopije ili abnormalnosti fuzije (potkovičasti bubreg).
- Abnormalnosti razvoja izvodnog sistema bubrega (opstrukcije ureteropelvičnog spoja, valvula stražnje uretre, dvostruki izvodni sistem...).

## Prenatalna slikovna dijagnostika gastrointestinalnog i urotrakta

### *Prenatalna slikovna dijagnostika gastrointestinalnog trakta*

Ultrazvuk.

**Fiziološka hernijacija srednjeg crijeva** – Tokom 6. sedmice embrionalnog razvoja (ili 8. postmenstrualne sedmice) dolazi do protruzije intestinuma u rezidualni ekstraembrionalni celum kroz bazu pupčanika, što se naziva fiziološkom hernijacijom i ultrazvučno se evidentira u 9-11. postmenstrualnoj sedmici. Ova hernija se povlači u 12. sedmici gestacije i nakon 12. sedmice se ne smatra više fiziološkom (Slika 5).



Slika 5. Fiziološka hernijacija srednjeg crijeva

**Ezofagus** – Normalni fetalni ezofagus je kolabiran i obično se ne vizuelizira. Gutanje se javlja između 11. i 14. sedmice gestacije i zbog toga bi se u drugom i trećem trimestru trebao vizuelizirati želudac ispunjen tekućinom. Nemogućnost vizuelizacije želuca na ponavljanim fetalnim ultrazvučnim pregledima upućuje ili na mehaničku opstrukciju (npr. ezofagealna atrezija), nedovoljno ili nerazvijeno fetalno gutanje zbog neuromuskularne disfunkcije, ili teški oligohidramnion.

**Crijeva** – Lumen crijeva je kolabira u prvom trimestru. Tekućina u lumen se može vidjeti nakon 13. sedmice gestacije, peristaltika s 18. sedmica gestacije. Kolon se najbolje vizuelizira iza 24. sedmice kao hipoehogene zone duž periferije abdomena.

Na ultrazvuku, opstrukciju sugerira prisustvo dilatiranih petlji crijeva, proksimalno od mjesta opstrukcije. Nekada se može uočiti i ubrzana peristaltika. Normalno petlje tankog crijeva ne prelaze 7 mm u dijimetru, odnosno 15 mm u dužini. Dijametar kolona se povećava tokom trudnoće i dostiže vrijednost od 23 mm u terminu.

Međutim, prenatalna ultrazvučna dijagnostika gastrointestinalne opstrukcije je zapravo izazov, jer je nekada nije moguće otkriti do kraja drugog trimestra, što je obično iza vremena kada se radi tipični pregled fetalne anatomije. U studijama ukupni stepen detekcije gastrointestinalne opstrukcije (atrezija, stenoza, odsustvo ili fistula) je oko 34%, od čega je u oko 40% slučajeva dijagnoza postavljena prije 24. sedmice gestacije. Stepenn detekcije za pojedine anomalije je oko 52% za duodenalnu opstrukciju, 29% za intestinalnu opstrukciju, 25% za opstrukciju ezofagusa, a za analnu atreziju je mnogo niži i iznosi 6 do 8%.

### Magnetna rezonancija

Premda se crijevo, jetra, slezena i drugi organi dobro vizueliziraju magnetnom rezonancijom, zapravo nema dokaza da je magnetna rezonancija superiornija u odnosu na ultrazvuk u dijagnostici crijevne opstrukcije. Kod ultrazvučne sumnje na kloakalnu atreziju, magnetna rezonancija može biti superiornija u dijagnostici etiologije opstrukcije i pridruženih anomalija.

### *Prenatalna slikovna dijagnostika bubrega i urotrakta*

#### Ultrazvuk

Fetalni bubrezi se mogu vidjeti transvaginalnim ultrazvukom već u 10-12. sedmici gestacije. Na transferzalnim ultrazvučnim slikama, normalni fetalni bubrezi je hipoehogena ovoidna masa locirana u renalnoj fosi, s obje strane kičmenog stuba, u nivou drugog lumbalnog kralješka. Renalni koreteks i

medula se mogu jasno razlikovati ultrazvukom između 20. i 25. tjedna gestacije. Fetalna renalna dužina ovisi o gestaciji i marker je renalnog rasta, kako je navedeno u tabeli 2.

*Tabela 2. Dužina fetalnog bubrega*

| Gestaciona dob, sedmice | Srednja dužina bubrega, cm | 95% CI, cm |
|-------------------------|----------------------------|------------|
| 18                      | 2,2                        | 1,6-2,8    |
| 19                      | 2,3                        | 1,5-3,1    |
| 20                      | 2,6                        | 1,8-3,4    |
| 21                      | 2,7                        | 2,1-3,2    |
| 22                      | 2,7                        | 2,0-3,4    |
| 23                      | 3,0                        | 2,2-3,7    |
| 24                      | 3,1                        | 1,9-4,4    |
| 25                      | 3,3                        | 2,5-4,2    |
| 26                      | 3,4                        | 2,4-4,4    |
| 27                      | 3,5                        | 2,7-4,4    |
| 28                      | 3,4                        | 2,6-4,2    |
| 29                      | 3,6                        | 2,3-4,8    |
| 30                      | 3,8                        | 2,9-4,6    |
| 31                      | 3,7                        | 2,8-4,6    |
| 32                      | 4,1                        | 3,1-5,1    |
| 33                      | 4,0                        | 3,3-4,7    |
| 34                      | 4,2                        | 3,3-5,0    |
| 35                      | 4,2                        | 3,2-5,2    |
| 36                      | 4,2                        | 3,3-5,0    |
| 37                      | 4,2                        | 3,3-5,1    |
| 38                      | 4,4                        | 3,2-5,6    |
| 39                      | 4,2                        | 3,5-4,8    |
| 40                      | 4,3                        | 3,2-5,3    |
| 41                      | 4,5                        | 3,9-5,1    |

Normalno se fetalni ureteri ne vide ultrazvučno, međuti, ako su vidljivi, onda to može upućivati na opstrukciju uretera ili vezikouretralni refluks (VUR). Mokraćni mjehur ispunen urinom se identifikira između 13. i 15. sedmice gestacije. Urin u mokraćnom mjehuru sugerira makar jedan funkcionalan bubreg. Zid mjehura je normalno tanak. Debeo zid mjehura upućuje na opstrukciju uretera ili valvulu stražnje uretre kod muških fetusa. Senzitivnost antenatalnog ultrazvuka u detekciji anomalija urotrakta ovisi o gestaciji i

vještini ultrasoničara. U jednoj studiji, senzitivnost je iznosila 82% pri gestaciji od 23. sedmice (18).

Razvojni defekti bubrega su: (1) unilateralna/bilateralna renalna agenezija, (2) renalna hipodisplazija karakterizirana reduciranim brojem nefrona ili displazijom sa ili bez cisti i (3) multicistični displastični bubreg. Dijagnoza bilateralne bubrežne agenezije se postavlja na osnovu nemogućnosti ultrazvučne vizuelizacije fetalnih bubrega, uretera i mokraćnog mjehura uz udruženi oligohidramnion (Slika 6).



Slika 6. Bilateralna bubrežna agenezija

Bilateralna renalna agenezija je udružena s drugim strukturnim anomalijama u više od 50% slučajeva, što uključuje i brojne sindrome, kaudalnu disgeneziju, VACTERL (engl. *Vertebral anomalies, Anal atresia, Cardiac defects, TE fistula* [tracheoesophageal fistula], *Renal defects, Limb defects*), kao i izolovane anomalije kardiovaskularnog, skeletnog i centralnog nervnog sistema. Bilateralna bubrežna agenezija je inkompatibilna s ekstrauterinim životom zato što prolongirano odsustvo amnionske tečnosti rezultira pulmonarnom hipoplazijom i respiratornom insuficijencijom na rođenju. Najduže zabilježeno preživljavanje je iznosilo 39 dana, premda je u jednom izolovanom slučaju bilateralne renalne agenezije serijskim amniotransfuzijama postignuto postnatalno preživljavanje do dobi od 9 mjeseci života. Unilateralnu bubrežnu ageneziju je teže dijagnostikovati, a uvijek treba obratiti pažnju na eventualno postojanje ektopičnog bubrega. Pun mokraćni mjehur je najbolji indikator fetalne produkcije urina. Najteža forma cistične renalne displazije je multicistični displastični bubreg (engl. *MultiCystic Dysplastic Kidney, MCDK*). Bubreg sadrži brojne nekomunicirajuće ciste razdvojene displastičnim tkivom, nema renalnog parenhima, premda u nekim slučajevima postoji minimalna rezidualna bubrežna funkcija u displastičnim zonama, ureter je odsutan ili atretičan. Incidencija je 0,3 do 1 na 1.000 živorođenih, od čega se

više od polovine detektuje prenatalno. Može zahvatati oba bubrega ili, kao što je u većini slučajeva, biti jednostrana (češća lijevo). Kontralateralni bubreg je normalan, premda dolazi do kompenzatorne hipertrofije.

Anomalije izvodnog sistema bubrega uključuju: opstrukciju ureteropelvičnog spoja, megaureter, ektopični ureter ili vezikouretralni refluks, ekstrofiju mokraćnog mjehura, valvulu stražnje uretre i udružene su s primarnim ili sekundarnim promjenama parenhima. Kompletna ili parcijalna duplikacija izvodnog sistema bubrega je najčešća kongenitalna anomalija urinarnog sistema, s učestalošću na autopsijskim nalazima od 0,8 do 5%.

## Zaključak i preporuke

Glavni cilj prenatalne dijagnostike je identificirati fetuse koji mogu imati korist od rane intervencije i tako prevenirati fetalnu smrt ili neurološko oštećenje. Prenatalna dijagnoza omogućava pravovremeni specifični opstetrički tretman ili prekid trudnoće, a u nekim slučajevima i intrauterinu intervenciju te planiranje poroda u centru s odgovarajućom neonatalnom podrškom.

## Literatura

1. Dugoff L. Ultrasound diagnosis of structural abnormalities in the first trimester. *Prenat Diagn* 2002;22:316-20.
2. Cyr DR, Mack LA, Schoenecker SA, et al. Bowel migration in the normal fetus: US detection. *Radiology* 1986;161:119-21.
3. Hertzberg BS. The fetal gastrointestinal tract. *Semin Roentgenol* 1998;33:360.
4. Parulekar SG. Sonography of normal fetal bowel. *J Ultrasound Med* 1991;10:211-20.
5. Zalel Y, Perlitz Y, Gamzu R, et al. In-utero development of the fetal colon and rectum: sonographic evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:161-4.
6. Barnewolt CE. Congenital abnormalities of the gastrointestinal tract. *Semin Roentgenol* 2004;39:263-81.
7. Farhataziz N, Engels JE, Ramus RM, et al. Fetal MRI of urine and meconium by gestational age for the diagnosis of genitourinary and gastrointestinal abnormalities. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:1891-7.
8. Nyberg DA, Mack LA, Patten RM, Cyr DR. Fetal bowel. Normal sonographic findings. *J Ultrasound Med* 1987;6:3-6.
9. Haeusler MC, Berghold A, Stoll C, et al. Prenatal ultrasonographic detection of gastrointestinal obstruction: results from 18 European congenital anomaly registries. *Prenat Diagn* 2002;22:616-23.
10. Jain S, Encinas M, Johnson EM Jr, Milbrandt J. Critical and distinct roles for key RET tyrosine docking sites in renal development. *Genes Dev* 2006;20:321-33.
11. Tabatabaeifar M, Schlingmann KP, Litwin M, et al. Functional analysis of BMP4 mutations identified in pediatric CAKUT patients. *Pediatr Nephrol* 2009;24:2361-8.
12. Reidy KJ, Rosenblum ND. Cell and molecular biology of kidney development. *Semin Nephrol* 2009;29:321-37.

13. Boualia SK, Gaitan Y, Tremblay M, et al. A core transcriptional network composed of Pax2/8, Gata3 and Lim1 regulates key players of pro/mesonephros morphogenesis. *Dev Biol* 2013;382:555-66.
14. Komaki F, Miyazaki Y, Niimura F, et al. Foxc1 gene null mutation causes ectopic budding and kidney hypoplasia but not dysplasia. *Cells Tissues Organs* 2013;198:22-7.
15. Gribouval O, Gonzales M, Neuhaus T, et al. Mutations in genes in the renin-angiotensin system are associated with autosomal recessive renal tubular dysgenesis. *Nat Genet* 2005;37:964-8.
16. Vats KR, Ishwad C, Singla I, et al. A locus for renal malformations including vesico-ureteric reflux on chromosome 13q33-34. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1158-67.
17. Sanna-Cherchi S, Caridi G, Weng PL, et al. Genetic approaches to human renal agenesis/hypoplasia and dysplasia. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1675-84.
18. Vanderheyden T, Kumar S, Fisk NM. Fetal renal impairment. *Semin Neonatol* 2003;8:279-89.

## Prenatal image diagnosis of congenital anomalies of gastrointestinal and urinary tract

*Emina Hadžimuratović<sup>14</sup>*

Pediatric Clinic CCU Sarajevo, Bosnia and Herzegovina



### Abstract

The frequency of congenital anomalies of gastrointestinally (GI) tract has been reported to be 0.8 per 1,000 fetuses and for the kidney and urinary tract 0.3 to 1.6 per 1,000 fetuses. The most common type of anomaly of GI tract is atresia. The ability to diagnose gastrointestinal (GI) atresia prenatally is influenced by the site of obstruction, the presence of associated anomalies, and the gestational age at the time of imaging. Proximal obstruction is more readily diagnosed than distal obstruction because bowel dilatation and/or polyhydramnios are more likely to be present. Failure to visualize the fetal stomach strongly suggests the diagnosis of esophageal atresia that may or may not be associated with tracheoesophageal fistula (TEF). Duodenal atresia is the most common atresia identified prenatally and is associated with other anomalies, particularly trisomy 21. Prenatal ultrasound has low sensitivity for detection of colonic obstructions including Hirschsprung disease, anorectal malformations, and colonic atresia. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) constitute approximately 20 to 30 percent of all anomalies identified

<sup>14</sup> PhD Emina Hadžimuratović, Pediatric Clinic CCU, Patriotske lige 81, BA – 71000 Sarajevo; e-mail: eminahad-zimuratovic@yahoo.com

in the prenatal period. CAKUT represent a broad range of disorders that result from abnormal embryogenic renal development due to renal parenchymal malformations (renal dysplasia, renal agenesis, renal tubular dysgenesis, polycystic renal diseases) abnormalities in renal migration (ectopic kidney, fusion anomalies), or abnormalities in the developing collecting system (ureteropelvic junction obstruction, megaureter, ectopic ureter, or vesicoureteral reflux, bladder exstrophy, posterior urethral valve). Bilateral renal agenesis is associated with other structural abnormalities in over 50 percent of cases. These abnormalities include a variety of syndromes associated with chromosomal anomalies, caudal dysgenesis, VACTERL (Vertebral anomalies, Anal atresia, Cardiac defects, TE fistula [tracheoesophageal fistula], Renal defects, Limb defects), and isolated anomalies of the cardiovascular, skeletal, and central nervous systems. Prenatal diagnosis is important and enables either special obstetric management or termination of pregnancy and probably in the future, intrauterine intervention or delivery at an appropriate setting.

**Key words:** prenatal diagnosis, congenital anomalies, gastrointestinal tract, kidney, urinary tract



# EFEKTI OKOLINE TOKOM PRENATALNOG I PERINATALNIH PERIODA NA RANI RAST I RAZVOJ DJETETA

*Nirvana Pištoljević<sup>15</sup>*

Teachers College, Columbia University, USA  
University of Parma, Italy  
Edus – Edukacija za sve, BiH

## Sažetak

Svake godine nauka pomakne granice i nova saznanja, ponekad promijeni naš način rada i ponašanja iz osnove. Trudnoća, kao jedan od prirodnih i sastavnih dijelova života, nažalost u današnjem svijetu i standardima života, nosi sa sobom nove rizike i saznanja o negativnim efektima okoline na tipičan i zdrav razvoj fetusa i poslije djeteta. Mitovi kako se „prije živjelo i radalo“ uz nauku polako blijede, a mi postajemo društvo svjesnije efekata prenatalnog i natalnog perioda, prvo na rast i razvoj djeteta, pa onda i cjelovječnost i zdravlje čovjeka. Efekti ponašanja i uticaja okoline *in utero* odjekuju uz naše genetske predispozicije do kraja života. Nauka pomjera granice i danas znamo o efektima prenatalnog, perinatalnog, a i postnatalnog izlaganja alkoholu, kofeinu, dimu cigareta, zagađenju, kancerogenim materijama kao Bisfenol A, lijekovima bez nadgledanja i praćenja od strane ljekara, neprirodnim vidovima poroda (asistirani porodi), na kasnije zdravlje i razvoj djeteta. Ovi rizični faktori tokom trudnoće mogu prouzrokovati cjeloživotne poremećaje kao što su poremećaj autističnog spektra, ADHD, poteškoće u učenju i umanjene kognitivne sposobnosti. Nažalost, poremećaji u razvoju kod djece danas su sve učestaliji i kompleksniji, kako zbog napretka medicine, većeg broja održanih trudnoća i veće stope preživljavanja komplikacija pri porodu, tako zbog sve bolje dijagnostike i detekcije. Neurorazvojni poremećaji se mogu karakterizovati kao zaostatak u tipičnom razvoju djeteta identifikovan u motoričkom razvoju, razvoju komunikacije i govora, kognitivnom i emotivnom razvoju, te mogu biti povezani s nekom od jasnih medicinskih dijagnoza kao što su autizam, epilepsija, razni sindromi i oštećenja, hromozomalne anomalije, ili jednostavno mogu biti uslovljeni psihofizičkom i socijalnom okolinom u kojoj je fetus pa zatim i dijete raslo. U ovom radu osvrnuću se na najnovija svjetska

<sup>15</sup> Dr. Nirvana Pištoljević, Marka Marulića 21, BA – 71000 Sarajevo; tel.: +387 61 320 638; e-mail: nirvana.pistoljevic@gmail.com

istraživanja o efektima okoline tokom trudnoće na kasniji rani rast i razvoj djeteta do predškolske dobi, period kada je mozak najosjetljiviji i najplastičniji. Kroz multidisciplinarni uvid, preko medicine, razvojne psihologije i pedagogije, napraviću uvid u njihove moguće faktore i ishode na tipičan rast razvoj djeteta.

**Ključne riječi:** razvojni poremećaji, prenatalni period, perinatalni faktori, rani rast i razvoj, štetne materije i trudnoća, rana detekcija, rana intervencija

## Efekti okoline tokom prenatalnog i perinatalnih perioda na rani rast i razvoj djeteta

Razvojna pedijatrija i psihologija se bave analizom, praćenjem i „ispravljanjem“ razvojno-bihevioralnih problema nastalih tokom ranog razvojnog perioda kod djece. Naročit fokus se stavlja na period od rođenja do pete godine jer su brzina usvajanja vještina i razvoja mozga te i njegova plastičnost i osjetljivost tad na najvišem nivou. Ovo je najranjiviji period, kada je stimulacija svih pet razvojnih oblasti ključ za zdrav rast i razvoj djeteta i time dobra priprema za učenje u formalnijem smislu, uspjeh i potpuno uključanje u društvo. Neurorazvojni, samo razvojni ili bihevioralno-razvojni poremećaji se mogu karakterizovati kao zaostatak u tipičnom razvoju djeteta identifikovan u motoričkom razvoju, razvoju komunikacije i govora, kognitivnom i emotivnom razvoju te mogu biti povezani s nekom od jasnih medicinskih dijagnoza kao što su autizam, epilepsija, razni sindromi i oštećenja, hromozomalne anomalije, ili imati nespecificiran uzrok, samo u okolini u kojoj dijete raste. No, osim faktora iz okoline, tokom ovog razvojnog perioda često zaboravimo na bitnost faktora prije rođenja koji utiču na tipičan ili atipičan razvoj i rast po rođenju. Prenatalni i perinatalni razvoj i faktori okoline tokom tog perioda rezoniraju dugo nakon porođaja i imaju ogroman uticaj na zdravlje, socijalni razvoj i učenje do perioda i kroz period adolescencije. Pored genetskih poremećaja i genetskog koda koji nosimo u sebi, uticaj okoline tokom trudnoće najveći je predskazivač mogućih aberacija zdravog rasta i razvoja djeteta kasnije. Danas znamo mnogo o štetnim faktorima okoline na razvoj fetusa, razumijemo mehanizme i procese u tijelu koje oni izazivaju, a nova naučna saznanja svakodnevno mijenjaju ta razumijevanja te i same trendove u edukaciji trudnica i uopšte budućih roditelja. Prevencija razvojnih poremećaja još tokom trudnoće postala je naučna grana za sebe i liste novih istraženih i dokazanih štetnih faktora se stalno mijenjaju. Radom na prevenciji prije, tokom i poslije trudnoće možemo stvoriti optimalne uslove i dati najveću šansu za zdrav rast i razvoj svakog djeteta. U ovom radu uopšteno ću pokušati sumirati neka od najnovijih saznanja o faktorima koji utiču na atipičan razvoj djeteta, mehanizme promjena koje izazivaju faktori za koje smo znali već da su štetni,

te dati neke preporuke kako obezbijediti funkcionalnu i zdravu sredinu za uspješan razvoj svakakog djeteta.

## Prenatalni i perinatalni faktori

Veliki broj studija se fokusira na pronalaženje korelacija između izlaganja fetusa štetnim materijama iz okoline i kasnijim razvojno-bihevioralnim problemima kod djeteta. Prenatalni, perinatalni faktori i uslovi pri porodu već su jasno vezani za razvoj više neurorazvojnih poremećaja, uključujući zaostatak razvoja govora, Downov sindrom, disleksiju, intelektualne poteškoće, poremećaj autističnog spektra, probleme s pažnjom i hiperaktivnošću (1). Još 1956. AMA je publikovala longitudinalnu studiju gdje su zaključili da su uzroci bihevioralnih problema kod 1151 djeteta u Baltimoru, USA, prenatalni ili perinatalni faktori, kao što su niska porođajna težina (manja od 2500 g), preuranjen porod, eklampsija, krvarenje tokom trudnoće, porod putem carskog reza i konvulzije (2). Neki od štetnih faktora okoline su već dugo poznati, kao što su alkohol, dim cigareta, određeni lijekovi, teški metali itd., no novija istraživanja daju još specifičnije informacije o mehanizmima promjene na mozgu kod fetusa i specifičnim razvojnim poremećajima pod uticajem određenih supstanci. Znamo da prenatalno izlaganje alkoholu, kofeinu, lijekovima bez nadgledanja i praćenja od strane ljekara, vaginalno krvarenje i neprirodni vid poroda (asistirani porodi) imaju signifikantnu korelaciju s dječijim problemima sna i bihevioralnim problemima kasnije (3). Još tokom osamdesetih godina, zaključci velikog broja studija ukazali su na to da kofein, koji je široko zastupljen u hrani kroz kafu, čaj, gazirana pića i čokoladu, u dozama preko 300 mg dnevno ima efekta na smanjenje porođajne težine i obima glave kod djeteta (4,5), što djecu automatski stavlja u neurorizičnu grupu za razvojne poremećaje. No, ovakva saznanja i trideset godina kasnije nemaju očekivan efekat na ponašanja u mnogim društvima. Kofein u dozama od 200 mg ili manje se toleriše, a to je samo jedno ili dva pića dnevno kao preporučen maksimum za trudnice, no koliko budućih majki je svjesno ovih znanja?

Pušenje kao štetan faktor na fetus je još jedno od dugogodišnjih opštih znanja koja se i danas teško sprovode i prihvataju u društvu. Na zapadu, danas je velika rijetkost vidjeti trudnicu u prostorijama gdje se puši zbog svijesti o sekundarnom i tercijarnom efektu dima cigarete na fetus i kasnije zdravlje i razvoj djeteta, ali u manje naprednim zemljama, to je još uvijek veliki problem. Pušenje majke tokom i poslije trudnoće povezano je s razvojem poteškoća u učenju, respiratornim infekcijama, astmom, poremećajem pažnje i hiperaktivnošću kod djeteta (6,7). Jaka veza između pušenja tokom trudnoće i neurorazvojnog poremećaja pažnje i hiperaktivnosti (ADHD) dugo

je već poznata u nauci, a danas je to jedan od najučestalijih poremećaja kod djece školske dobi (7,8). Nove studije već govore o štetnosti aktivnog i pasivnog pušenja majke tokom trudnoće na novorođenče 48 do 72 sata po porodu. Hernandez-Martinez i kolege (9) su zaključili da su bebe majki koje su pušile pasivno ili aktivno (do 15 cigareta dnevno) kasnile u neurobiheviornalnom razvoju u poređenju s bebama koje nisu bile izložene majčinskom pušenju in utero. Pušenjem tokom trudnoće do 40% se podiže rizik da dijete u hronološkoj dobi od 3 do 24 mjeseca ima razvojne poteškoće. Podizanje svijesti o štetnosti direktnog i indirektnog izlaganja dimu cigareta tokom trudnoće je prioritet jer kod trudnice koja puši koncentracija nikotina u fetusu bude oko 15% od razine u majci (9).

S druge strane, utjecaj naše okoline i unošenje štetnih materija kao Bisfenol A (BPA) koji ima karakteristike hormona i može da ometa mehanizme u tijelu koji uključuju estrogen, androgen i hormone tiroidne žljezde, imaju štetne posljedice na razvoj fetusa, ali i novorođenčeta kod primata. Dokazano je da BPA koji se nalazi u plastici i u mnogim proizvodima u kojima kupujemo, iz kojih konzumiramo i u kojima držimo hranu, ima štetan uticaj na razvoj mnogih anomalija kao što su karcinom, reproduktivne smetnje, smetnje imunog sistema i kasniji problemi u ponašanju, hiperaktivnosti kod djece (10).

Takođe, iako teško objektivno mjerljivi kao psihološki konstrukti, majčin stres i anksioznost tokom trudnoće poznati su nam kao razvojni teratogeni poput droge i alkohola, koji negativno utiču na razvoj fetusa i kasniji rast i razvoj djeteta (11). Oko 15% emotivno-biheviornalnih poteškoća u djetinjstvu može se povezati s anksioznošću tokom prenatalnog perioda (12). Majčine misli ne „prenose“ se na fetus jer nemaju direktnih neuralnih konekcija, ali majčin stres i emotivni status izazivaju kaskadu hormonalnih reakcija, promjena u protoku krvi u materici i poremećaj opšteg balansa u materici. Zbog te fiziološke povezanosti majke i fetusa, bilo bi čudo da majčino tijelo i okolina koja utiče na njega nemaju nikakav efekat na fetalni razvoj, pa kasnije i na razvoj djeteta. Nove studije fokusiraju se na te neuroendokrine i fiziološke parametre stresa tokom trudnoće i njihove efekte na kasniji razvoj djeteta, a ne na psihološke konstrukte, te ukazuju na mehanizme ovih promjena. Na primjer, stres i anksioznost, mjereni kroz povišen nivo kortizola tokom trudnoće, imaju negativne efekte na kasniji razvoj djeteta mjereno kroz niži IQ kod djece (13).

U Sjedinjenim Američkim Državama više od 50% trudnica uzima bar jedan lijek tokom trudnoće, a prosječan broj uputa za uzimanje prepisanih tretmana tokom trudnoće je od 3 do 5 (14). Uzimanje lijekova tokom trudnoće

prestavlja uzrok 2-3% fizičkih anomalija kod novorođenčeta (5). Poznato je da se tokom trudnoće mijenja brzina i trajanje apsorpcije i eliminacije lijekova u tijelu te je jako teško zaključiti prikladnost doziranja prepisanih lijekova i tretmana. Trenutna praksa je uzimanje „najmanje“ moguće doze, ali nauka još uvijek nije shvatila šta to prouzrokuje ove promjene u dispoziciji lijeka tokom trudnoće. Trenutno znamo da hormoni tokom trudnoće mijenjaju funkciju enzima uključenog u metaboliziranje lijekova, ali potrebno je znati mnogo više o svakom lijeku pojedinačno da bi se mogli izvući zaključci. U više novijih studija koje koriste nacionalne baze podataka o porođajnim anomalijama, zaključeno je da antibiotici, koji se ipak često moraju koristiti tokom trudnoće, uzrokuju anomalije u fetusu (15), dok korištenje paracetamola tokom trudnoće utiče na razvoj hiperkinetičkog poremećaja i poremećaja pažnje kod djece kasnije (16). Bolje razumijevanje mehanizama procesovanja supstanci u tijelu tokom trudnoće danas mijenja naša shvatanja i time preporuke za trudnice trebaju da se mijenjaju sa svakim novim saznanjem.

Mnoge studije pokazale su korelacije između faktora okoline i razvoja jednog od najtežih neurorazvojnih poremećaja, autizma. Novije studije o etiologiji autističnog poremećaja govore već o razvoju autizma *in utero* te ovakva saznanja guraju nauku dalje da se uzročnici iz okoline ili genetske predispozicije što prije otkriju (17). Rezultat Apgar testa ispod 7 jak je prediktor autizma, što je dokazano u nizu naučnih studija (18,19), ali ne samo autizma već uopšte povećava mogućnost razvojnog poremećaja kod djeteta. Reichenberg i kolege (20), prateći originalnu studiju koju su publikovali King i kolege (21), pokazali su takođe da i godine oca i majke, tj. preko 40 godina starosti, povećavaju rizik autizma kod djeteta. U posljednjih deset godina naučnici su zaključili da samo oko 15% slučajeva autizma može da se prepiše genetičkim faktorima kao uzročnicima (22) te je očigledno da, sem genetike, okolina ima veliki uticaj na razvoj ovog poremećaja. Grabrucker (23) je pokušao kroz metaanalizu specificirati određene prenatalne i perinatalne faktore iz okoline koji imaju uticaj na razvoj autizma. Izloženost raznim uticajima tokom prenatalnog perioda, kao što su nedostatak cinka kod majke, zagađenost vazduha, stres, godine roditelja, infekcije, lijekovi, svi međusobno povezani kompromituju imuni sistem koji je blisko povezan s razvojem centralnog nervnog sistema djeteta te time utiču na povećan rizik za razvoj autizma.

## Rani rast i razvoj: Detekcija i intervencija

Prve tri godine života su period nevjerovatno rapidnog rasta i razvoja za dijete. Mozak novorođenčeta je samo 25% veličine odraslog mozga, ali već do treće godine rapidno se stvaraju nove sinapse i postiže nevjerovatan razvoj.

Stagnacija ne smije postojati ni u jednoj razvojnoj oblasti te odstupanja od standardizovanih razvojnih normi trebaju biti crveno svjetlo svima koji dolaze u kontakt s djetetom da stanu i detaljnije obave procjene i evaluacije te što prije počnu s dodatnom stimulacijom te razvojne oblasti.

Bebe već oko devetog mjeseca života počnu jasno ispoljavati svoje želje i potrebe kroz facijalne ekspresije, grubu gestikulaciju i počinju imitirati jednostavne pokrete/radnje roditelja. Oko prve godine hipokampus je dovoljno razvijen te djeca počinju da se prisjećaju događaja, imitacija se razvija u potpunosti, a konstatno brbljanje koje prelazi u eho, tj. vokalno ponavljanje, razvija se kao prethodnik funkcionalnom govoru. Tokom prvih 18 mjeseci komunikacija se razvija prvo kroz gestikulaciju pa djeca prstom pokazuju svoje zahtjeve, a već imaju razvijen koncept slijeda te mogu pratiti vokalne komande s gestikulacijom. Receptivni govor je razvijeniji od ekspresivnog, ali vokabular od minimalno 20 do 50 funkcionalnih riječi treba da je prisutan do 24-tog mjeseca života. U drugoj godini života, motorički sistem u mozgu zbog sve više mijelina počinje bolje kontrolisati pokret i koordinaciju te fina motorika počinje da se razvija sve više. Već u drugoj godini života djeca tipičnog razvoja imaju razvijen funkcionalan vokabular od 200 do 350 riječi, a u trećoj godini već povezuju 3 do 4 riječi i sklapaju rečenice, evidentan je razvojni miljokaz – eksplozija govora. Kroz igru, počinju usvajati kompleksne koncepte i vremenom, uz vježbu, govor prelazi iz konkretne faze u apstraktnu. Zbog ovako rapidnog razvoja i broja novih vještina koje dijete usvoji u tako kratkom periodu od rođenja do treće godine, lako je pratiti razvojne norme i brzo identifikovati bilo kakva odstupanja te ih pokušati revidirati ciljanom stimulacijom.

Danas su poremećaji u razvoju kod djece sve učestaliji i kompleksniji, što zbog napretka medicine, većeg broja održanih trudnoća i veće stope preživljavanja komplikacija pri porodu, što zbog sve bolje dijagnostike i detekcije. Razvojni poremećaji se mogu karakterizovati kao zaostatak u tipičnom razvoju djeteta prouzrokovan nekim oštećenjem, poteškoćom ili genetskim poremećajem. Zaostatak može biti identifikovan u motoričkom razvoju, razvoju komunikacije i govora, kognitivnom i emotivnom razvoju te može biti povezan s nekom od jasnih dijagnoza kao što su autizam (ASD), epilepsija, razni sindromi i oštećenja, hromozomalne anomalije, ili jednostavno mogu biti uslovljeni psihosocijalnom okolinom u kojoj je fetus pa onda i dijete raslo. Razlog zašto su mnogi različiti uzročnici grupisani u jednu kategoriju „neurorazvojni ili razvojni poremećaji“ jest to što nam je nauka pokazala da se na razvoj djeteta može jako puno uticati ciljanom stimulacijom, naročito dok je mozak još plastičan i rapidno upija svijet oko sobe, do 5 godine

života. Tako je precizna dijagnoza bez rada s djetetom, objektivnog naučno baziranog praćenja i multidisciplinarnog pristupa jako teško uspostavljiva, ali često i nepotrebna, jer se ciljanom stimulacijom na razvoj može uticati i time nadoknaditi izgubljeno. No, najbitnije od svega jest znati prepoznati i detektovati mogućnost razvoja ili postojanja nekog zaostatka te ga ili prevenirati ili odmah početi raditi na ciljanoj stimulaciji razvojnih oblasti koje kasne. Razvoj djeteta ne čeka pa ni mi, prema svojim profesijama odgovorni za napredak i sveobuhvatno zdravlje tog djeteta, ne smijemo čekati. Ključ je u ranoj detekciji i intervenciji te saradnji na uspostavljanju dijagnoze i praćenju razvoja djeteta, sve kroz naučno validirane mjerne instrumente i metode. Razvijanjem standardiziranih i validiranih mjernih instrumenata kao što je Skala za procjenu razvoja u ranom djetinjstvu (24), unapređuje se sistem detekcije i samim tim intervencije u jednoj zemlji.

U edukativnom, zdravstvenom i socijalnom sektoru jako velika finansijska sredstva se troše na djecu s razvojnim poremećajima, a da pri tome rezultati često nisu zadovoljavajući jer prepoznavanje ovih poremećaja i rana intervencija nisu adekvatni, a uz kasno otkrivanje i kašnjenje mnogo se manje može postići. Trenutno, i ako dođu do dijagnoze prije treće godine života, roditelji u BiH su najčešće u potpunosti prepušteni sami sebi. Često posežu za skupim, naučno upitnim „tretmanima“ koji mogu imati samo kratkotrajan „placebo“, ako ne i negativan efekat po dijete i porodicu. Nažalost, u tim pokušajima, ili pak u potpunoj pasivnosti, prođe ključna razvojna dob djeteta u kojem postoji mogućnost da se kvalitetnom ranom intervencijom značajno pospješi nivo funkcionalnosti i dostignu vršnjaci tipičnog razvoja te poboljša dječija perspektiva za sveobuhvatnu inkluziju u društvo.

## Zaključci

Veliki dio rada na prevenciji razvojnih poremećaja kod djece treba da se zasniva na edukaciji trudnica, budućih roditelja i novih roditelja. Potrebno je imati naučno zasnovane edukativne kurikule i materijale za educiranje budućih roditelja i usvojiti standarde i protokole koji se konstantno revidiraju i unapređuju prateći naučna saznanja. Potrebno je uvesti i prioritizirati nove prakse za koje znamo da imaju višestruku korist za novorođenče i za majku, kao što je *skin-to-skin* kontakt odmah po prirodnom ili porodu putem carskog reza, koji će smanjiti stres kod novorođenčeta i automatski olakšati proces dojenja (25). Danas svi znamo da dojenje i porođajna težina imaju velike efekte na zdravlje djeteta decenijama poslije. Oboje značajno smanjuju rizik od hronične inflamacije vezane za kardiovaskularne i metaboličke bolesti (26). Čak nam i MRI studije (magnetna rezonanca) danas mogu jasno pokazati razlike

u razvoju mozga kod dojenčeta koje se hrani formulom i dojenčeta koje doji. Istraživanje je pokazalo pojačan razvoj oblasti mozga koje su povezane s govorom, emotivnim i kognitivnim funkcijama kod djece koja su isključivo dojena bar tri mjeseca (27). Ovakva saznanja imaju ogromne implikacije i trebaju da utiču na promjene u protokolima u porodilištima, u doktorskim ordinacijama te na nivou politika. Dugoročne efekte na društvo koji se postižu prevencijom razvojnih poremećaja prosto je nemoguće izmjeriti jer stres preveniramo na mnogo nivoa od porodice pa do zdravstvenog, obrazovnog i socijalnog sistema i gradimo dobre temelje za svačiju budućnost. Društvo se gradi i jača još prije no što je rođeno, a prevencija razvojnih poremećaja i zdravstvenih anomalija moraju biti prioritet kada gradimo zdravu, ekonomski stabilnu i modernu društvenu zajednicu. Poslije zdravih temelja, edukacijom roditelja i pružanjem zdrave sredine za rast i stimulaciju razvoja, stvorićemo sebi dobru budućnost. Investicijom u ranu detekciju i intervenciju omogućićemo još većem broju djece dobru budućnost i šansu za potpuno uključenje u društvo.

## Literatura

1. Kolevzon A, Gross R, Reichenberg A. Prenatal and perinatal risk factors for autism: A review and integration of findings. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161(4):326-33.
2. American Medical Association. Bulliten. 1965
3. Shang CY, Shur-Fen Gau S, Wei-Tsuen S. Association between childhood sleep problems and perinatal factors, parental mental distress and behavioral problems. *J Sleep Res.* 2006;15(1):63-73.
4. Watkinson B, Fried PA. Maternal caffeine use before, during and after pregnancy and effects upon offspring. *Neurobehavioral Toxicology & Teratology.* 1985;7(1):9-17.
5. Harms, RW. Mayo Clinic guide to a healthy pregnancy. Rochester: Mayo Clinic; 2011.
6. American Academy of Pediatrics. Maternal smoking may impair infant immunity causing broad range of infections. *ScienceDaily.* (2013, October 21). Retrieved January 20, 2015 from [www.sciencedaily.com/releases/2013/10/131021095022.htm](http://www.sciencedaily.com/releases/2013/10/131021095022.htm)
7. Lindblad F, Hjern A. ADHD after fetal exposure to maternal smoking. *Nicotine & Tobacco Research* 2010;4:408-15.
8. Linnet KM, Dalsgaard S, Obel C, Wisborg K, Henriksen TB, Rodriguez A, et al. Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *Am J Psychiatry.* 2003;160(6):1028-40.
9. Hernández-Martínez C, Val VA, Subías JE, Sans JC. A longitudinal study on the effects of maternal smoking and secondhand smoke exposure during pregnancy on neonatal neurobehavior. *Early Hum Dev.* 2012;88(6):403-8.
10. vom Saal FS, VandeVoort CA, Taylor JA, Welshons WV, Toutain PL, Hunt PA. Bisphenol A (BPA) pharmacokinetics with daily oral bolus or continuous exposure via silastic capsules in pregnant rhesus monkeys: Relevance for human exposures. *Reproductive Toxicology.* 2014;45:105-16.

11. DiPietro J. Prenatal/perinatal stress and its impact on psychosocial child development. Rev. ed. In: Tremblay RE, Barr RG, Peters RDeV, Boivin M, eds. Encyclopedia on Early Childhood Development. Montreal, Quebec: Centre of Excellence for Early Childhood Development; 2002:1-6.
12. O'Connor TG, Heron J, Glover V. Antenatal anxiety predicts child behavioral/emotional problems independently of postnatal depression. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002;41(12):1470-7.
13. LeWinn KZ, Stroud LR, Molnar BE, Ware JH, Koenen KC, Buka SL. Elevated maternal cortisol levels during pregnancy are associated with reduced childhood IQ. International Journal of Epidemiology 2009;38:1700-10.
14. Federation of American Societies for Experimental Biology (FASEB). Identifying factors responsible for altered drug dosing for pregnant women. ScienceDaily. (2014, April 30). Retrieved January 21, 2015 from [www.sciencedaily.com/releases/2014/04/140430161303.htm](http://www.sciencedaily.com/releases/2014/04/140430161303.htm)
15. Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, Berry RJ, Hobbs CA, Hu DJ. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: National Birth Defects Prevention Study. Arch Pediatr Adolesc Med. 2009;163(11):978-85.
16. Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee P, Olsen J. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. JAMA Pediatr. 2014;168(4):313-20. doi:10.1001/jamapediatrics.2013.4914.
17. Stoner R, Chow ML, Boyle MP, Sunkin SM, Mouton PR, Roy S, et al. Patches of disorganization in the neocortex of children with autism. New Engl J Med. 2014;370(13):1209-19.
18. Eaton WW, Mortensen PB, Thomsen PH, Frydenberg M. Obstetric complications and risk for severe psychopathology in childhood. J Autism Dev Disord. 2001;31:279-85.
19. Larsson HJ, Eaton WW, Madsen KM, et al. Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. Am J Epidemiol. 2005;161:916-28.
20. Reichenberg A, Gross R, Weiser M, Bresnahan M, Silverman J, Harlap S, et al. Advancing paternal age and autism. Arch Gen Psychiatry. 2006;63(9):1026-32.
21. King MD, Fountain C, Dakhilallah D, Bearman PS. Estimated Autism Risk and Older Reproductive Age. Am J of Pub Health. 2009;99(9):1673-1679. doi:10.2105/AJPH.2008.149021
22. Abrahams BS, Geschwind DH. Connecting genes to brain in the autism spectrum disorders. Arch. Neurol. 2010;67:395\_299. doi: 10.1001/archneurol.2010.47
23. Grabrucker, AM. Environmental Factors in Autism. Frontiers in Psychiatry. 2012;3:118. doi:10.3389/fpsyt.2012.00118
24. Pištoljević N, Zubčević S. Skala za procjenu razvoja djece uzrasta od rođenja do šeste godine. Sarajevo: UNICEF BiH 2015.
25. Morgan BE, Horn AR, Bergman NJ. Should neonates sleep alone?. Biological Psychiatry, 2011;70(9):817-25.
26. McDade TW, Metzger MW, Chyu L, Duncan GJ, Garfield C, Adam EK. Long-term effects of birth weight and breastfeeding duration on inflammation in early adulthood. Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences. 2014;281(1784):20133116 doi: 10.1098/rspb.2013.3116
27. Deoni SC, Dean DC, Piriyatinsky I, O'Muircheartaigh J, Waskiewicz N, Lehman K, et al. Breastfeeding and early white matter development: A cross-sectional study. Neuroimage, 2013;82:77-86. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.090

# The effects of the environment during the prenatal and perinatal period for early growth and development of the child

*Nirvana Pištoljević<sup>16</sup>*

Teachers College, Columbia University, USA  
University of Parma, Italy  
Edus – Edukacija za sve, BiH

## Abstract

Every year science moves boundaries and new knowledge changes our belief systems and methodologies at work. Pregnancy, a natural and integral part of life, unfortunately in today's world and by these standards of living, brings with it new risks through better understanding about the negative effects of the environment on a typical and healthy development of the fetus and later the child. Myths about "humans always lived and gave births" slowly are fading away, and as a society we are becoming more aware of the effects of prenatal and natal periods, first on the growth and development of the child, and then longevity and overall health. The effects of our behaviors and environmental factors during pregnancy resonate together with our genetic predispositions, to the end of our lives. Science constantly pushes the limits, and we know now a lot about the effects of prenatal, perinatal and postnatal exposure to alcohol, caffeine, pollution, carcinogens as Bisphenol A, non-prescribed medication, assisted deliveries, on the later health and development of a child. These effects can be devastating, like development of lifelong disorders such as Autism spectrum disorders, ADHD, learning disabilities and cognitive disabilities. Unfortunately, developmental disorders in children today are increasingly common and more and more complex. Some are due to the progress medicine as a science has made, more people can conceive and more pregnancies are successful, we have higher survival rates of complications in childbirth, and we are better at detecting delays and disorders. Neurodevelopmental disorders can be characterized as a mere delay in typical development identified in motor development, the development of communication and speech, cognitive and emotional development, or it can be associated with one of the clear medical diagnosis such as autism, epilepsy, various syndromes, chromosomal anomalies, or simply it can be an induced disorder by psychophysical and social environment in which the fetus and then the child grew. In this article, I will summarize some of the latest research on the effects of the environment

---

<sup>16</sup> Nirvana Pištoljević, PhD, Marka Marulića 21, BA – 71000 Sarajevo; phone: +387 61 320 638; e-mail: nirvana.pistoljevic@gmail.com

during pregnancy on subsequent early growth and development of the child to pre-school age, which are the stages when the brain is the most sensitive and most plastic. Through multidisciplinary insight of medicine, developmental psychology and pedagogy, I'll discuss possible factors and outcomes of typical development.

**Key words:** developmental disorders, prenatal period, prenatal factors, early childhood development, toxic substances and pregnancy, early detection, early intervention



## FETALNI ASPEKT DENTICIJE

*Selma Porović<sup>17</sup>*

Javna Ustanova Dom zdravlja Kantona Sarajevo, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

### Sažetak

**Uvod:** Odontogeneza je kompleksan proces, neraskidivo vezan s formacijom okolnih struktura orofacijalnog sistema. Razvoj svakog zuba počinje formiranjem zubne kliče (pupoljka) u šestoj nedjelji intrauterinog života i traje do završetka apeksogeneze korijena. Brojni unutrašnji i spoljni faktori mogu uticati na razvoj zuba i uzrokovati nepravilnosti. **Cilj:** Cilj ovog rada je prezentirati faze odontogeneze, fokusirajući se na intrauterini period, ukazati na značaj nasljednih faktora, kao i endogenih i egzogenih noksi koje su aktivne u fazi formiranja zuba. **Zaključak:** Etiologija anomalija zuba je djelomično uzrokovana vanjskim faktorima, a djelomično genetskim. Zbog poligenske karakteristike zuba, veoma je zahtjevno identificirati jedan gen odgovoran za određenu dentalnu anomaliju. Nepravilnosti u razvoju zuba se mogu pojaviti pod djelovanjem različitih vanjskih faktora u bilo kojem stadiju razvoja. Dok se još uvijek ne može uraditi mnogo da preveniramo uticaj nasljednih faktora, mnogo se zna o uticaju ishrane, lijekova i stresa na razvoj, tako da u tom smislu treba preventivno djelovati.

**Ključne riječi:** odontogeneza, denticija, fetalni preiod, nepravilnosti

### Uvod

Orofacijalni sistem se razvija kroz seriju dinamičkih procesa koji se odvijaju tokom prenatalnog i postnatalnog perioda. Postoji pet osnovnih stadija u kraniofacijalnom razvoju:

1. formiranje sloja zametka i početna organizacija kraniofacijalnih struktura;
2. formiranje neuralne tube i početno formiranje orofarinksa;
3. nastanak, migracija i interakcija stanica, naročito stanice neuralne kreste;

<sup>17</sup> Selma Porović, DMD, MSc, Hasana Sušića 9, BA – 71000 Sarajevo; tel.: +387 61 282 557; e-mail: selma.porovic@gmail.com

4. formiranje organskih sustava, posebice faringealnih lukova te primarnog i sekundarnog nepca;

5. završna diferencijacija tkiva (skeletni, muskularni i živčani elementi).

Mnogi problemi koji rezultiraju kraniofacijalnim anomalijama pojavljuju se u trećem stadiju razvoja, nastajanjem i migracijom ćelija neuralne kreste. Većina ćelija neuralne kreste u području lica kasnije se diferencira u skeletna i vezivna tkiva, uključujući i kosti vilice i zube (1).

Razvoj zuba je visoko orkestriran proces koji počinje definisanim plasmanom pojedinačnih zuba specifičnog oblika i veličine unutar vilice. Precizni signali prema epitelnim i mezenhimalnim ćelijama i od njih zaduženi su za to da svaki zub započne i nastavi svoj razvoj kroz razvojni put (2).

Tkiva zadužena za razvoj zuba potiču iz dva izvora: epitela koji je izveden iz oralnog ektoderma, potencijalno, faringealnog endoderma, dok je mezenhim izveden iz ćelija kranijalne neuralne kreste. Ćelije neuralne kreste izrastaju s rubova neuro-epitela i migriraju bočno i ventralno popunjavajući facijalne procese mezenhimom. Mezenhim izveden iz nervne kreste učestvuje u formiranju kostura lica i vilica, kao i većine mekih i tvrdih tkiva u zubima, uključujući dentin, zubnu pulpu, alveolarnu kost i periodontalni ligament (3).

Zubi se počinju razvijati oko sredine šeste nedjelje intrauterinog razvoja. Razvoj zuba je kontinuiran proces bez jasnih prelaznih stadija, ali zbog boljeg razumijevanja obično se navode ove faze:

1. inicijacija ili stadij pupoljka (zametka)
2. proliferacija ili stadij kape
3. histodiferencijacija ili stadij zvona
4. morfodiferencijacija
5. apozicija: a) dentinogeneza i b) amelogeneza
6. mineralizacija i
7. erupcija (4).

Inicijacija u formiranju zuba uključuje sintezu i sekreciju oralnog epitela i faktora rasta koji indukuju faktore transkripcije osnovnog mezenhima (5).

Serijske recipročne interakcije između dva suprotna tkiva orkestrira razvoj zubnog organa, čak i prije početka mineralizacije biva uspostavljen osnovni oblik zubne krune.

Prvi morfološki znak odontogeneze je zadebljavanje oralnog epitela koji formira dentalnu laminu koja invaginira u mezenhim, a nakon toga slijedi formiranje zubnih pupoljaka. Mezenhimalne ćelije se kondenzuju ispod zubnog pupoljka formirajući zubnu papilu, dok ćelije mezenhima koje okružuju zubnu papilu i pupoljak formiraju zubni folikul (6).

Razvoj zuba (zubnih klica) kod sisara teče kroz klasične stadije razvoja, koji se zovu prema obliku dentalnog epitela na isturenim sekcijama: zadebljanje epitela, dentalna lamina, zubni pupoljak, stadij zubne kape i zvona. Zadebljanje epitela i dentalna lamina predstavljaju osnovu za razvoj denticije, dajući razvojni potencijal za rast i razvoj primordijalnih organa pojedinačnih zuba, koji dalje svoj razvoj nastavljaju kroz već spomenute stadije razvoja (7).

Caklinski organ koji učestvuje u izgradnji cakline, dentalna papila koja učestvuje u izgradnji dentina i pulpe i dentalni folikul (zubna kesica) koji učestvuje u izgradnji cementa, periodoncijuma i alveole, zajedno čine zubnu klicu. U fazi „zubne kape“ i na početku faze „zubnog zvona“ počinje faza histomorfološke diferencijacije epitelnih ćelija caklinskog organa, iz kojeg nastaju: spoljašnji caklinski epitel, unutrašnji caklinski epitel, retikulum stellatum i stratum intermedium (8).

Zubne kape potiču iz prominencija (pupoljaka) epitelne lamine. To znači da caklinski organi zuba u razvoju nisu odvojeni prazninama niskog oralnog epitela, ali su povezani vrpčama dentalnog epitela koji protrudira prema mezenhimu (9).

Interakcija između epitela i mezenhima tokom razvoja zuba ultimativno definiše vanjsku površinu dentina. U razvijajućoj krunici zuba, vanjska površina dentina postaje dentinsko-caklinska veza. Cervikalni kraj cakline krunice zuba postavljen je na mjestu gdje se unutrašnji i vanjski caklinski epitel spaja i formira Hertvigovu košuljicu ili cervikalnu duplikaturu. S ove tačke, interakcija između epitela i mezenhima postaje vanjska površina dentina dužinom korijena, koji je pokriven cementom (10).

Oblik caklinskog dijela krunice je određen s pet parametara, koji su potencijalno važne stavke biološke kontrole. Pet parametara rasta su: 1) apozicijska stopa rasta, 2) dužina apozicije (na kvržicama), 3) stopa ekstenzije ameloblasta, 4) dužina trajanja ameloblastne ekstenzije i 5) brzina prestanka širenja apozicije (11).

Razvoj cakline može biti podijeljen u četiri definisana stadija. Tokom presekretorne faze, ameloblasti se guraju i pomiču bazalnu laminu te počinju lučiti proteine caklinskog matriksa na caklinsko-dentinskom spojištu. Ubrzo potom, kada ameloblasti uđu u sekretornu fazu, oni se izdužuju, razvijaju Tomasove produžetke i luče velike količine proteina u caklinski matriks koji je neophodan da bi se formirale caklinske prizme. Kada caklina postigne punu debljinu, odvija se tranzicija ameloblasta u kraće proteinske reabsorbirajuće ćelije koje definišu stadij maturacije u razvoju, a na kraju ovog stadija caklina će postići svoju finalnu čvrstu formu (12).

Epitelne ćelije se diferenciraju u ameloblaste koji sintetiziraju caklinski matriks, dok se ektomezenhimalne ćelije diferenciraju u odontoblaste koji su

odgovorni za produkciju dentinskog matriksa. Ameloblasti su dio caklinskog organa, koji je sastavljen od spoljašnjeg gleđnog epitela, retikulum stelatum, stratum intermedium, te unutrašnjeg caklinskog epitela, koji je ležište amelo-blasta. Bazalni (proksimalni) kraj preameloblasta je vezan dezmozomima za stratum intermedium, a apikalni (distalni) kraj je vezan hemidezmosomima za bazalnu laminu, koja je locirana na budućoj caklinsko-dentinskoj granici (13).

Diferencijacija odontoblasta je praćena diferencijacijom ameloblasta. Diferencirani odontoblasti luče kolagenski matriks koji formira pokrovni dentin, dok su zreli odontoblasti odgovorni za formiranje cirkumpulparnog dentina (14).

Formiranje cakline se odvija u ograđenom ekstracelularnom prostoru između ameloblasta i dentina. Ovaj proces treba dobro orkestriranu seriju celularnih, hemijskih i fizioloških faktora i karakteriziran je s tri morfološki različita razvojna stadija: sekretorni, tranzicijski stadij i stadij maturacije (15). Tokom sekretorne faze, ameloblasti sintetiziraju i serniraju rasuti caklinski matriks, koji je neophodan za dobijanje optimalne debljine cakline, za iniciranje mineralizacije i za podršku rastu kristala. (11).

Kristali hidroksiapatita se počinju formirati u zadanom okviru pozicijom jona kalcijuma i fosfata. Jednom kada je puna debljina cakline postignuta, zreli ameloblasti otpočinju zadebljavanje i formiranje caklinskih prizmi (16).

Povećanje volumena kristala postepeno istiskuje tečnost i tkivo postaje mnogo manje hidratizirano, manje porozno i tvrđe. Spoljni rub krunice je zadnji dio tkiva koji treba maturirati, ali se često dešava da eruptira prije završenog procesa, tako da ostaje bijela porozna površina (17).

Djelovanje različitih lokalnih, sistemskih ili genetskih faktora može ometati normalno formiranje matriksa, njegovu kalcifikaciju ili maturaciju. Djelovanjem negativnih faktora u vrijeme lučenja matriksa stvaraju se defekti cakline koji se jednim imenom zovu hipoplazije cakline, dok djelovanje tih faktora u vrijeme mineralizacije ili maturacije cakline izaziva nastanak poroznosti ili slabije mineralizacije – hipomineralizacije cakline. Najčešći prenatalni etiološki uzroci nastanka razvojnih defekata cakline su: anemija, srčane bolesti, kongenitalna alergija i sifilis, citomegalovirus, dijabetes, fluoridi, hipoksija, malnutricija, trudnička toksemija, bubrežne bolesti, rubeola, stres, talidomidi, urinarna infekcija te deficit vitamina A i D (18).

Tokom maturacije, kalcijum i fosfat joni penetrišu u tkivo da bi olakšali rast kristala. Joni fluorida i magnezija, selektivno, u ovom stadiju mogu difundirati unutar i izvan tkiva. Rast kristala može biti kompromitovan prekomjernim unosom fluorida ili drugih egzogenih molekula, kao što su albumini i tetraciklini (19).

Odsustvo definiranih linija u caklini nakon injekcije tetraciklina u fazi tranzicije/maturacije reflektuje se difuzijom tetraciklina kroz poroznu caklinu u ranoj fazi maturacije. Sve se to odvija kroz permeabilni sloj ameloblasta (20).

Izražen afinitet tetraciklina prema kalcijumu u vrijeme razvitka zuba dovodi do formiranja helatnog kompleksa tetraciklin-kalcijum ortofosfata. Kritični period za nastanak tetraciklinske prebojenosti zuba mliječne denticije je davanje tetraciklina od četvrtog mjeseca intrauterino do trećeg mjeseca po rođenju djeteta za maksilarne i mandibularne sjekutiće i pet mjeseci intrauterino do devet mjeseci poslije rođenja za maksilarne i mandibularne očnjake (18).

Sekretorna faza ameloblasta, hronično izložena visokim koncentracijama fluorida, ima nešto narušenu morfologiju i povećan broj vakuola na apikalnoj granici. Hronična izloženost fluoridima u pijaćoj vodi ili ponovljene injekcije modificovanih doza fluorida, reduciraju debljinu cakline za oko 10% (21).

Sadržaj fluorida u kristalima fluorizirane cakline je veći nego kod normalne cakline. Fluorid zamjenjuje hidroksilne grupe u caklini hidroksilapatita, alterirajući kristalne strukture i strukture površine (22).

U tranzitornoj fazi, fluorid se rapidno deponuje u porozni caklinski matriks, između otvorenih ćelijskih veza, što rezultira formiranjem apatita koji u povećanoj mjeri sadrži fluoride i odlaže hidrolizu proteina sekundarno alteriranoj mineralno-matriksnoj interakciji. Mreža rezultata efekata vezanih uz fluoride u sekretornom i prelaznom stadiju je retencija amelogenina u stadiju maturacije. Ovo odloženo uklanjanje amelogenina povećava relativni pH u stadiju maturacije ispod talasastih završetaka ameloblasta, pošto puferski sistem amelogenina proizvodi povećanu količinu protona, kao direktnu posljedicu mineralizacije (23).

Vremenski period procesa maturacije značajno varira zavisno od vrste, a iznosi od dvije sedmice do nekoliko godina. Zavisno od materijala i trajanja ekspozicije, ovo može voditi odloženoj maturaciji i erupciji opacitnih bijelih displastičnih tkiva. Maturacija cakline nije samo važan stadij u razvoju zuba, nego i važan stadij u smislu pojave hipomineralizovane caklinske displazije (17).

Progresivno i pod višestrukim molekularnim kontrolama, maturacija cakline se kompletira i formira se caklinsko-cementna granica. Mutacija Amelogenina kod ljudi se manifestuje kao amelogenezis imperfekta, oboljenje koje se manifestira patološki formiranom i organizovanom caklinom (24).

Amelogenezis imperfekta (nasljedna caklinska displazija, nasljedna braon caklina, nasljedni braon opalescentni zubi) je hereditarna anomalija strukture cakline koja zahvata sve zube mliječne i stalne denticije. Amelogenezis imperfekta je jedna od strukturnih anomalija koju karakterišu diskolorisani zubi, prednji

otvoreni zagriz i vezana je za X hromosom te se nasljeđuje autosomno dominantno i recesivno, a uzrokovana je mutacijom pet različitih gena: Amelogenin, Enamelin, Matriks-metaloproteinaza i Kalikrein-vezana peptidaza (25).

U zavisnosti od faze razvoja u kojoj se javlja, postoje tri tipa amelogenesis imperfekta:

- Hipoplastični tip, gdje do promjene dolazi u formiranju matriksa cakline,
- Hipomineralizovani tip, gdje je matriks formiran, ali je mineralizacija loša i
- Hipomaturacioni tip, gdje ne dolazi do normalnog uvećanja (sazrijevanja) kristala hidroksiapatita cakline (18).

Dentinogeneza počinje u kasnom stadiju zvona zubne klice, tako što odontoblasti prvo izluče organski matriks dentina, a nakon toga dolazi do njegove mineralizacije. Odontoblasti izlučuju osnovnu organsku supstancu i povlače se prema središtu pulpe, ostavljajući za sobom protoplazmatički produžetak (Tomasovo vlakno), oko koga se stvaraju dentinski kanalići (tubuli). Mineralizacija dentina se odvija linearno, globuralno ili kombinovano (26).

Diferencijacija odontoblasta se odvija kroz tri koraka: a) indukciju, (b) razvijanje i (c) terminalnu diferencijaciju. U prvom formiranom dentinu (pokrovnom dentinu), neke komponente matriksa potiču iz ćelija zubne pulpe ispod odontoblasta. Odontoblasti još prolaze posljednji stadij diferencijacije dok se odlaže prvi sloj dentinskog matriksa (27).

Dentinogenezis imperfekta je lokalizovana mezodermalna displazija koja pogađa i primarnu i stalnu denticiju. Naslijeđe dentinskih defekata je tipično autosomno dominantno, premda su autosomno recesivni X-vezani slučajevi dentinskih defekata udruženi s raznim sindromima, uključujući osteogenezis imperfekta, Ehlers-Danlos sindrom, tumoroznu kalcinozu i hipofosfatemični rahitis (28).

Nepravilan primarni dentin kod zuba s dentinogenezis imperfekta je rezultat komponenti matriksa koje su formirane od defektnih odontoblasta. Oni luče abnormalni kolagen, koji je nedovoljno mineraliziran i neuspješan u formiranju dentinskih tubula (27).

Dentin je nepravilne građe s brojnim izraženim područjima interglobularnog dentina, a dentinski kanalići često nedostaju, ili su široki i nepravilnog pravca pružanja. Komora pulpe je mala, često obliterated brojnim dentiklima, dok su radikularni kanali uski i trakasti. Granica između cakline i dentina je ravna, a ne talasasta, što se smatra uzrokom odlamanja cakline od dentina, a potom brze abrazije mekanog interglobularnog dentina (27).

Dentinska displazija je veoma rijetka hereditarna nepravilnost u strukturi zuba, koja se prenosi autosomno dominantnim genima i može se javiti

u obje denticije. Zavisno od toga da li je poremećaj zahvatio radikularni ili krunični dio zuba, razlikujemo radikularnu dentinsku displaziju (tip I) i koronarnu dentinsku displaziju (tip II) (29).

Radikularna dentinska displazija (zubi bez korjenova) zahvata jedan ili nekoliko zuba obje denticije. Zahvaćeni zubi niču kasnije, normalne su boje, veličine i izgleda, a karakterišu se malpozicijom i izraženom pokretljivošću. Komora pulpe obično ne postoji kod mliječnih zuba, dok je kod stalnih zuba u vidu tankog polumjesečastog prostora (30).

Koronarna dentinska displazija se različito manifestuje u mliječnoj i stalnoj denticiji. Mliječni zubi su boje ćilibara, kao kod dentinogenezis imperfekte, dok je boja stalnih zuba gotovo normalna. Komora pulpe mliječnih zuba je obliterated, dok kod stalnih do obliteracije dolazi nešto kasnije (29).

Odontodisplazija (avetinski zubi) predstavlja rijetku idiopatsku strukturnu nepravilnost gdje je poremećena kompletna odontogeneza, odnosno zaustavljen razvitak zuba. Anomalija se može javiti u obje denticije, ali najčešće zahvata nekoliko zuba jednog kvadranta gornje vilice, a zahvaćeni zubi najčešće ostaju u vilici ili zakašnjelo niču (31).

Lokalizovana gleđna zamućenost predstavlja jasno ograničenu, opalescentnu, bjeličastu zamućenost, koja se najčešće otkriva na labijalnim površinama stalnih sjekutića. Zamućena površina cakline može biti različite veličine i oblika (18).

Sindrom molaro-incizivne hipomineralizacije (MIH) je pojava hipoplastičnih promjena na incizivima i prvim stalnim molarima u blagom povećanju posljednjih decenija. Tu anomaliju karakteriše postojanje zamućenja i hipoplazija cakline na centralnim sjekutićima i prvim stalnim molarima (32).

Ageneza zuba je najčešća numerička dentalna anomalija. Hipodoncija, oligodoncija i anodoncija su termini koji se koriste da bi opisali numeričke vrijednosti ageneze zuba. Hipodoncija je odsustvo 1-6 zuba (osim trećih molara), dok se oligodoncija odnosi na odsustvo više od šest zuba, a anodoncija je popuno odsustvo zuba (25).

Studije su pokazale da ageneza zuba može biti manifestovana kao izolovana pojava ili kao dio sindroma. Ageneza zuba je udružena s velikim brojem sindroma, što upućuje na to da su razvoj zuba i određenih organa pod kontrolom istih molekularnih mehanizama (33).

Prekobrojni zubi su oni koji odstupaju od normalne dentalne formule. Ovaj fenomen je takođe poznat kao hiperdonicija i može se pojaviti u solitarnoj ili multiploj formi, može biti unilateralna ili bilateralna te može zahvatiti jednu ili obje vilice (34).

Etiologija prekobrojnih zuba je dosta nejasna, a različite su teorije objavljivane kako bi se objasnilo kako nastaju. Mnoge studije tvrde da su

prekobraji zubi rezultat prekomjerne aktivnosti dentalne lamine, gdje epitelne ćelije formiraju prekobrajne zube. Druge studije su pokazale da je glavni etiološki faktor prekobrajnih zuba genetska predispozicija koja je udružena s poremećajima uzrokovanim dominantnim autosomnim genima, dok opet drugi smatraju da je ova anomalija udružena s različitim sindromima, ili uzrokovana faktorima okoline, odnosno podjelom zubne klice (35).

Prekobrajni zubi se smatraju jednom od najznačajnijih dentalnih anomalija koje pogađaju primarnu i mješovitu denticiju, zbog kliničkih problema koje prouzrokuju. Najviše problema koji su udruženi s prekobrajnim zubima nastaje zbog njihove interferencije s procesom fiziološke erupcije i problemom pozicioniranja stalnih zuba (36).

Mikrodoncija je rijedak fenomen koji se odnosi na nepravilnosti veličine zuba. Može biti podijeljena u tri tipa: 1) mikrodoncija koja uključuje samo jedan zub; 2) relativna generalizovana mikrodoncija zbog relativno malih zuba u velikim vilicama i 3) prava generalizovana mikrodoncija, kod koje su zubi manji od uobičajenog, dok mikrodoncija pojedinačnog zuba dalje može biti klasifikovana kao: 1) mikrodoncija cijelog zuba, 2) mikrodoncija krune zuba i 3) mikrodoncija samo korijena zuba. Uključenost cijele denticije je rijetka i zabilježena je kao posljedica radijacije i hemoterapije tokom razvoja zuba, pituitarnog dvarfizma i Fankonijeve anemije (37).

Makrodoncija je pojava velikih zuba, koja se uglavnom javlja u stalnoj denticiji. Prava generalizovana makrodoncija, gdje su svi zubi povećani, obično se javlja kod osoba s pituitarnim gigantizmom. Relativna generalizovana makrodoncija se sreće češće i rezultat je postojanja malih vilica u kojima su zubi normalne veličine ili blago povećani. Makrodoncija pojedinih zuba je relativno rijetka i nepoznate je etiologije (38).

## Zaključak

Etiologija dentalnih anomalija je djelomično uzrokovana genetikom, a djelomično faktorima okruženja. Zbog poligenske prirode zuba, veoma je zahtjevno i izazovno identificirati jedan gen karakterističan za određenu dentalnu anomaliju. Nepravilnosti u razvoju, uključujući i nepravilnosti u razvoju zuba, dešavaju se pod uticajem faktora sredine, ili pod uticajem nasljednih faktora. Premda se još uvijek ne može uraditi mnogo u prevenciji nasljednih faktora na razvoj zuba, mnogo se zna o nutritivnim faktorima, uticaju lijekova i stresa na rast i razvoj te bi u ovom smislu trebalo djelovati preventivno.

## Literatura

1. Rodriguez-Lozano FJ, Insausti CL, Iniesta F, Blanquer M, Ramirez MC, Meseguer L, et al. Mesenchymal dental stem cells in regenerative dentistry. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012;17(6):e1062-7.
2. Bartlett JD, Smith CE. Modulation of cell-cell junctional complexes by matrix metalloproteinases. *Journal of Dental Research*. 2013;92(1):10-7.
3. Ohazama A, Haworth KE, Ota MS, Khonsari RH, Sharpe PT. Ectoderm, endoderm, and the evolution of heterodont dentitions. *Genesis*. 2010;48:382-9.
4. Kim BC, Bae H, Kwon IIK, Lee EJ, Park JH, Khademhosseini A, Hwang YS. Osteoblastic/Cementoblastic and Neural Differentiation of Dental Stem Cells and Their Applications to Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *Eng Part B Rev*. 2012;18(3):235-44.
5. Tucker A, Sharpe P. The cutting-edge of mammalian development; how the embryo makes teeth. *Nat Rev Genet*. 2004;5:499-508.
6. Huysseune A, Witten PE. Developmental mechanisms underlying tooth patterning in continuously replacing osteichthyan dentitions. *J Exp Zool B Mol Dev Evol*. 2006;306:204-15.
7. Guttal KS, Venkatesh G, Naikmasur VG, Bhargava P, Bathi RJ. Frequency of developmental dental anomalies in the Indian population. *Eur J Dent*. 2010;4:263-9.
8. Charles C, Hovorakova M, Ahn Y, et al. Regulation of tooth number by fine-tuning levels of receptor-tyrosine kinase signaling. *Development*. 2011;138:4063-73.
9. Peterkova R, Hovorakova M, Peterka M, Lesot H. Three-dimensional analysis of the early development of the dentition. *Aust Dent J*. 2014 Jun;59(1):55-80.
10. Simmer JP, Hu Y, Lertlam R, Yamakoshi Y, Hu JC. Hypomaturational enamel defects in *Klk4* knockout/*LacZ* knockin mice. *J Biol Chem*. 2009;284:19110-21.
11. Simmer JP, Papagerakis P, Smith CE, Fisher DC, Rountrey AN, Zheng L, Hu JC-C. Regulation of Dental Enamel Shape and Hardness. *J Dent Res*. 2010;89(10):1024-38.
12. Bartlett JD. Dental Enamel Development: Proteinases and Their Enamel Matrix Substrates. *ISRN Dent*. 2013.
13. Xiao L, Nasu M. From regenerative dentistry to regenerative medicine: progress, challenges, and potential applications of oral stem cells. *Stem Cells Cloning*. 2014;7:89-99.
14. Goldberg M, Kulkarni AB, Young M, Boskey A. Dentin: structure, composition and mineralization. *Front. Biosci*. 2011;3:711-35.
15. Mitsiadis TA, Filatova A, Papaccio G, Goldberg M, About I, Papagerakis P. Distribution of the amelogenin protein in developing, injured, and carious human teeth. *Front Physiol*. 2014;5:477.
16. Duan X. Ion channels, channelopathies, and tooth formation. *J Dent Res*. 2014;93:117-25.
17. Ganss B, Abbarin N. Maturation and beyond: proteins in the developmental continuum from enamel epithelium to junctional epithelium. *Front Physiol*. 2014;5:371.
18. Gajić M, Lalić M. Dečja stomatologija. 1. izd. Pančevo: Stomatološki fakultet, 2011.
19. Josephsen K, Takano Y, Frische S, Praetorius J, Nielsen S, Aoba T, et al. Ion transporters in secretory and cyclically modulating ameloblasts: a new hypothesis for cellular control of preeruptive enamel maturation. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2010;299:1299-307.
20. Robinson C. Enamel maturation: a brief background with implications for some enamel dysplasias. *Front Physiol*. 2014;5:388.
21. Bronckers AL, Lyaruu DM, DenBesten PK. The impact of fluoride on ameloblasts and the mechanisms of enamel fluorosis. *J Dent Res*. 2009;88:877-93.

22. Tanimoto K, Le T, Zhu L, et al. Effects of fluoride on the interactions between amelogenin and apatite crystals. *J Dent Res*. 2008;87:39-44.
23. Denbesten P, Li W. Chronic fluoride toxicity: dental fluorosis. *Monogr Oral Sci*. 2011;22:88-6.
24. Zheng L, Ehardt L, McAlpin B, About I, Kim D, Papagerakis S, et al. The tick tock of odontogenesis. *Exp Cell Res*. 2014;325:83-9.
25. Cakan DG, Ulkur F, Taner T. The genetic basis of dental anomalies and its relation to orthodontics. *Eur J Dent*. 2013;7(1):143-7.
26. Jheon AH, Seidel K, Biehs KB, Klein OD. From molecules to mastication: the development and evolution of teeth. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. 2013;2(2):165-82.
27. Devaraju D, Yashoda Devi BK, Vasudevan V, Manjunath V. Dentinogenesis imperfecta type I: A case report with literature review on nomenclature system. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2014;18(1):131-4.
28. Hart PS, Hart TC. Disorders of human dentin. *Cells Tissues Organs*. 2007;186:707.
29. Khandelwal S, Gupta D, Likhyan L. A Case of Dentin Dysplasia with Full Mouth Rehabilitation: A 3-year Longitudinal Study. *Int J Pediatr Dent*. 2014;7(2):119-24.
30. Toomarian L, Mashhadiabbas F, Mirkarimi M, Mehrdad L. Dentin dysplasia type I: a case report and review of the literature. *J Med Case Reports*. 2010;4:1.
31. Ibrahim Mostafa M, Samir Taha N, Ismail Mehrez MA. Generalised versus Regional Odontodysplasia: Diagnosis, Transitional Management, and Long-Term Followup-A Report of 2 Cases. *Case Rep Dent*. 2013.
32. Jermias F, Koroyucu M, Kuchler EC, Bayram M, Tuna EB, Deeley K, et al. Genes Expressed in Dental Enamel Development Are Associated with Molar-Incisor Hypomineralisation. *Arch Oral Biol*. 2013;58(10):1434-42.
33. Ceyhan D, Kirzioglu Z, Calapoglu NS. Mutations in the MSX1 gene in Turkish children with non-syndromic tooth agenesis and other dental anomalies. *Indian J Dent*. 2014;5(4):172-82.
34. Mahabob MN, Anbuselvan GJ, Kumar BS, Raja S, Kothari S. Prevalence rate of supernumerary teeth among non-syndromic South Indian population: An analysis. *J Pharm Bioallied Sci*. 2012;4:373-5.
35. Ata-Ali F, Ata-Ali J, Penarrocha-Oltra D, Penarrocha-Diago M. Prevalence, etiology, diagnosis, treatment and complications of supernumerary teeth. *J Clin Exp Dent*. 2014;6(4):414-8.
36. Hattab FN. Double talon cusp on supernumerary tooth fused to maxillary central incisor: Review of literature and report of case. *J Clin Exp Dent*. 2014;6(4):400-7.
37. Bargale SD, Kiran Shital DP. Non-syndromic occurrence of true generalized microdontia with mandibular mesiodens – a rare case. *Head Face Med*. 2011;7:19.
38. Patil S, Doni B, Kaswan S, Rahman F. Prevalence of dental anomalies in Indian population. *J Clin Exp Dent*. 2013;5(4):183-6.

Lektura teksta na bosanskom jeziku: Emina Vukovljak  
Lektura teksta na engleskom jeziku: Amela Šehić

# Fetal aspect of the dentition

*Selma Porović*<sup>18</sup>

The Public Institution Health Centre of Sarajevo Canton, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

## Abstract

**Background:** Odontogenesis is a complex process, inextricably linked with the formation of the surrounding structures of the orofacial system. The development of each individual tooth begins the foundation of the tooth germ (bud) about the sixth week of intrauterine life and lasts until the end apexogenesis roots. Numerous internal and external factors can influence the development of teeth and cause irregularities. **Aim:** The aim of this paper is to present phases of odontogenesis, focusing on the intrauterine period, and point to the effects of hereditary factors, as well as endogenous and exogenous harmful factors that are active in the phase formation of teeth. **Conclusion:** The etiology of dental anomalies is partly environmental and partly genetic. Because of the polygenic nature of dental characteristics, it is very challenging to identify one single defective gene responsible for a specific dental anomaly. Irregularities in the development can occur under the environmental impact or different hereditary factors in any stage of development. While we still can not do much to prevent the onset of hereditary factors, a lot is known about the effects of nutrition, medications and stress on their development, and in this sense should act preventively.

**Key words:** odontogenesis, dentition, fetal period, irregularities

---

<sup>18</sup> Selma Porović, DMD, MSc, Hasana Sušića 9, BA – 71000 Sarajevo; phone: +387 61 282 557; e-mail: selma.porovic@gmail.com

# KARDIOHIRURGIJA U FETALNOJ DOBI

*Edin Omerbašić<sup>19</sup>*

Klinika za kardiohirurgiju KCU Sarajevo, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

## Sažetak

Fetalna srčana intervencija je hirurška procedura za urođenu srčanu manu prije rođenja samog djeteta. Na osnovu sadašnjeg znanja o fetalnoj fiziologiji i prirodnom toku ovih lezija u fetalnoj dobi, opravdanost ovakvih intervencija bilo bi preveniranje razvoja ventrikularne disfunkcije postnatalno. Prva in utero srčana hirurška procedura s implantacijom pacemakera zbog kompletnog srčanog bloka fetusa je urađena 1986. godine. Trenutne indikacije za in utero srčani tretman fetusa su: aortna stenoz, intaktan ili restriktivan atrijalni septum kod sindroma hipolastičnog lijevog srca (HLHS), plućna atrezija s intaktnim ventrikularnim septumom i kompletni srčani blok s hydropsom. Idealna gestacijska dob za tretman je između 18. i 30. nedjelje gestacije za aortnu stenozu, između 22. i 30. nedjelje za procedure na plućnoj valvuli i do 34. nedjelje za atrijalnu septoplastiku u slučaju prisustva opstrukcije lijevog srca. Premda postoji evidencija da je tehnički uspjeh moguć kod fetalne aortne i plućne valvuloplastike te atrijalne septoplastike, univerzalno prihvatanje in utero tretmana nije odgovarajuće. Trenutno, ovakve intervencije su moguće u samo nekoliko visoko specijalizovanih centara u svijetu. Ovakve intervencije su komplikovane u tehničkim detaljima zbog položaja fetusa, stabilizacije i visokih zahtjeva ultrazvučnog navođenja procedure. Dodatno, zbog relativno skorog razvoja procedure nedostaju studije koje prate dugoročnu prognozu, što je vitalno da ovakve procedure postanu rutina. Sam rizik od ovakvih procedura i za majku i fetus, te npr. 95% hirurški uspjeh standardnog hirurškog tretmana novorođenčadi HLHS u nekim centrima, ostavlja etičku dilemu o opravdanosti ovakvih intervencija u fetalnoj dobi.

**Ključne riječi:** kardiohirurgija, fetus

## Uvod

Fetalna srčana intervencija (FSI) je invazivna hirurška procedura na fetusu koji ima urođenu srčanu manu, prije njegovog rođenja. Cilj FSI je preveniranje fetalne ili rane neonatalne smrti te preveniranje progresije urođene srčane

<sup>19</sup> Mr. sc. Edin Omerbašić, Klinika za kardiohirurgiju KCU Sarajevo, Bolnička 25, BA – 71000 Sarajevo

mane intrafetalno u još teži oblik. Teoretski, in utero, moguće je tretirati urođene srčane mane koje su navedene u tabeli 1.

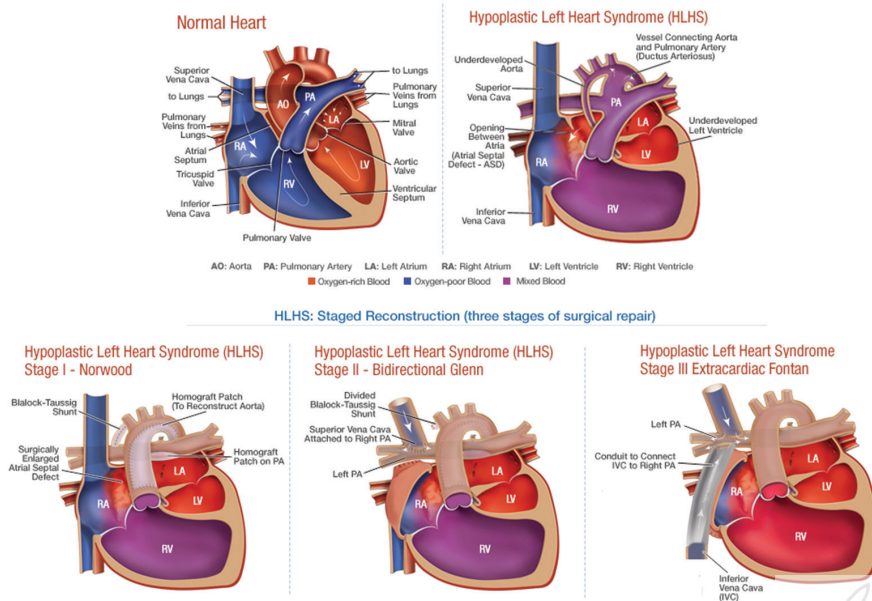
*Tabela 1. Urođene srčane mane koje je potencijalno moguće tretirati FSI-om*

| Indikacija za intervenciju i stanje                                            | Aktuelna ili moguća FSI                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Rizik za fetalnu ili ranu neonatalnu smrt                                      |                                                                             |
| Kongenitalni srčani blok                                                       | Pacemaker                                                                   |
| Teška Ebštajn anomalija                                                        | Popravak ili okluzija trikuspidne valvule                                   |
| Teška kongenitalna MR uz AS i intaktni atrijalni septum                        | Balon ili hirurška valvuloplastika i kreiranje interatrijalnog defekta      |
| HLHS s intaktnim atrijalnim septumom                                           | Kreiranje interatrijalnog defekta                                           |
| Opstruktivni, totalni anomalni plućni venski povrat                            | Stentiranje opstruktivne vertikalne vene / duktus venosusa; hirurški repair |
| Rizik da mana koja prijeti evoluiru u teže stanje                              |                                                                             |
| Fetalna AS koja evoluiru u HLHS                                                | Balon ili hirurška aortna valvuloplastika                                   |
| PA/IVS s evoluiranjem u hipoplastično lijevo srce                              | Perkutana ili otvorena perforacija i dilatacija plućne valvule              |
| Prematurno zatvaranje duktus arteriosusa s evoluirajućom plućnom hipertenzijom | Stentiranje duktusa                                                         |
| Absent plućna valula s evoluirajućom bronhomalacijom                           | Plućna arterioplastika i/ili valvuloplastika                                |

FSI – fetalna srčana intervencija, MR – mitralna refurgitacija, AS – aortna stenoza, HLHS – sindrom hipoplastičnog lijevog srca, PA/IVS – atrezija plućne valvule s intaktnim atrijalnim septumom

Opravdana indikacija za FSI je jasna za stanja koja predstavljaju visoki rizik za prenatalnu ili neonatalnu smrt. Kod urođenih srčanih mana fetusa koje prijete da bi mogle da evoluiraju u još teže stanje postavljanje indikacije je kompleksnije. Osnovni smisao intervencije bio bi da se prevenira razvoj disfunkcije, to jest neadekvatan razvoj lijeve ili desne srčane komore. Neadekvatan razvoj srčane komore se obično dešava zbog atrezije ili teške stenoze aortnog ili plućnog zaliska. Zbog opstrukcije izlaza krvi iz jedne od komora srca, prilikom rođenja djeteta imaćemo hipoplastičnu lijevu ili desnu komoru. Zbog toga, ovakva novorođenčad obično nemaju mogućnost tzv. bi-ventrikularne hirurške korekcije urođene srčane mane. Ovi pacijenti mogu preživjeti samo ukoliko se uradi niz korektivnih, palijativnih hirurških zahvata po tipu tzv. univentrikularnog srca (engl. *single ventrikul*) (Slika 1).

## Hypoplastic Left Heart Syndrome (HLHS)



Slika 1. Palijativni operativni plan, u 3 etape, za pacijenta s HLHS nastalim kao posljedica kritične aortne stenoze

### Fetalna srčana intervencija na „otvorenom srcu“

Prva in utero srčana hirurška procedura fetusa s implantacijom pacemakera, zbog kompletnog srčanog bloka fetusa, urađena je 1986. godine (1). Nakon ovoga razvijani su animalni modeli koji su evaluirali pacing za fetalni AV blok, ali ovo nikad nije zaživjelo kao terapijska opcija.

Dr. Frenk Hanley, renomirani dječiji kardiohirurg sa Stanforda, 2003. godine uradio je otvorenu srčanu proceduru na fetusu u 3. trimestru trudnoće koji je imao displaziju trikuspidne valvule s teškom regurgitacijom i hidropsom. Operacija je izvedena uz kardiopulmonarni bajpas. Trikuspidna valvula je uspješno popravljena, ali odvajanje od kardiopulmonarnog bajpasa nije bilo moguće jer je intraoperativno otkrivena anatomska plućna atrezija. Preoperativno se smatralo da se radi o funkcionalnoj plućnoj atreziji te je pacijent preminuo na operativnom stolu.

### Fetalna srčana intervencija na „zatvorenom srcu“

Trenutne, moguće, relativne indikacije za in utero srčani tretman fetusa su navedene u tabeli 2.

*Tabela 2. Trenutne, relativne indikacije za in utero srčani tretman fetusa*

| Urođena srčana mana               | Procedura                | Smisao procedure            |
|-----------------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| Teška AS s razvijajućim HLHS      | Balon valvuloplastika AV | Biventrikularna cirkulacija |
| Intaktan atrijski septum kod HLHS | Balon septostomija       | Preživljavanje po rođenju   |
| Plućna atrezija s PA/IVS          | Balon valvuloplastika PV | Biventrikularna cirkulacija |

AS – aortna stenoza, HLHS – sindrom hipoplastičnog lijevog srca, AV – aortna valvula, PV – plućna valvula, PA/IVS – atrezija plućne valvule s intaktnim atrijskim septumom

Sva ova tri stanja, ukoliko se ne tretiraju intrauterino ili brzo po rođenju, letalna su za pacijenta.

## Fetalna balon valvuloplastika

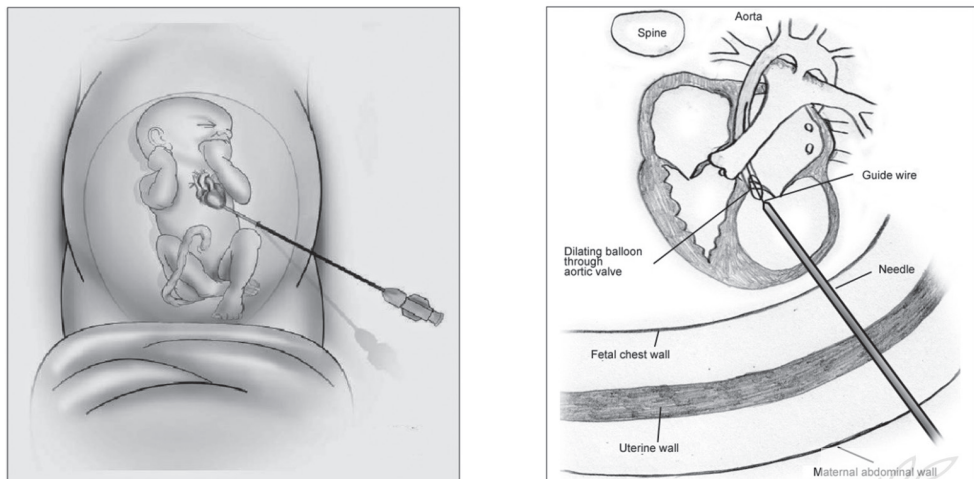
Fetalna aortna valvuloplastika je najčešća zatvorena FSI. Primarna indikacija je prevencija razvoja HLHS zbog teške fetalne stenoze aortnog zaliska (AS). Dio ovakvih fetusa, s dijagnosticiranom AS tokom drugog trimestra trudnoće i početno normalnim ili dilatiranim LV, vremenom, tokom fetalne gestacije, evaluiraju u HLHS. Drugi dio fetusa s AS ipak ima zadovoljavajući razvoj lijevog ventrikula te će njegova funkcija biti dovoljna za biventrikularni repair urođene mane po rođenju. Faktori koji su asocirani s razvojem HLHS su: retrogradni protok kroz aortni luk, teška disfunkcija LV, „kratak utok“ krvi kroz mitralnu valvulu i lijevo-desni šant kroz foramen ovale (2). Potencijalni benefit od FSI za razvijajući HLHS je da se smanjivanjem LV afterloada ili promocijom anterogradnog protoka kroz aortnu valvulu možda prevenira progresivna disfunkcija hipoplazije LV kroz tok gestacije i na kraju prevenira razvoj HLHS.

## Fetalna plućna atrezija s razvijajućim hipoplastičnim desnim srcem

Pućna atrezija s intaktnim ventrikularnim septumom – PA/IVS pojavljuje se kao spektum hipoplastičnog desnog srca, sa slučajevima blage hipoplazije kod kojih je moguć biventrikularni repair, do teških hipoplazija desnog srca koji se mogu tretirati jedino palijativno po rođenju. Potencijalna uloga FSI s balon valvuloplastikom plućne valvule kod fetusa s PA/IVS je da se promovira rast i funkcija desnog srca i povećaju šanse za biventrikularnu cirkulaciju po rođenju. Dodatno postoje ograničene informacije o prediktorima razvoja hipoplastičnog desnog srca kod PA/IVS (3). Idealna gestacijska dob za FSI s valvuloplastikom plućne valvule je između 22. i 30. nedjelje.

### *Detalji procedure*

Pristup na fetalno srce se postiže pomoću punkcione igle, pod kontrolom ultrazvuka, kroz abdomen majke, onda kroz amnionsku šupljinu te kroz torakalni zid fetusa u opstruiranu srčanu komoru.



*Slika 2. Perkutana fetalna balon aortna valvuloplastika*

Idealna pozicija fetusa bila bi da je projicirani smjer punkcione igle poravnat s long axis osom ventrikula ili kroz dva atrija, zavisno od indikacije za proceduru. 18 ili 19-gauge punkciona igla se koristi za ulazak u uterus. Igla se navede u fetalno srce preko kontinuiranog ultrazvučnog praćenja i unutar ventrikula u smjeru valvule koja se treba dilatirati.

Nakon punkcije ventrikula, igla se usmjerava prema outflow traktu ispod valvule. Nakon ovoga kroz uvođač se uvede žica s balonom kroz valvule. Ukoliko postoji atretična plućna valvula, potrebno ju je prethodno punktirati. Nakon pozicioniranja balona kroz valvulu, putem ultrazvučnog uvođenja, potrebna je jedna ili više dilatacija do postizanja željenog efekta. Idealna gestacijska dob za tretman je između 18. i 30. nedjelje gestacije za aortnu stenozu.

### **Balon septektomija za intaktni ili jako restriktivni atrijalni septum kod HLHS**

Ovo su fetusi kojima je dokazan HLHS s fetalnom ehokardiografijom uz intaktan atrijalni septum ili  $<1$  mm promjer ASD. Iako se neonatalno preživljavanje HLHS kontinuirano poboljšava, ishod kod određenih podgrupa ovog sindroma je i dalje loš. Jedan od najčešćih rizika je intaktan ili jako restriktivni atrijalni septum kod HLHS (4,5). Dva su primarna problema udružena s ovim

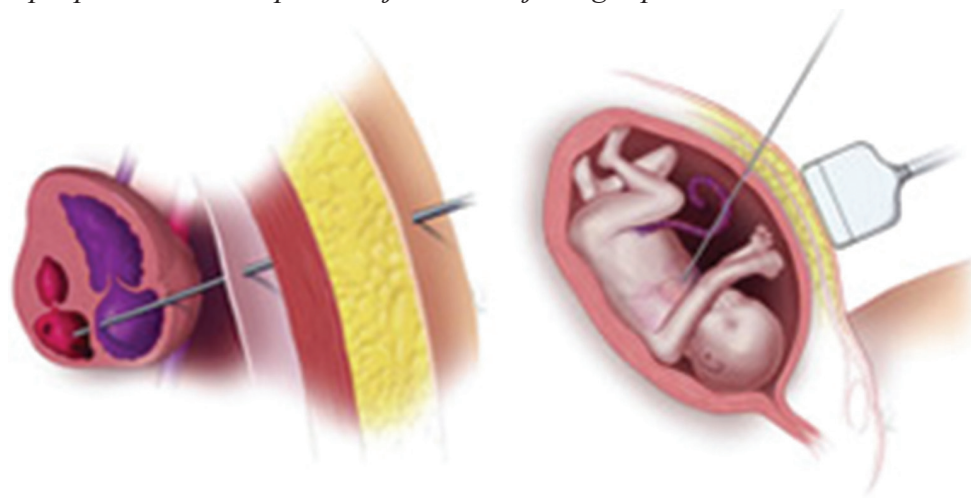
stanjem: teška hipoksija po rođenju zbog restriktivnog outflowa iz plućnih vena te hronična plućna venska hipertenzija in utero zbog restriktivnog LA outflowa, koja dovodi do perioperativnog morbiditeta i mortaliteta (Slika 3).



Slika 3. Novorođenčad s HLHS s ASD (1) i bez ASD-a (2)

Kod fetusa s intaktnim atrijalnim septumom, FSI može reducirati oba glavna problema zbog restrikcije plućnog venskog outflowa. Tehnički uspjeh procedure je stvaranje široke interatrijalne komunikacije putem balon dilatacije. Tehnički uspjeh moguć je u 90% slučajeva (6,7).

*Opis procedure za septostomiju interatrijalnog septuma*



Slika 4. Fetalna balon atrijalna septostomija

Za restriktivni ili intaktni atrijski septum, pristup je obično kroz desni atrijum fetusa. Nakon pozicioniranja fetusa, punkciona igla se ubada u abdomen majke i uterus, dalje kroz desni lateralni zid fetusa i onda direktno u desni atrijum i onda kroz intraatrijski septum. Obično se upotrijebe višestruke balon inflacije radi septoplastike ili stavljanja stenta. Uobičajni problemi prilikom ove procedure, koji se moraju brižljivo opservirati, jesu fetalna bradikardija i hematoperikardijum. Bradikardija se agresivno rješava medikamentozno, a značajan perikardni izljev se mora odmah evakuisati novom transtorakalnom punkcijom fetusa. Idealna gestacijska dob za FSI balon septostomiju je između 23. i 34. nedjelje gestacije.

## Potencijalni benefit od FSI

### Balon dilatacija aortne valvule

Ideja balon dilatacija teške stenoze aortne valvule „in utero“ je da reducira sekundarno oštećenje lijevog srca u razvoju i da omogući funkcionalni oporavak afektiranog srca prije rođenja samog fetusa (8,9,10).

1991. godine, Maxvel je sa suradnicima (11) objavio prvi pionirski pokušaj perkutane, ultrazvukom vođene balon valvuloplastike kod dva fetusa s teškom opstrukcijom aortne valvule. Oba fetusa su nakon uspješne procedure egzistirali unutar 2 sedmice od procedure.

Od tada, nekoliko grupa širom svijeta je pokušalo slične procedure radi poboljšanja ishoda ovih fetusa. U radu Thomasa Kohla i suradnika iz 2000 godine (12) napravljena je studija koja je uporedila dosadašnje rezultate na svjetskom nivou po pitanju perkutane valvuloplastike aortne valvule in utero. Ipak, rana iskustva s ovim tipom intervencije bila su loša, vjerovatno zbog selekcije teških pacijenata, tehničkih problema tokom procedure, kao i izuzetno visokog mortaliteta i morbiditeta prenatalno i postanatalno. Spektrum komplikacija išao je od bradikardije koja se nije mogla kontrolirati do krvarenja ili terminacije. Iz studije od ukupno 12 humanih fetusa, kod 7 je postignut tehnički uspjeh valvuloplastike, dok je samo jedan fetus, kojem je procedura urađena u 33. sedmici gestacije, dugoročno preživio.

*Tabela 3. Prvi rezultati perkutane balon valvuloplastike*

| Data of 12 Human Fetuses With Severe Aortic Valve Obstruction in Whom Percutaneous Ultrasound-Guided Balloon Valvuloplasties Were Attempted |                        |                        |                                  |                 |                       |                       |                                     |                                           |                                         |                                      |                      |                            |                           |                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|----------------------------------|-----------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|----------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------|
| Case                                                                                                                                        | Age at Detection (wks) | Age at Procedure (wks) | Technically Successful Procedure | No. of Attempts | Age at Delivery (wks) | Death After Procedure | Cause(s) of Fetal or Neonatal Death | Size of Obstructed Ventricle at Procedure | Endocardial Fibroelastosis at Procedure | AV Valvar Regurgitation at Procedure | Hydrops at Procedure | Foramen Ovale at Procedure | Ancillary Drugs           | Fetal Complications from Procedure                      |
| Aortic Valve Stenosis                                                                                                                       |                        |                        |                                  |                 |                       |                       |                                     |                                           |                                         |                                      |                      |                            |                           |                                                         |
| 1                                                                                                                                           | 30                     | 31&33                  | +                                | 2               | 34                    | Died                  | LV dysfunction                      | Hypoplastic                               | ++                                      | +                                    | 0                    | Closed                     | Antibiotics; isoprenaline | Balloon rupture; intermittent bradycardias              |
| 2                                                                                                                                           | 32                     | 33                     | +                                | 1               | 38                    | Alive                 |                                     | Dilated                                   | ++                                      | +++                                  | 0                    | Open                       | Antibiotics; isoprenaline | Balloon rupture; intermittent bradycardias              |
| 3                                                                                                                                           | 30                     | 30                     | +                                | 1               | 35                    | Died                  | LV dysfunction                      | Hypoplastic                               | ++                                      | –                                    | 0                    | Open                       | Antibiotics               | Balloon rupture; intermittent bradycardias              |
| 4                                                                                                                                           | 29                     | 32                     | +                                | 1               | 32                    | Died                  | Sustained bradycardia               | Dilated                                   | +++                                     | +++                                  | +                    | Open                       | Midazolam; pancuronium    | Balloon rupture; sustained bradycardia; hemopericardium |
| 5                                                                                                                                           | 21                     | 30                     | –                                | 1               | 30                    | Alive                 |                                     | Dilated                                   | +                                       | +++                                  | +                    | Open                       | Pancuronium               | Balloon rupture; sustained bradycardia                  |
| 6                                                                                                                                           | 24                     | 26                     | +                                | 1               | 37                    | Died                  | After surgery                       | Hypoplastic                               | +                                       | +                                    | 0                    | Open                       | Pancuronium               | None                                                    |
| 7                                                                                                                                           | 26                     | 28                     | +                                | 1               | 38                    | Died                  | After surgery                       | Hypoplastic                               | +                                       | +                                    | 0                    | Open                       | Pancuronium               | None                                                    |
| 8                                                                                                                                           | 27                     | 27                     | +                                | 1               | 38                    | Died                  | At surgery                          | Dilated                                   | +                                       | ++                                   | +                    | Closed                     | Pethidine                 | Balloon rupture                                         |
| Aortic Valve Atresia                                                                                                                        |                        |                        |                                  |                 |                       |                       |                                     |                                           |                                         |                                      |                      |                            |                           |                                                         |
| 9                                                                                                                                           | 22                     | 28                     | –                                | 1               | 28                    | Died                  | Hemothorax                          | Hypoplastic                               | ++                                      | ++                                   | 0                    | Closed                     | Pethidine; isoprenaline   | Intermittent bradycardias; hemothorax                   |
| 10                                                                                                                                          | 20                     | 29                     | –                                | 1               | 30                    | Died                  | Chorioamnionitis                    | Hypoplastic                               | +++                                     | ++                                   | 0                    | Closed                     | Epinephrine; calcium      | Intermittent bradycardias                               |
| Aortic Valve Stenosis Associated With Pulmonary Valve Stenosis (case11) or Pulmonary Valve Atresia (case12)                                 |                        |                        |                                  |                 |                       |                       |                                     |                                           |                                         |                                      |                      |                            |                           |                                                         |
| 11                                                                                                                                          | 24                     | 27                     | –                                | 1               | 27                    | Died                  | Sustained bradycardia               | Hypoplastic                               | ++                                      | +                                    | +                    | Open                       | Pancuronium               | Sustained bradycardia                                   |
| 12                                                                                                                                          | 24                     | 28                     | –                                | 1               | 28                    | Died                  | Sustained bradycardia               | Hypoplastic                               | ++                                      | ++                                   | +                    | Open                       | Pancuronium               | Sustained bradycardia; hemopericardium                  |

+=mild; ++=moderate; +++=severe; 0=none in columns 10 to 12.

U izvještaju Agency for Healthcare Research and Quality iz aprila 2011. godine pronađeno je 8 studija koje su izvještavale o fetalnim intervencijama zbog srčanih malformacija. Sve publikacije su prospektivne studije slučajeva koje su urađene između 1989. i 2010. godine. Procijenjeno je da je u tom periodu urađeno ukupno 90 fetalnih balon valvuloplastika (literatura objavljuje 154 slučaja, ali s pojavom duplih slučajeva). Izgleda da se tehnički uspjeh popravio tokom vremena i da je povezan s centrom i timskim iskustvom. Najveći broj procedura urađen je u Bostonu, čak 70 slučajeva. McElhinney i sur. (13) je prijavio tehnički uspjeh u 52 od 70 slučajeva (74%) uz 10% tehničkih uspjeha, ali koji su rezultirali gubitkom fetusa ili mrtvorodenim prematurusom. Trećina djece koja su imala uspješnu proceduru rođena su s biventrikularnom cirkulacijom, dok su 2/3 rođene s HLHS.

Ukoliko se uporede ukupne fetalne smrti (isključujući terminaciju iz bilo kojeg razloga), mortalitet je bio 13%, dok je mortalitet za fetuse čiji su

roditelji odbili proceduru bio 21%. Teško je ocijeniti da li procedura mijenja dugoročni ishod ovakvih pacijenata, jer izgleda da procedura povećava rizik od gubitka fetusa, ali potencijalno prevenira neonatalnu smrt.

## Balon dilatacija plućne valule

Tuzler i sur. (14) su detaljno opisali dva slučaja uspješno izvedene fetalne balon valvuloplastike koja su kasnije rezultirala biventrikularnom hirurškom operacijom na srcu. Tworetzky i sur. (15) su opisali 11 slučajeva u kojima je izvršena ova procedura. Prve 4 procedure bile su tehnički bezuspješne, ali 7 sljedećih procedura imalo je tehnički uspjeh. Zbog generalno pozitivnog ishoda većine pacijenata s PA/IVS-om (16), možda je teže selektirati pacijente i pokazati benefit od ove procedure u odnosu na prethodno opisane mane.

*Tabela 4. Izvještaj o fetalnim hirurškim procedurama iz 2011. godine*

| Summary of case series of maternal-fetal surgical procedures for cardiac malformations |                                |                                          |                                             |                     |                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------|
| Author<br>Year                                                                         | With fetal<br>procedure,<br>N* | Fetal inclusion<br>criteria<br>provided? | Maternal<br>inclusion criteria<br>provided? | Comparison<br>group | Outcomes<br>beyond neonatal<br>hospital stay? |
| Pulmonary atresia and intact ventricular septum                                        |                                |                                          |                                             |                     |                                               |
| Mizrahi-Arnaud<br>et al. <sup>4</sup> 2007                                             | 8                              | No                                       | No                                          | None                | No                                            |
| Tulzer et al. <sup>3</sup> 2002                                                        | 2                              | Yes                                      | No                                          | None                | Yes                                           |
| Aortic stenosis with developing hypoplastic left heart Syndrome (HLHS)                 |                                |                                          |                                             |                     |                                               |
| McElhinney et al. <sup>5-6</sup><br>2009                                               | 70                             | Yes                                      | No                                          | Yes                 | Yes                                           |
| Mizrahi-Arnaud<br>et al. <sup>4</sup> 2007                                             | 50                             | No                                       | No                                          | No                  | Yes                                           |
| Wilkins-Haug et al. <sup>7</sup><br>2006                                               | 22                             | Yes                                      | No                                          | No                  | No                                            |
| Marshall et al. <sup>8</sup><br>2005                                                   | 26                             | No                                       | No                                          | No                  | Yes                                           |
| Tworetzky et al. <sup>9</sup><br>2004                                                  | 14                             | No                                       | No                                          | No                  | Yes<br>(30 mos)                               |
| Kohl et al. <sup>10</sup> 2000*                                                        | 12                             | No                                       | No                                          | No                  | Yes                                           |
| Maxwell et al. <sup>11</sup><br>1991                                                   | 2                              | No                                       | No                                          | No                  | Yes                                           |
| Intact atrial septum studies                                                           |                                |                                          |                                             |                     |                                               |
| Marshall et al.<br>2004 <sup>12</sup> , 2008 <sup>13</sup>                             | 19                             | Yes                                      | No                                          | No                  | No                                            |
| Mizrahi-Arnaud<br>et al. <sup>4</sup> 2007                                             | 20                             | Yes                                      | No                                          | No                  | No                                            |

\* These totals represent an unknown number of duplicated cases; estimated total of unique cases is 93.

## Balon septektomija za intaktni atrijalni septum kod HLHS

Tehnički uspjeh procedure je definiran kao dokumentovan prolaz i inflacija balona katetera kroz atrijalni septum s potvrđenim protokom kroz novi septalni defekt. Tehnički uspjeh je moguć u 90% slučajeva (6). Komplikacije su se javile u 38% slučajeva, a uključivale su bradikardiju, perikardnu ili pleuralnu efuziju. Svih 19 pacijenata je doživjelo I stadij op. za HLHS uz ukupno preživljavanje od 58%.

HLHS s intaktnim atrijalnim septumom ima slabu prognozu, uprkos agresivnom i hitnom postnatalnom hirurškom tretmanu. Pokušaji da se poboljša ishod in utero intervencijom za kreiranje adekvatnog ASD su tehnički mogući, ipak mortalitet ostaje veliki. Trenutno ne postoje randomizirane, kontrolirane studije koje bi uporedile ishod ovakvih pacijenata ukoliko se tretiraju in utero.

*Tabela 5. Izvještaj o rezultatima fetalne balon septektomije za HLHS sindrom s intaktnim atrijalnim septumom*

| Hypoplastic left heart with intact atrial septum |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Marshall et al. 2008*<br>U.S.                    | <ul style="list-style-type: none"><li>▪ 19 of 21 successful atrial septoplasty (excluded hydropic fetuses)</li><li>▪ Fetal bradycardia, pericardial effusion, or pleural effusion in 8 of 21 (38%)</li><li>▪ 12 of 19 required urgent intervention at birth</li><li>▪ 7 of 19 underwent routine atage I postnatal surgery</li><li>▪ Overall survival including two fetal demises 11 of 21 (58%)</li></ul> |
| Mizrahi-Arnaud et al. 2007*<br>U.S.              | <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Focuses on fetal hemodynamic instability defined as fetal heart rate <math>\leq 110</math> min<sup>-1</sup> for <math>\geq</math> min with ventricular dysfunction of dominant ventricle</li><li>▪ No major (requiring resuscitation) fetal hemodynamic instability from septoplasty; Minor FHI (no intervention required) occurred in 1 patient</li></ul>        |

FHI = fetal hemodynamic instability; HLHS = hypoplastic left heart syndrome

\*Overlapping populations

## Zaključak

Postoji više aspekata koji zahtijevaju značajne napore da se poboljša tehnika i ishod fetalnih intervencija. Ključni proces je svakako prepoznati pacijente koji bi zaista imali korist od fetalne intervencije i koji bi zaista bili ugroženi čekajući do postnatalne intervencije.

Premda postoji evidencija da je tehnički uspjeh moguć kod fetalne aortne i plućne valuloplastike te atrijalne septoplastike, univerzalno prihvaćanje in utero tretmana nije odgovarajuće. Trenutno, ovakve intervencije su moguće u samo nekoliko visoko specijalizovanih centara u svijetu. Ovakve intervencije su komplikovane tehničkim detaljima zbog položaja fetusa, stabilizacije i visokih zahtjeva ultrazvučnog navođenja procedure.

Dodatno, zbog relativno skorog razvoja procedure nedostaju studije koje prate dugoročnu prognozu, što je vitalno da ovakve procedure postanu rutina. Sam rizik od ovakvih procedura i za fetus, a i majku, te npr. 95% hirurški uspjeh standardnog hirurškog tretmana novorođenčadi HLHS u vrhunskim kardiohirurškim centrima, ostavlja ipak etičku dilemu o opravdanosti ovakvih intervencija u fetalnoj dobi.

## Literatura

1. Carpenter R, Strasburger JF, Garson A, Smith RT, Deter RL, Englehardt H. Fetal ventricular pacing for hydrops secondary to complete atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol.* 1986;8:1434-6.
2. Makikallio K, McElhinney DB, Levine JC, Marx GR, Colan SD, Marshall AC, Lock JE, Marcus EN, Tworetzky W. Fetal aortic valve stenosis and the evolution of hypoplastic left heart syndrome: patient selection for fetal intervention. *Circulation.* 2006;113:1401-5.
3. Salvin JW, McElhinney DB, Colan SD, Gauvreau K, del Nido PJ, Jenkins KJ, Lock JE, Tworetzky W. Fetal tricuspid valve size and growth as predictors of outcome in pulmonary atresia with intact ventricular septum. *Pediatrics.* 2006;118:e415-e420
4. Rychik J, Rome JJ, Collins MH, DeCampi WM, Spray TL. The hypoplastic left heart syndrome with intact atrial septum: atrial morphology, pulmonary vascular histopathology and outcome. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:554-60.
5. Vlahos AP, Lock JE, McElhinney DB, van der Velde ME. Hypoplastic left heart syndrome with intact or highly restrictive atrial septum: outcome after neonatal transcatheter atrial septostomy. *Circulation.* 2004;109:2326-30.
6. Marshall AC, van der Velde ME, Tworetzky W, et al. Creation of an atrial septal defect in utero for fetuses with hypoplastic left heart syndrome and intact or highly restrictive atrial septum. *Circulation* 2004 Jul 20;110(3):253-8.
7. Marshall AC, Levine J, Morash D, et al. Results of in utero atrial septoplasty in fetuses with hypoplastic left heart syndrome. *Prenat Diagn* 2008 Nov;28(11):1023-8.
8. Allan LD, Crawford DC, Tynan MJ. Pulmonary atresia in prenatal life. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1131-6.
9. Hanley FL. Fetal cardiac surgery. *Adv Card Surg* 1994;5:47-74.
10. Kohl T. Fetal cardiac intervention in congenital heart disease. In: Chervenak FA, Kurjak A, eds. *Current Perspectives on the fetus as a patient.* New York. London: The Parthenon Publishing Group, 1996:297-315.
11. Maxwell D, Allan L, Tynan MJ. Balloon dilatation of the aortic valve in the fetus: a report of two cases. *Br Heart J* 1991;65:256-8.
12. Kohl T, Sharland G, Allan LD, et al. World experience of percutaneous ultrasound-guided balloon valvuloplasty in human fetuses with severe aortic valve obstruction. *Am J Cardiol.* 2000 May 15;85(10):1230-3.
13. McElhinney DB, Marshall AC, Wilkins-Haug LE, et al. Predictors of technical success and postnatal biventricular outcome after in utero aortic valvuloplasty for aortic stenosis with evolving hypoplastic left heart syndrome. *Circulation* 2009 Oct 13;120(15):1482-90.
14. Tulzer G, Arzt W, Franklin RC, et al. Fetal pulmonary valvuloplasty for critical pulmonary stenosis or atresia with intact septum. *Lancet* 2002 Nov 16;360(9345):1567-8.

15. Tworetzky W, McElhinney DB, Marx GR, Benson CB, Brusseau R, Morash D, Louise E, Wilkins-Haug LE, Lock JE, Marshall AC. In utero valvuloplasty for pulmonary valve atresia with hypoplastic right ventricle: techniques and outcomes. *Pediatrics*. 2009 Aug 24. [Epub ahead of print.]
16. Ashburn DA, Blackstone EH, Wells WJ, Jonas RA, Pigula FA, Manning PB, Lofland GK, Williams WG, McCrindle BW. Congenital Heart Surgeons Study members. Determinants of mortality and type of repair in neonates with pulmonary atresia and intact ventricular septum. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127:1000-7.



# Cardiac surgery in fetus

*Edin Omerbašić*<sup>20</sup>

Clinic for Cardiac Surgery CCU Sarajevo, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

## Abstract

Fetal cardiac intervention is a surgical procedure for congenital heart defect, before the birth of the child. Based on current knowledge of fetal physiology and the natural course of these lesions in the fetus, the justification of such interventions would be preventing the development of ventricular dysfunction postnatally. First, in utero, cardiac surgical procedure with pacemaker implantation, due to complete heart block the fetus was done in 1986. Current indications for in utero fetal cardiac treatment are: aortic stenosis, intact or restrictive atrial septum in left hypoplastic heart syndrome (HLHS), pulmonary atresia with intact ventricular septum in complete heart block with hydrops. The ideal gestational age for treatment is between 18 and 30 weeks of gestation for aortic stenosis, between 22 and 30 weeks for procedures on pulmonary valve and up to 34 weeks for atrial septoplasty in case of the left heart obstruction. Although there is evidence that success is technically possible in fetal aortic and pulmonary valvuloplasty and atrial septoplasty, universal acceptance of in utero treatment is not appropriate. Currently, these interventions are possible in only a few highly specialized centers in the world. These interventions are complicated in technical details because of the position of the fetus, stabilization and high demands of ultrasound guidance procedures. In addition, due to the relatively imminent development, these procedures are lacking studies that accompany long-term prognosis, which is vital to these procedures to become routine. The risk of such procedures for both mother and fetus, and such. 95% of surgical success of standard surgical treatment of HLHS newborns in some centers, leaves the ethical dilemma about the justification of such intervention in fetus.

**Key words:** cardiosurgery, fetus

<sup>20</sup> MSc. Edin Omerbašić, Clinic for Cardiac Surgery CCU Sarajevo, Bolnička 25, BA – 71000 Sarajevo

## ZAKLJUČCI

Prioriteti fetalne medicine u budućnosti bi trebali biti usmjereni prema:

- ranoj dijagnostici fetalnih abnormalnosti,
- traganju za hromosomskim defektima i nasljednim bolestima,
- razvoju intrauterine fetalne hirurgije,
- proučavanju uzroka i prevencije prijevremenih poroda,
- zbrinjavanju djece rođene prije vremena,
- proučavanju fiziologije i patologije posteljice i retardacije intrauterinog rasta,
- problemima multiplih trudnoća, kao i
- razvoju sigurne i pouzdane tehnologije u prenatalnoj dijagnostici.

Osim kliničkog aspekta i proučavanja, potrebno je unaprijediti edukaciju u fetologiji te rasvijetliti etičke probleme i dileme vezane za fetalnu medicinu. Razvojem medicinske nauke, naglo se širi i krug novih spoznaja i mogućnosti u fetalnoj medicini s potrebom da postane ravnopravna s ostalim medicinskim granama. Danas koncept fetalne medicine multidisciplinarno okuplja stručnjake različitih profila s ciljem rađanja zdravog djeteta. Današnji stavovi govore u prilog brige za zdravlje djeteta još prije samog začeća, pa su i usmjerenja u medicinskoj struci podređena ovom cilju. Potrebno je osnivati fetalne timove i fetalne centre, kao vrhunac njege i unapređenja koncepta „fetus kao pacijent“.

Sarajevo, juni 2015. godine

Prof. dr. Senka Mesihović-Dinarević

