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/

DOI: 10.5644/PI2015-159.04

FETALNI STRES I NJEGOVE POSLJEDICE NA ZDRAVLJE

Aida Salihagić Kadić[7]
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.

[7] 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 β-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 hemisfera, 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 tromjesječja 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 poticajni matriks taktilnih osjeta. Njegov neurosenzorički razvoj započinje vrlo rano. Taktilni osjeti, poput dodira i boli, među prvima 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 podraženog 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 slatkom 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 zastoj 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

ANU BiH

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 neuroendokrinoj 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 11β- 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 vrpci, 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 osljetljivosti 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 neurophysology. 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. Goland 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 foetuses. 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, Subramanium B, Rossi F. Hand preference and transcranial magnetic stimulation asymmetry of cortical motor representation. Brain Res 1999;835:324-9.
9. Del Guidice 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 fentaniyl 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. Hohwü 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. Neursci 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 β-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[8]

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, perfomed 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

[8] Prof. dr. sc. Aida Salihagic 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