

UNIVERZITET U BEOGRADU
BIOLOŠKI FAKULTET

Marina I. Vujović

**KORELACIJA STEPENA ANKSIOZNOSTI
TRUDNICE I REAKCIJE FETUSA NA
ZVUČNI STIMULUS, KAO INDIKATOR
PSIHOFIZIOLOŠKOG RAZVOJA DETETA
TOKOM RANOG POSTNATALNOG
PERIODA**

doktorska disertacija

Beograd, 2020.

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF BIOLOGY

Marina I. Vujović

**CORRELATION BETWEEN MATERNAL
ANXIETY LEVEL AND FETAL REACTION
TO AUDITORY STIMULUS AS AN
INDICATOR OF PSYCHOPHYSIOLOGICAL
DEVELOPMENT OF CHILD DURING EARLY
POSTNATAL PERIOD**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2020.

MENTORI:

dr Nadežda Nedeljković, redovni profesor
Biološki fakultet Univerzitet u Beogradu

dr Ljiljana Jeličić, naučni saradnik
Istraživačko-razvojni institut – Centar za unapređenje životnih aktivnosti, Beograd

ČLANOVI KOMISIJE:

dr Danijela Laketa docent
Biološki fakultet, Univerzitet u Beogradu

dr Miodrag Stokić, naučni saradnik
Istraživačko-razvojni institut – Centar za unapređenje životnih aktivnosti, Beograd

dr Mirjana Sovilj, viši naučni saradnik
Institut za eksperimentalnu fonetiku i patologiju govora “Đorđe Kostić” Beograd

Datum odbrane: _____ 2020. godine

Zahvalnica

Zahvaljujem se mentorima, profesorki dr Nadeždi Nedeljković na ukazanom poverenju i nesebičnoj pomoći, i dr Ljiljani Jeličić na podršci i smernicama za rad.

Posebno se zahvaljujem mom nezvaničnom mentoru dr Mirjani Sovilj koja je osmislila i dizajnirala čitavu ovu studiju. Hvala joj što je imala poverenja da jedan ovako ozbiljan istraživački poduhvat poveri upravo meni. Hvala joj na inspiraciji i savetima.

Zahvaljujem se dr Miodragu Stokiću na nesebičnoj pomoći od samog početka izrade ove studije pa do samog kraja. Bez njegove podrške, pomoći i saveta ne bih mogla da završim ovo istraživanje. Bio je za mene u proteklom periodu i mentor i kolega i prijatelj kakav se samo poželeti može.

Zahvaljujem se mojim kolegama sa Instituta za eksperimentalnu fonetiku i patologiju govora na безусловnoj podršci i razumevanju.

Zahvaljujem se svim mojim prijateljima jer su uvek uz mene.

Zahvaljujem se svojim roditeljima i sestri koji su mi uvek najveća i безусловna podrška.

Na kraju, zahvaljujem se mojim najboljim momcima na svetu, mom suprugu Miroslavu i mom sinu Nikoli na beskrajnom razumevanju, podršci, ljubavi i podstreku da istrajem u svemu ovome do kraja.

Korelacija stepena anksioznosti trudnice i reakcije fetusa na zvučni stimulus, kao indikator psihofiziološkog razvoja deteta tokom ranog postnatalnog perioda

Sažetak:

Postojeći podaci i istraživanja na ljudima i životinjama ukazuju na to da emocionalni status trudnice utiče na prenatalni i postnatalni razvoj ploda. Rezultati nedavnih studija pokazali su da postoji veza između prenatalne anksioznosti trudnice i učestalosti gestacijske hipertenzije, kao i povezanost anksioznosti kao osobine ličnosti i razvoja gestacijske hipertenzije tokom trudnoće. Primenom kolor dopler ultrasonografije mogu se na neinvazivan način posmatrati, pratiti i meriti fiziološki i patološki procesi u fetalnoj cirkulaciji kod trudnica sa određenim faktorima rizika u trudnoći. Mapiranjem krvnih sudova i spektralnom analizom brzine protoka krvi moguće je ispitati vaskularni otpor u krvnim sudovima fetusa. Prenatalni slušni skrining (PSS) se zasniva na ultrazvučnom merenju brzine protoka krvi kroz srednju moždanu arteriju fetusa (ACM) nakon primene definisanog zvučnog stimulusa.

Cilj ovog longitudinalnog istraživanja bio je utvrđivanje korelacije između fizičkog stanja (prisustvo ili odsustvo gestacijske hipertenzije) i emocionalnog (nivo anksioznosti) zdravlja trudnice, reakcije fetusa u PSS testu i dinamike postnatalnog razvoja deteta. Dobijeni rezultati dali bi mogućnost predikcije neonatalnog i ranog postnatalnog razvoja deteta primenom neinvazivne i dostupne metode ultrasonografije. Istraživanjem je obuhvaćeno 83 trudnica (43 trudnice sa urednim trudnoćama – K grupa, 40 trudnica sa gestacijskom hipertenzijom – GH grupa) i njihove dece longitudinalno praćene prenatalno (merenje fetalnog protoka krvi kroz srednju cerebralnu arteriju nakon definisanog zvučnog stimulusa), na rođenju (mere telesne težine, dužine, Apgar skora i gestacijske nedelje pri porođaju) i na uzrastu od tri godine (govorno-jezički, senzomotorni i socio-emocionalni status).

Rezultati su pokazali da su trudnice iz GH grupe imale statistički značajno više skorove na STAI-T u poređenju sa K grupom. Fetus iz GH grupe su imali veće vrednosti RePi u poređenju sa fetusima iz K grupe. Utvrđene su veće vrednosti RePi u stratumu visoke STAI-S i STAI-T anksioznosti u poređenju sa niskom ($p = 0,001$) i umerenom ($p = 0,004$) u K grupi. Sličan rezultat dobijen je i za GH grupu gde su veće vrednosti RePi izmerene u stratumu visoke STAI-S i i STAI-T anksioznosti u poređenju sa niskom ($p = 0,023$) i umerenom ($p = 0,004$). U GH grupi utvrđena je pozitivna linearna korelacija između RePi i sistolnog, dijastolnog krvnog pritiska kao i STAI-S i STAI-T skorova. Primenom linearne regresije pokazano je da se količina varijacija RePi u GH grupi može predvideti na osnovu vrednosti STAI-S, STAI-T i sistolnog krvnog pritiska.

Utvrđen je značajno veći broj pretermijskih porođaja u GH grupi u poređenju sa K grupom. Rezultati su pokazali značajno nižu telesnu težinu kod beba iz K grupe čije su majke imale visok nivo anksioznosti na STAI-T u odnosu na bebe majke koje su imale nizak ($p = 0,008$) i umeren nivo ($p = 0,042$) STAI-T anksioznosti. Sličan rezultat dobijen je i u GH grupi gde su bebe majki sa visokim nivoom STAI-T anksioznosti imale nižu telesnu težinu u poređenju sa bebama majki koje su imale nizak ($p = 0,001$) i umeren nivo anksioznosti ($p = .008$). Nije utvrđen statistički značajan efekat STAI-S na telesnu težinu beba u K i u GH grupi. Rezultati ukazuju na korelaciju nivoa STAI-T anksioznosti i gestacijske starosti na rođenju u obe grupe. Linearna regresiona analiza je pokazala da se na osnovu vrednosti RePi, STAI-T i sistolnog krvnog pritiska može predvideti telesna težina beba na rođenju.

Rezultati ove studije pokazuju efekat STAI-T na rani govorno-jezički razvoj dece na uzrastu od tri godine u obe grupe. Takođe utvrđen je efekat STAI-T na rani socio-emocionalni razvoj dece majki koje su imale i gestacijsku hipertenziju. Poseban značaj ove studije je i u dokazanoj prediktivnosti govorno-jezičkog razvoja dece na uzrastu od 3 godine

na osnovu vrednosti RePi merenog prenatalno. Takođe, utvrđene su negativne korelacije između vrednosti fetalnog vremena reakcije na definisani zvučni stimulus i procenjenog nivoa govorno-jezičkog razvoja. Fetusi sa sporijim reakcijama na zvučni stimulus su postizali niže vrednosti procenjenog govorno-jezičkog statusa na uzrastu od 3 godine.

Ključne reči: *prenatalna anksioznost, gestacijska hipertenzija, fetalna reakcija na zvuk, neonatalni ishod, rani razvoj deteta*

Naučna oblast: *Neuronauke*

Uža naučna oblast: *Eksperimentalna neurobiologija*

Correlation between maternal anxiety level and fetal reaction to auditory stimulus as an indicator of psychophysiological development of child during early postnatal period

Abstract:

Existing human and animal data and research suggest that the emotional status of a pregnant woman affects prenatal and postnatal fetal development. The results of recent studies have shown that there is a relationship between prenatal anxiety of a pregnant woman and the incidence of gestational hypertension, as well as an association between anxiety as a personality trait and the development of gestational hypertension during pregnancy. Physiological and pathological processes in the fetal circulation in pregnant women with certain risk factors in pregnancy can be observed, monitored and measured in a non-invasive way using color Doppler ultrasonography. Vascular resistance in fetal blood vessels can be examined by mapping blood vessels and by spectral analysis of blood flow velocity. Prenatal auditory screening (PSS) is based on ultrasound measurement of the rate of blood flow through the middle cerebral artery (ACM) after applying a defined auditory stimulus.

The aim of this longitudinal study was to establish a correlation between physical (presence or absence of gestational hypertension) and emotional (anxiety level) health of a pregnant woman, fetal response in the PSS test and the dynamics of postnatal development of the infant. The obtained results would provide a possibility to predict the neonatal and early postnatal development of the infant using the non-invasive and available ultrasonography method. The study included 83 pregnant women (43 pregnant women with a non risk pregnancy - K group, 40 pregnant women with gestational hypertension - GH group) and their children longitudinally monitored prenatally (measurement of fetal blood flow through the middle cerebral artery after a defined auditory stimulus), at birth (body measures weight, length, Apgar score, and gestational week at birth) and at the age of three years (speech-language, sensorimotor, and socio-emotional status).

The results showed that pregnant women from the GH group had statistically significantly higher scores on STAI-T compared with the K group. GH group fetuses had higher RePi values compared to K group fetuses. Higher RePi values were found in the stratum of high STAI-S and STAI-T anxiety compared with low ($p = 0.001$) and moderate ($p = 0.004$) anxiety in the K group. A similar result was obtained for the GH group where higher RePi values were measured in the stratum of high STAI-S and STAI-T anxiety compared with low ($p = 0.023$) and moderate ($p = 0.004$). In the GH group, a positive linear correlation was found between RePi and systolic, diastolic blood pressure as well as STAI-S and STAI-T scores. Linear regression showed that the amount of RePi variation in the GH group could be predicted based on the values of STAI-S, STAI-T, and systolic blood pressure.

Significantly more preterm births were found in the GH group compared with the K group. The results showed significantly lower body weight in babies from the K group whose mothers had high levels of anxiety on STAI-T compared to babies of mothers who had low ($p = 0.008$) and moderate levels ($p = 0.042$) of anxiety on STAI-T. A similar result was obtained in the GH group, where babies of mothers with high levels of STAI-T anxiety had lower body weight compared to babies of mothers who had low ($p = 0.001$) to moderate levels of anxiety ($p = 0.008$). No statistically significant effect of STAI-S on the body weight of infants in the K and GH groups was found. The results indicate a correlation between STAI-T anxiety level and gestational age at birth in both groups. Linear regression analysis showed that based on RePi, STAI-T, and systolic blood pressure, infant body weight can be predicted at birth.

The results of this study show the effect of STAI-T on the early speech and language development of children at the age of three years in both groups. The effect of STAI-T on early socio-emotional development of children of mothers who also had gestational hypertension was also determined. Particular relevance of this study is the proven predictability of speech-language development in children at the age of 3 based on the RePi value measured prenatally. Also, negative correlations were found between the values of fetal response time to a defined auditory stimulus and the estimated level of speech-language development. Fetuses with slower responses to the auditory stimulus achieved lower values of estimated speech-language development at the age of 3.

Key words: *prenatal anxiety, gestational hypertension, fetal reactivity to sound stimulation, neonatal outcome, early child development*

Scientific field: *Neuroscience*

Narrower scientific field: *Experimental Neurobiology*

LISTA SKRAĆENICA (alfabetski)

- ACA – *arteria cerebri anterior* (prednja cerebralna arterija)
ACE – *arteria carotis externa* (spoljašnja karotidna arterija)
ACI – *arteria carotis interna* (unutrašnja karotidna arterija)
ACM – *arteria cerebri media* (srednja cerebralna arterija)
ACP – *arteria cerebri posterior* (zadnja cerebralna arterija)
ACTH – adrenokortikotropni hormon
AS – Apgar skor
CA – *corpus amygdaloideum* (bademasto telo)
CNS – centralni nervni sistem
DKP – dijastolni krvni pritisak
EEG – elektroencefalografija
fMRI – funkcionalna magnetna rezonanca
GSR – gestacijska starost fetusa na rođenju
IM –intermedijarna zona
IUGR – eng. *Intrauterine Growth Restriction* (prenatalni zastoje u razvoju ploda)
KP–kortikalna ploča
MEG – magnetoencefalografija
MZ– marginalna zona
PSS – prenatalni slušni skrininga
PET – pozitronska emisiona tomografija
Pi – Pulsatilni indeks
PiB – bazalni pulsatilni indeks
PiR – reaktivni pulsatilni indeks
PLR – početak lingvalnog razvoja
PNGJR – procenjeni nivo govorno-jezički razvoj
PNSMR – procenjeni nivo senzomotorni razvoj
PNSMR – procenjeni nivo socio-emocionalni razvoj
PVZ–periventrikularna zona
PZ– zona podploče
RePi – relativna promena pulsatilnog indeksa
RMR – rani motorni razvoj
SKP – sistolni krvni pritisak
ST – starost trudnice
STAI – Spilbergerov inventar anksioznosti (eng. *Spielbergers State and Trait Anxiety Inventory*)
STAI–S – anksioznost kao trenutno stanje
STAI–T – anksioznost kao crta ličnosti
SVZ–subventrikularna zona
TT – telesna težina fetusa na rođenju
VEGF – vaskularni endotelni faktor rasta
VR – vreme reakcije
VZ–ventrikularna zona

Sadržaj

1	UVOD	1
1.1	Prenatalni razvoj	1
1.1.1	Period embrionalnog razvoja	1
1.1.2	Period fetalnog razvoja	2
1.2	Razvoj čula sluha kod fetusa	4
1.3	Anksioznost	4
1.4	Neurobiološke osnove anksioznosti	6
1.4.1	Neuroendokrina osnova anksioznosti	6
1.5	Faktori rizika u trudnoći	7
1.5.1	Gestacijska hipertenzija i prenatalna anksioznost kao faktori rizika u trudnoći	8
1.6	Fetalna cerebralna cirkulacija	10
1.6.1	Fiziološka vaskularizacija centralnog nervnog sistema fetusa	10
1.6.2	Varijable koje utiču na cerebralnu cirkulaciju fetusa	12
1.7	Prenatalni slušni skrining (PSS)	13
1.8	Psihomotorni razvoj	14
1.8.1	Govorno-jezički razvoj	14
1.8.2	Kognitivni razvoj	18
1.8.3	Senzomotorni razvoj	19
1.8.4	Pravci razvoja	20
1.8.5	Socioemocionalni razvoj	21
2	CILJEVI	24
3	MATERIJAL I METODE	25
3.1	Uzorak trudnica	25
3.1.1	<i>Uzorak dece uzrasta od tri godine</i>	26
3.2	Prenatalni slušni skrining (PSS) i dopler sonografija	26
3.2.1	Procedura prenatalnog slušnog skrininga	26
3.3	Ispitivanje stepena anksioznosti - Spilbergerov upitnik anksioznosti	28
3.4	Procena ranog razvoja deteta na uzrastu od 3 godine - Skala za procenu psihofizioloških sposobnosti deteta od 0-7 godina	28
3.5	Statistička analiza	29
4	REZULTATI	31
4.1	Razlike u STAI-S i STAI-T skorovima i demografskim karakteristikama kod normotenzivnih trudnica (K grupa) i trudnica sa gestacionom hipertenzijom (GH grupa)	32
4.2	Rezultati analize efekta gestacione hipertenzije i prenatalne anksioznosti trudnice na fetalni protok krvi kroz srednju cerebralnu arteriju (MCA) nakon definisane auditivne stimulacije	34
4.3	Rezultati korelacija RePi, sistolnog/dijastolnog krvnog pritiska, STAI-S i STAI-T	36
4.4	Rezultati analize efekta gestacijske hipertenzije i prenatalne anksioznosti trudnice na neonatalni ishod	38
4.5	Rezultati analize efekta prenatalne anksioznosti trudnice i gestacijske hipertenzije na rani razvoj deteta na uzrastu od 3 godine	41

5	DISKUSIJA	45
5.1	Prenatalna anksioznost.....	45
5.2	Korelacija anksioznost trudnica, gestacijske hipertenzije i promene u fetalnom protoku krvi kroz ACM kao reakcije na definisanu slušnu stimulaciju	46
5.3	Korelacija gestacijske hipertenzije, anksioznosti trudnica i neonatalnog ishoda.....	47
5.4	Korelacija gestacijske hipertenzije, prenatalne anksioznosti majke i ranog razvoja deteta na uzrastu od 3 godine	50
5.5	Ograničenja studije	55
6	ZAKLJUČCI.....	56
7	LITERATURA	57
8	BIOGRAFIJA I BIBLIOGRAFIJA	73
9	PRILOZI	76

1 UVOD

1.1 Prenatalni razvoj

Prenatalni razvoj počinje oplodnjom i završava se rađanjem. Podrazumeva rast i razvoj ploda unutar materice. Prenatalni period deli se na tri perioda: period zigota, period embriona i period fetusa (Dean i Grizzle, 2011).

1.1.1 Period embrionalnog razvoja

Embrionalno razviće prolazi kroz nekoliko faza: **brazdanje**, **morfogeneza**, **diferencijacija** i **rast**. Brazdanje je prva faza razvoja i podrazumeva proces deobe ćelija. Samo nekoliko sati nakon oplodnje, oplodena jajna ćelija tj. zigot započinje putovanje kroz jajovod do materice gde će započeti proces deljenja ćelija i rasta. Mitozom, zigot se prvo deli na dve ćelije, zatim na četiri, osam, šesnaest i tako dalje. Deobom ćelija nastaje homogena masa ćelija tj. **morula**. U ovoj fazi nema rasta ćelija, sve ćelije su iste veličine jer se citoplazma deli ravnomerno. Morfogeneza počinje kada ćelije morule formiraju **blastocist**. Blastocist se formira petog dana od oplodnje i sastoji se od: 1. trofoblasta (od kojeg će nastati posteljica), 2. unutrašnje mase ćelija (od koje nastaje ebrion), 3. blastocela - središnje duplje ispunjene tečnošću. Nakon obrazovanja blastocista snažno pokretanje ćelijskih masa dovodi do stvaranja **gastrule**. Gastrulacijom se od jednoslojne blastule obrazuje dvoslojna a nakon toga troslojna struktura zvana gastrula. Slojevi gastrule ektoderm, endoderm i mezoderm poznati su kao klicini listići jer će od njih nastati svi organi i tkiva u telu. Gastrula se u početnom stadijumu sastoji od dva sloja: spoljašnji-ektoderm i unutrašnji-endoderm. Od spoljašnjeg sloja - ektoderma nastaje koža i nervni sistem a od unutrašnjeg sloja - endoderma stvorice se unutrašnji organi (digestivni, respiratorni, mokraćni sistem i žlezde sa unutrašnjim lučenjem). Migriranjem ćelija između ova dva sloja ektoderma i endoderma, nastaje treći sloj, mezoderm, i od njega će nastati vezivno tkivo, mišići i kosti. Embrion čoveka u drugoj nedelji sadrži sva tri embrionska sloja. Implantacija se dešava između sedmog i devetog dana od oplodnje kada se ćelije usade u zid materice i ruptiraju sićušne krvne sudove. Vezivna mreža krvnih sudova i membrana koja se formira između njih će obezbediti hranu za biće koje se razvija u narednih devet meseci (Pavlica i Rakić, 2019; Dean i Grizzle, 2011; Carlson, 2013).

Period embriona traje od momenta implantacije pa sve do osme nedelje. Period embriona igra važnu ulogu u razvoju organa, sistema organa i razvoju mozga. Približno 18. dana nakon začeća započinje neurogeneza tj razvoj centralnog nervnog sistema (CNS). Na leđnoj strani embriona duž središnje linije, ćelije ektoderma se neravnomerno dele, stvarajući **nervnu ploču**, matrijal od kojeg nastaju svi elementi centralnog i perifernog nervnog sistema. Nervna ploča počinje da se ulubljuje celom svojom dužinom 20. dana nakon začeća, formirajući **nervni žljeb**. U narednim danima nervni žljeb postaje sve dublji, a njegove ivice sa dorzalne strane se savijaju i spajaju se 24. dana u **nervnu cev**. Taj proces zatvaranja nervne ploče u nervnu cev naziva se **neurilacija**. Od nervne cevi nastaje CNS (mozak i kičmenu moždinu) a od nervnih nabora nastaje nervni greben 22. dana iz kojeg se razvija periferni nervni sistem. Nervna cev i nervni greben se formiraju u bliskoj asocijaciji sa migracijom mezoderma i presudno zavise od nje. Paralelno sa procesom formiranja nervne cevi, mezoderm će formirati istaknuta ispupčenja somite, ukupno 33, od kojih će se razviti

kičmeni pršljenovi i sa njima povezani mišići. Somatski nervi inervišu ove mišiće. (Pavlica i Rakić, 2019; Carlson, 2013).

Nakon neurilacije započinje diferencijacija nervne cevi. Od prednjeg dela nervne cevi nastaje prošireni mešak pramozak (*Archiecephalon*). Krajem četvrte nedelje pramozak se savija i dovodi do nastanka primarnih moždanih meškova: prednjeg mozga (*Prosencephalon*), srednjeg mozga (*Mesencephalon*) i završnog ili rombostog mozga (*rhombencephalon*) koji se formiraju do 28. dana. Od šupljina koje zaostaju unutar proširenih meškova nastaje komorski sistem mozga. Tokom pete nedelje usled dodatnih savijanja nervne cevi primarni meškovi se diferenciraju u sekundarne. Od proencefalona evaginacijom nastaju parni telencefalički meškovi i optički meškovi. Neparno proširenje međumozak (*Diencephalon*) zaostaje u središtu zbog evaginacije telencefalona. Iz telencefaličkih meškova razvije se slojevit kora mozga (*Cortex*) i hemisfere (*Cerebrum*) a od srednjeg dela ova dva meška (*Telencephalon impar*), razvijaju se strukture mediobazalnog telencefalona, kao i lamina terminalis. Iz diencefaličkog meška nastaje thalamus (*Thalamus*), hipotalamus (*Hypothalamus*), epitalamus (*Epithalamus*), subtalamus (*Subthalamus*). Zbog evaginacije telencefalona unutar ovih meškova zaostaju proširene lateralne komore. Strukture međumozga nalaze se oko treće moždane komore. S obzirom da se mezencefalon ne deli iz njega će nastati srednji adultni mozak. Rombencefalona će se podeliti na dva sekundarna meška: od metencefalona nastaju moždani most (*Pons cerebri*) i mali mozak (*Cerebellum*) a od mijelencefalona nastaje produžena moždina (*Medulla oblongata*). Od neproširenog ostatka nervne cevi ispod nivoa produžene moždine diferencira se kičmena moždina (*Medulla spinalis*). Do kraja embrionalnog perioda uspostavljene su sve osnovne strukture mozga, centralnog i perifernog nervnog sistema. (Stiles, 2010a; Stiles, 2010b, Kostović, 2002; Carlson, 2013).

Placenta se formira do kraja prvog meseca i predstavlja organ preko kojeg je omogućena razmena materija između majke i embriona/fetusa. Sa jedne strane placente nalazi se tkivo majke (zid materice) a sa druge, fetalne strane, horion. Razmena svih materija vrši se preko placente a zahvaljujući polupropusnoj placentnoj barijeri krv majke i deteta se nikada ne meša. Kroz placentnu barijeru CO₂ i drugi štetni proizvodi odlaze od embriona/fetusa ka majci a hranljive supstance i O₂ idu od majke ka embrionu/fetusu. Ona je do desete nedelje u potpunosti formirana. Ipak štetne supstance iz majčinog krvotoka (droga, lekovi, duvan, alkohol idr.) mogu da prođu placentnu barijeru i da naruše normalan razvoj posebno u vreme aktivne embriogeneze (Pavlica i Rakić, 2019).

Kardiovaskularni sistem je mesto gde počinje najranija aktivnost u vidu srčanog pulsa. Embrion zbog prisustva repa još uvek nema ljudski oblik. Tokom pete nedelje pojavljuju se pupoljci iz kojih se formiraju ruke i noge. Glava je značajno veća u odnosu na druge delove embriona pa je zbog njene težine ceo embrion povijen. Delovi glave kao što su uši, oči i nos počinju da se pojavljuju. Kada se dostigne osma nedelja razvoja, embrion ima razvijene sve osnovne unutrašnje organe (mozak, srce, jetra, bubrezi, pluća i ostale strukture) i spoljašnje strukture osim polnih organa. Ovo je period izrazite vulnerabilnosti na uticaj štetnih teratogenih faktora (Pavlica i Rakić, 2019).

1.1.2 Period fetalnog razvoja

Kada je ćelijska diferencijacija uglavnom završena, embrion ulazi u sledeću fazu razvoja poznatu kao fetalna faza razvoja. Ovaj period razvoja počinje tokom devete nedelje trudnoće i traje do rođenja. Organi i strukture uspostavljene u embrionalnoj fazi nastavljaju

dalji razvoj. Fetalni period prenatalnog razvoja označava važnije promene u mozgu. Kortikalna ploča, koja čini razvojnu osnovu buduće moždane kore, počinje da se formira na prelazu iz embrionalnog u fetalni period (Kostovic I sar., 2015).

Razvoj moždane kore se odigrava kroz složene i organizovane procese. Glavno obeležje mozga fetusa je prisustvo privremenih zona. U telencefalonu fetusa možemo razlikovati sedam privremenih zona koje idu od kore mozga ka mekoj moždanoj opni a to su ventrikularna zona (VZ), periventrikularna zona, (PVZ) subventrikularna zona (SVZ), intermedijarna zona (IZ), zona podploče (PZ), kortikalna ploča (KP) i marginalna zona (MZ) koje su organizovane tangencionalno jedna iznad druge (Kostović, 2002).

VZ je mesto intenzivne proliferacije neurona koji zatim vođeni ćelijama radijalne glije migriraju do svog finalnog mesta u kori mozga. PVZ razdvaja VZ i SVZ. SVZ je pored VZ glavna proliferativna telencefalička zona iz koje nastaju nervne ćelije i makroglija. IZ nalazi se između proliferativnih zona i postmigracijskih neurona. Sadrži glija ćelije, postmitotičke neurone koji migriraju tangencionalno i radijalno kao i nezrele snopove aksonskih vlakana. Zona podploče je smeštena ispod kortikalne ploče a iznad IZ. Zona podploče je privremena fetalna zona koja nastaje do 13. nedelje gestacije i u potpunosti se gubi tokom prvog meseca postnatalnog života. Najrazvijenija je tokom 23. do 34. nedelje gestacije. To je mesto aktivne i najranije sinaptogeneze. Ovaj sloj sadrži prve diferencirane neurone koji veoma rano počinju oslobađanje neurotransmitera i neuropeptida. Sadrži migrirajuće postmitotičke, posmigracijske neurone i glija ćelije. Od ključne je važnosti za kortikogenezu. Kortikalna ploča u početku sadrži samo jedan sloj neurona, budući VI sloj kore. U toku narednih perioda, migracijom, neuroni iz VZ i SVZ prolaze kroz IZ zastaju nakratko u PZ i formiraju ostale slojeve kore. MZ se diferencira u budući prvi sloj kore koji je ontogenetski najstariji sloj i sadrži jedne od najranije diferenciranih neurona Kahal-Recijusove neurone ili tzv. pionirske neurone koji će biti smešteni ispred neurona ispod meke moždanice. Kora mozga se dakle formira od unutra ka spolja. (Judaš i Kostović, 1997; Kostović, 2002; Bystron, 2008, Kostović i sar., 2015).

Ova faza prenatalnog razvoja traje najduže i obeležena je neverovatnim promenama i rastom. U periodu između 9. i 12. nedelje prvi refleksi počinju da se pojavljuju i fetus počinje da stvara refleksne pokrete rukama i nogama. Tokom trećeg meseca trudnoće, polni organi počinju da se razlikuju i do kraja meseca će se formirati svi delovi tela. Fetus nastavlja da raste u težini i dužini a rast glave se usporava. Crte lica, nokti, kosa, trepavice i nokti na nogama se formiraju. Lobanja ima šest fontanela koje su fleksibilne i omogućavaju mozgu da raste i da se razvija. Fontanele će se zatvoriti do navršene druge godine. Kraj trećeg meseca takođe označava i kraj prvog trimestra trudnoće. Tokom drugog trimestra ili od četvrtog do šestog meseca, otkucaji srca postaju sve jači i drugi sistemi organa se dalje razvijaju. Možda je najočiglednije to da se fetus drastično povećava u veličini, za oko šest puta (Pavlica i Rakić, 2019).

Oko 28 nedelje mozak počinje da sazreva brže sa aktivnostima koje u velikoj meri podsećaju na one kod novorođenog deteta, fetus može da se rita, savija ruke, zatvara šaku, da pomiče nožne prste, da guta. Na dodir reaguje pokretanjem celog tela. U četvrtom mesecu oči su osetljive na svetlost koja dolazi kroz očne kapke ali će kapci ostati zatvoreni sve do 27 nedelje. U 26 nedelji auditivni sistem je u potpunosti formiran (Eisenberg, 1976) i glasan zvuk može izazvati reakciju. Fetus preferira majčin glas u odnosu na glas nepoznate osobe kao i maternji jezik u odnosu na strani jezik, dakle učenje počinje prenatalno (DeCasper, 1984; DeCasper i Fifer, 1980; DeCasper i Spence, 1986, Radičević i sar., 2008). Do sedmog meseca fetus pokazuje refleks sisanja. Smatra se da u 21 nedelji fetus može prepoznati pun ukus amnionske tečnosti koristeći svoja čula o mirisu i ukusu. Između 26. i 28. nedelje

gestacije javlja se promena izraza lica u zavisnosti od ukusa plodove vode (Mennella i sar., 2001).

U periodu od sedam meseci do rođenja, fetus nastavlja da se razvija i priprema za život izvan materice. Pluća počinju da se šire i skupljaju, pripremajući mišiće za disanje. Sistem za varenje je u 8 mesecu sposoban da iz hrane iskorišćava hranljive supstance. Na kraju 9. meseca fetus je dužine oko 510mm i težine oko 3400g (Pavlica i Rakić, 2019).

1.2 Razvoj čula sluha kod fetusa

Auditivna percepcija predstavlja proces prijema, prenosa i obrade slušnih draži, signala i akustičkih zvukova. Fetus živi u stimulatívnoj sredini zvukova, vibracija i pokreta. Istraživanja u oblasti auditivne percepcije fetusa ukazuju na to da se ona razvija u periodu između 16. i 24. gestacijske nedelje. Do 20. nedelje, veličina unutrašnjeg uha fetusa jednaka je veličini unutrašnjeg uha odrasle osobe. Kohlearne strukture uha počinju da funkcionišu do 20. nedelje gestacije a zrele sinapse su uočene između 24. i 28. nedelje gestacije (Happer i Shahdullah 1994). Međutim iako je anatomski gotovo potpuno razvijena kohlea funkcijski nije u potpunosti zrela u tom periodu (Mikić i sar., 2005). Shahdullah i Hepper (1992) otkrili su u svom eksperimentu da fetusi daju bihevioralne odgovore na zvučni stimulus već u 16. nedelji gestacije, dakle dva meseca ranije nego što su to utvrdili drugi istraživači. Iz ovakvih istraživanja je proizašlo da se u 16. nedelji gestacije javlja reaktivno slušanje a u 24. nedelji započinje aktivno slušanje (Sovilj i sar., 2004, Jeličić, 2006).

Fetalni slušni sistem i njegove akustične i nervne komponente postaju funkcionalne tokom 25. nedelje gestacije (Graven i Brovn, 2008; Shahdullah i Hepper, 1992) i smatra se da je to glavni informacioni kanal koji fetusi koriste za primanje informacija iz spoljašne sredine. Pokazano je da je prag čujnosti za fetalne reakcije na zvučni stimulus od 27. do 29. nedelje gestacije (GN) oko 40 dB, i da se smanjuje na oko 13.5 dB u 42. GN, što ukazuje na nastavak sazrevanja slušnih puteva (Lary i sar., 1985). Istraživanje Logana (1995) ukazuje da zvuci nižih frekvencija mogu proći kroz majčin abdomen i zid materice, stižući do fetusa bez značajnog gubitaka u intenzitetu. Zvuci sa srednjim frekvencijama, približno oko 4000 Hz, gube 10 dB intenziteta (Richards i sar., 1992), dok se ovaj gubitak povećava na 35 dB za zvuke visokofrekventnog domena (10 kHz), (Lecanuet, 1996).

U toku prenatalnog perioda formira se projekcija kohlearnog nerva, tako da se očekuje 89% fetalnih odgovora na auditivnu stimulaciju između 26. i 28. GN i 100% odgovora između 30. i 32. GN (Gagnon i sar., 1987).

Po rođenju čulo sluha je verovatno razvijenije od ostalih čula. Ovi nalazi su osnova metode prenatalnog slušnog skrininga (PSS), koji daje mogućnost ranog otkrivanja razvojnih oštećenja auditivnog sistema (Dobrijević i sar., 2009; Plesinac i sar., 2013; Sovilj i sar., 1992) što može biti u korelaciji sa razvojem celog mozga.

1.3 Anksioznost

Anksioznost je emocija koju karakteriše neprijatno stanje unutrašnjeg previranja, često praćeno nervoznim ponašanjem i somatskim tegobama. To je subjektivno osećanje straha zbog očekivanih događaja. Anksioznost nije isto što i strah. Strah je odgovor na stvarnu ili opaženu neposrednu pretnju, dok anksioznost uključuje isčekivanje buduće pretnje

(American Psychiatric Association, 2013). Anksioznost je osećaj nelagode i zabrinutosti, obično generalizovana, preterana reakcija na situaciju koja se samo subjektivno smatra pretećom (Arlington, 2007). Često je prate mišićna napetost, nemir, umor i problemi koncentracije. Sigmund Froj i psihoanalitičari definišu anksioznost kao stanje koje nazivaju „strahom iščekivanja“ (Frojd, 1987). Anksioznost je normalno osećanje, prisutno kod svih ljudi u određenim situacijama kada su ugrožene vrednosti koje su bitne za život određene osobe, njen identitet i postojanje. Kada se anksioznost javlja povremeno onda se ne smatra za patološku već ima značajnu ulogu u celokupnom psihičkom funkcionisanju ličnosti. Međutim, kada je konstantno prisutna osoba može da pati od anksioznog poremećaja. Ljudi koji se suočavaju sa anksioznošću mogu se povlačiti iz situacija koje su u prošlosti izazvale uznemirenost (Barker, 2003). Hormoni stresa oslobođeni u anksioznom stanju često imaju uticaj na funkciju digestivnog trakta i mogu pokazati fizičke simptome koji mogu doprineti ili pogoršati sindrom osetljivih creva. Anksioznost se često javlja kod osoba koje imaju opsesivno kompulzivni poremećaj i predstavlja akutno prisustvo u paničnom poremećaju. Prvi korak u lečenju osoba sa simptomima anksioznosti podrazumeva procenu mogućeg prisustva medicinskog uzroka, čije je prepoznavanje neophodno da bi se odlučilo o pravilnom lečenju. Simptomi anksioznosti mogu prikriti organsku bolest, ili se pojavljuju kao posledica ili su povezani sa nekim medicinskim stanjima (Testa i sar., 2013a, 2013b, 2013c; WHO, 2009).

Anksioznost može biti ili kratkoročna kao „stanje“ ličnosti (eng. „*state anxiety*“) ili dugoročna kao "osobina" (eng. „*trait anxiety*“) ličnosti (Spielberger i sar., 2000).

Anksioznost kao stanje ličnosti odražava stabilnu tendenciju osobe da tokom svog životnog veka reaguje akutnom anksioznošću u iščekivanju pretećih situacija (bilo da su realno preteće ili ne). Kada predmet ili situacija koja se doživljava kao preteća nestane, osoba više ne doživljava anksioznost. Dakle, anksioznost kao trenutno stanje ličnosti se odnosi na privremeno stanje kao odgovor na određenu preteću situaciju (Endler i Kocovski, 2001).

Anksioznost kao osobina ličnosti odnosi se na osobe kod kojih je sklonost ka anksioznosti relativno trajna karakteristika ličnosti. I kod njih se, kao i kod osoba koje imaju anksioznost kao trenutno stanje, anksioznost javlja kao odgovor na opaženu pretnju, ali se razlikuje po intenzitetu, trajanju i rasponu situacija u kojima se javlja. Određni tip ličnosti može imati skup osobina koje vodi ka anksioznosti i depresiji. Dakle, anksioznost kao osobina ličnosti opisuje karakteristiku ličnosti, a ne privremeni osećaj (Endler i Kocovski, 2001). Mnogima je teško da se "priberu" upravo zbog svoje specifične prirode ličnosti (Gulf Bend MHMR Center, 2018).

Anksiozna reakcija predstavlja funkcionalni poremećaj, odnosno neurotični odgovor na određenu stresnu situaciju ili na patogene konflikte koji duže traju. Ona se sastoji od osećanja straha, neprijatnosti, uznemirenosti, osećaja, zabrinutosti, bespomoćnosti pred nekom očekivanom neprijatnom situacijom u budućnosti. Anksiozna reakcija je često povezana sa određenim telesnim simptomima kao što su vrtoglavica, drhtanje, srčana aritmija, problem sa stomakom itd (American Psychiatric Association, 2013).

Dok anksiozna reakcija predstavlja zabrinutost zbog budućih događaja, *anksiozni poremećaj* predstavlja grupu mentalnih poremećaja koje karakterišu osećaji anksioznosti i straha. Anksioznost je briga o budućim događajima a strah je reakcija na trenutne događaje. Da bi se dijagnostikovao anksiozni poremećaj, simptomi obično moraju biti prisutni najmanje šest meseci, moraju biti izraženiji nego što bi se očekivalo za situaciju, i moraju smanjiti sposobnost osobe da funkcioniše u svakodnevnom životu (American Psychiatric Association, 2013).

Anksiozni poremećaji mogu imati i genetsku osnovu o čemu svedoče studije rađene na blizancima ali su i sredinski faktori takođe važni. Blizanačke studije pokazuju da određene specifične okolnosti tokom odrastanja imaju veliki uticaj na pojavu anksioznosti kasnije u životu (okruženje koje utiče na blizance na isti način u periodu detinjstva) (Smoller i sar., 2009). Specifična „okruženja“ koja su povezana sa anksioznošću uključuju zlostavljanje dece, porodičnu istoriju poremećaja mentalnog zdravlja i siromaštvo (Craske i sar., 2017). Anksioznost je takođe povezana sa upotrebom droga, uključujući alkohol, kofein i benzodiazepine (koji se često propisuju za lečenje anksioznosti). Anksiozni poremećaji se često javljaju u sklopu drugih poremećaja mentalnog zdravlja, posebno kod velikih depresivnih poremećaja, bipolarnog poremećaja, poremećaja u ishrani ili određenih poremećaja ličnosti. Obično se javlja kod osoba sa osobinama ličnosti kao što je neuroticizam (Smoller i sar., 2018; Kendler, 2004). Meta-analiza je pokazala da je visok nivo neuroticizma faktor rizika za razvoj simptoma i poremećaja anksioznosti (Jeronimus i sar., 2016).

1.4 Neurobiološke osnove anksioznosti

Preklinička istraživanja jasno pokazuju da su bademasta jedra (*corpus amygdaloideum* CA) najvažniji medijator odgovora na stres, uslovni strah i najverojatnije na anksioznost. CA čine tri grupe jedra bademastog oblika koja su povezana međusobno i sa hipotalamusom, hipokampusom, talamusom i neokorteksom. Pripadaju limbičkom sistemu, a nalaze se na vrhu donjeg roga lateralne komore u blizini kraja repatog jedra (*nucleus caudatus*), koji je deo bazalnih ganglija. Kompleksnost ovih veza ukazuje na postojanje specifično različitih mehanizama uključenih u razvoj pojedinih tipova anksioznih poremećaja. CA prima ekscitatorne glutamatne uticaje iz talamusa i svih senzornih kortikalnih oblasti, koji se paralelno obrađuju unutar CA. Na ovaj način CA posreduje u memorijskom procesu koji se odnosi na prošla iskustva, kao i pogrešne kognitivne interpretacije i strah. Na taj način CA dobija informacije o humoralnoj i homeostatskoj ravnoteži organizma. CA ima kaudalne projekcije usmerene ka dopaminskim neuronima u ventralnom delu srednjeg mozga, noradrenalinskim neuronima u locus-u coeruleus-u i serotoninским neuronima u rafe jedrima (*nuclei raphe*) (Cannistraro i Rauch, 2003). Veze između CA i srednjeg mozga, naročita sa periakvaduktalnom sivom masom (PGM) odgovorna je za oblike ponašanja kao što su beg ili potpuna blokada (paralisano stanje). Projekcije CA ka hipotalamusu obezbeđuju aktivaciju simpatičkog sistema na preteće stimulse koji stižu posredstvom vizuelnog, slušnog i, naročito, olfaktornog sistema. Projekcija CA prema dorzalnom jedru X kranijalnog nerva vagusa odgovorna je za aktivaciju parasimpatičkog sistema. Za pobuđivanje motorne aktivnosti odgovorne su projekcije CA prema bazalnim ganglijama i posebno, *nucleus caudatus* (Deckersbach i sar., 2006; Rauch i sar., 2006).

1.4.1 Neuroendokrina osnova anksioznosti

Prećeti stimulusi iz spoljašnjeg okruženja koji mogu narušiti fizički integritet jedinke, dovode do aktivacije niza bioloških mehanizama čija je funkcija procena opasnosti i na osnovu nje ispoljavanje adaptivnog ponašanja koje ima za cilj da se individua ili suoči sa ili pobegne od izvora opasnosti. Ova reakcija organizma u fiziologiji se naziva reakcija „bori se

ili beži” („fight or flight response). Akutni osećaj straha je jedna od ključnih komponenti ove reakcije, jer povećava šanse preživljavanja jedinke u situacijama koje joj potencijalno mogu ugroziti život. U CA započinju procesi aktivacije neurohumoralnih i neurohemijskih krugova. Uticaj CA na centre u hipotalamusu, posredstvom puta *stria terminalis*, dovodi do aktivacije simpatičkog nervnog sistema i koordiniranog povećanja pulsa, porasta krvnog pritiska, oslobađanja glukoze u krv i preusmeravanja krvi prema mozgu i skeletnim mišićima. CA aktivira hipotalamo-hipofizno-adrenalnu osu (HPA), koja dovodi do trenutnog oslobađanja kortikotropin-oslobađajućeg faktora (CRF), koji stimuliše oslobađanje adreno-kortikotropnog hormona (ACTH) u nivou hipofize, a ovaj oslobađanje kortizola iz nadbubrega (Hedlund i Sutcliffe, 2004). Dakle, HPA osa povezuje neuroendokrinu funkciju mozga s ostatkom tela, tako da je njena aktivacija veoma značajna komponenta u odgovoru tela i uma na stres u celini. Uz hipotalamički CRF značajno je spomenuti postojanje i ekstrahipotalamičke mreže neurona odgovornih za sekreciju CRF-a, a koja vodi poreklo upravo iz CA. Ovi neuroni se projektuju u regije odgovorne za neuroendokrinu i autonomnu funkciju kao i u serotoninske i noradrenalinske neurone (Holsboer, 1999).

1.5 Faktori rizika u trudnoći

Prenatalni kao i postnatalni razvoj odvija se kroz interakciju bioloških i sredinskih faktora. Dejstvo određenih faktora može dovesti do odstupanja od normalnog razvoja. Te štetne faktore zovemo riziko faktorima a oni mogu delovati u toku trudnoće, u toku samog porođaja i rano postnatalno. Uslovi pod kojima se odvija intrauterini razvoj, uticaji tokom porođaja i rano nakon porođaja su uslovi koji učestvuju u stvaranju osnovnog kapaciteta organizma deteta od kojih zavisi razvoj njegovih kasnijih sposobnosti: govorno-jezičkih, kognitivnih, somatosenzornih, psihomotornih i socioemocionalnih (Barlov i sar., 2007).

David Barker (2002) je prvi popularizovao koncept odnosno ideju fetalnog porekla bolesti odraslih poznatiju kao „Barkerova hipoteza“. Hipoteza fetalnog programiranja kaže da uslovi kojima je fetus izložen *in utero* posebno tokom osetljivih perioda rasta i razvoja mogu uticati na razvoj ploda, sa trajnim uticajem na fenotip. Rad Barkera dao je veliki doprinos istraživanjima u ovoj određenoj oblasti. Ovo drugim rečima znači da svi uticaji kojima je fetus bio izložen rano tokom svog razvoja utiču na stvaranje fizioloških, neuroendokrinih ili metaboličkih adaptacija koje mu omogućavaju da se prilagodi tim uticajima, što rezultira trajnim programiranjem (ili reprogramiranjem) razvojnih obrasca proliferacije i diferencijacije u ključnim tkivima, organima i sistemima organa i može imati posledice na kasniju životnu dob. Programiranje se odnosi na činjenicu da kada određeni stimulus deluje tokom ranog razvoja on dovodi do trajnih promena koje perzistiraju tokom života. Ključno zapažanje bilo je to da je težina pri rođenju bila značajan faktor rizika za bolesti srca, hipertenziju, dijabetes melitus, šlog i gojaznost kasnije u životu (Edwards, 2017).

Međutim i deca rođena sa urednom telesnom težinom mogu takođe biti pod rizikom za dalji razvoj u zavisnosti od toga u koje vreme, koliko dugo i kojem tipu stresora tj. riziko faktora su bili izloženi tokom prenatalnog perioda. Promene u načinu ishrane, upale, infekcije, glukokortikoidi, hipoksija, stres igraju značajnu ulogu u oblikovanju fenotipa. Posebnu pažnju treba pokloniti faktoru stresa tokom trudnoće jer je kroz razna istraživanja pokazano da može imati dugoročno štetan uticaj na raspon pažnje, neuromotorno ponašanje i adaptivnost u novim situacijama kod potomstva (Calkins i Devaskar, 2011).

Nekoliko je faktora koji mogu učiniti trudnoću visokorizičnom a to su postojeća zdravstvena stanja trudnice, godine, životni stil i navike, zdravstveni problemi koji su se

javili tokom trudnoće. Zdravstvena stanja trudnice koja se označavaju kao rizična su: anksioznost, psihičke bolesti, visok krvni pritisak, policistični sindrom jajnika, dijabetes, bolesti bubrega, autoimune bolesti, bolesti tiroidne žlezde, gojaznost, virusne infekcije i dr. Životni stil trudnice, konzumacija lekova, alkohola, cigareta i droga takođe su faktori koji trudnoću mogu učiniti visokorizičnom. Stanja koja se razvijaju u toku trudnoće a koja se smatraju visokorizičnim su: multiple trudnoće, gestacijski dijabetes, preeklampsija i eklampsija, urođeni defekti, genetska stanja fetusa i dr. (Jeličić,2006; Dobrijević-Jeličić, 2009).

Sva deca rođena pre 37. ili nakon 42. gestacijske nedelje kao i ona deca čija je porođajna težina ispod 2500g i koja imaju nizak Apgar skor spadaju u grupu visokorizične dece za uredan rast i razvoj (Nelson, 1983).

1.5.1 Gestacijska hipertenzija i prenatalna anksioznost kao faktori rizika u trudnoći

Brown i saradnici (2018) sugerišu podelu hipertenzivnih oboljenja u trudnoći u četiri kategorije: gestacijsku hipertenziju (nastalu u trudnoći i specifičnu za trudnoću), hroničnu hipertenziju, preeklampsiju (superponiranu na već postojeću hroničnu hipertenziju) i tzv. hipertenziju „belog mantila“(stanje izazvano bolničkom situacijom).

Gestacijska hipertenzija podrazumeva povišen pritisak viši od 90 mmHg (dijastolni) i 140 mmHg (sistolni pritisak) nakon 20. nedelje gestacije kod prethodno normotenzivnih žena uz odsustvo prateće proteinurije (Tranquilli i sar., 2014; Tranquilli i sar., 2013).

Hipertenzija u trudnoći dovodi do poremećaja u regulaciji vaskularnog tonusa u organizmu trudnice. Bolest je prvenstveno vezana za oštećenja na nivou endotela krvnih sudova pri čemu dolazi do disbalansa između humoralnih vazodilatacijskih i vazokonstriksijskih faktora. Rizici fetusa iz hipertenzivnih trudnoća odnose se prvenstveno na akutne ili hronične promene placentne funkcije. To su fetusi koji najčešće mogu imati pokazatelje hronične fetalne hipoksemije. Shodno tome očekuje se da će majke sa gestacijskom hipertenzijom biti pod stalnim uticajem stresa što dodatno komplikuje trudnoću (Manning, 1995). Trudnoća i porođaj mogu biti stresni životni događaji sami po sebi (Geller, 2004). Stres može biti uzrokovan bilo kojim medicinskim stanjem koje bi moglo biti potencijalni rizik za razvoj bebe. Gestacijska hipertenzija, kao potencijalni faktor rizika, može biti stresor za majku.

Brojne studije su ukazale na to da je gestaciona hipertenzija potencijalni rizik za loš neonatalni ishod (Perloff, 1998; Sibai i sar., 2000; Zhang i sar., 2001). Madan i saradnici (2010) su sprovedli studiju na velikom uzorku trudnica (58.112) i pokazali su da se pretermijski porođaj dešava kod 8% žena. Koristeći model multivarijantne regresione analize, autori su ukazali na to da je najvažnija intermedijalna varijabla upravo gestacijska hipertenzija. Takođe, studija koju su sprovedli Kheir i saradnici (2014) pokazala je da je prevalenca prevremenih porođaja 52% na uzorku žena sa hipertenzijom. Slični rezultati su objavljeni u studiji Chappell-a i saradnika (2008), gde je u uzorku koji su činile žene sa gestacijskom hipertenzijom bilo 51% prevremenih porođaja. Rahman i saradnici (2008) su uočili značajnu povezanost hipertenzije u trudnoći sa niskom porođajnom težinom beba. Ovi autori su naveli da žene koje imaju gestacijsku hipertenziju imaju pet puta veću verovatnoću za pojavu pretermijskih porođaja. Međutim, određeni broj istraživanja ukazuje na to da ne postoji efekat gestacijske hipertenzije na neonatalnu telesnu težinu kada se uporedi sa zdravom kontrolnom grupom (Misra, 1996; Xiong i sar., 1999; Xiong i Fraser, 2004).

Postojeći podaci i istraživanja na ljudima i na životinjama ukazuju na to da emocionalni status majke tokom trudnoće utiče na postnatalni razvoj i psihofiziološke karakteristike novorođenčeta (Beydoun i Saftlas, 2008; Charil i sar., 2010; Talge i sar., 2007).

Anksioznost i depresija majke koreliraju sa lošijim neonatalnim ishodom (prevremeni porođaj, nisku porođajnu težinu, manji obim glave i niži Apgar score) (Ding i sar., 2014; Mulder i sar., 2002; Nasreen i sar., 2010).

Međutim, rezultati istraživanja koji se odnose na ovaj fenomen nisu konzistentni. Nedavno sprovedena studija nije pokazala nikakav uticaj anksioznost majke na neonatalnu telesnu težinu (Kaitz i sar., 2015).

Stres predstavlja interakciju između specifičnog sredinskog stimulusa (stresora) i sistema odgovora na stres (pre svega hipotalamičko-hipofizno-adrenalne ose) (Chen i sar., 2017).

S druge strane, anksioznost predstavlja neodređeni strah ili strepnju i uključuje skup fizioloških i bihevioralnih reakcija na situacije koje osoba doživljava kao preteće. Stoga, anksioznost često nije nužno povezana sa specifičnim, dobro definisanim fiziološkim odgovorom. Većina studija o stresu istražuje određene neuroendokrine ose, dok se studije anksioznosti fokusiraju na kognitivnim i psihofiziološkim odgovorima (Young i sar., 2010).

Brojne studije na ljudima i životinjama su pokazale da su stres i anksioznost majke tokom trudnoće povezani sa dalekosežnim posledicama na potomstvo, uključujući poteškoće u učenju, anksiozno ponašanje, smanjenu pažnju i izmenjene imunske i kardiovaskularne odgovore (Van den Bergh i sar., 2005).

Darnoderi i Makari (2008) govore o polno-specifičnim razlikama kada je reč o uticaju prenatalnog stresa majke na razvoj fetusa. Studija je pokazala jači negativan efekat prenatalnog stresa na pacove muškog pola.

Poznato je da fetusi reaguju na fiziološke i emocionalne promene kod majki. Brojne studije su uočile značajanu vezu između nekoliko fizioloških mera majki i fetusa (Gitau i sar., 2001; Hopkins i Johnson, 2005; Teixeira i sar., 1999). Povećan broj otkucaja srca (Fan i sar., 2016; Monk i sar., 2000), povišen nivo kateholamina i glukokortikoida i smanjeni nivoi CO₂ koji su posledica anksioznosti majke (Masoudi i sar., 2014), direktno utiču na fiziološke mere fetusa. Prenatalna anksioznost majke može izazvati promene u protoku krvi fetusa, što otežava nošenje važnih hranljivih supstanci za organe fetusa koji se razvijaju. Hronično povišena aktivnost autonomnog nervnog sistema uzrokovana anksioznošću ili stresom može dovesti do povećanog oslobađanja noradrenalina, i to može da utiče na smanjenje protoka krvi kroz matericu i smanjenu isporuku kisenika fetusu (Weinstock, 2008).

Ponovićemo da se anksioznost majke može manifestovati kao trenutno, privremeno stanje ili kao trajna osobina ličnosti. S obzirom na to da anksioznost kao osobina ličnosti traje duže vreme, njen uticaj na razvoj fetusa i na neonatalni ishod mogu biti značajniji. To je možda i razlog zašto anksioznost kao stanje ličnosti nema tako jak uticaj na razvoj fetusa kao što to ima anksioznost kao osobina ličnosti (Dunkel i Glinn, 2011).

Rezultati nedavnih studija pokazali su da postoji veza između prenatalne anksioznosti majke i učestalosti gestacijske hipertenzije, kao i povezanost anksioznosti kao osobine ličnosti i razvoja gestacijske hipertenzije tokom trudnoće (Kang i sar., 2016; Suzuki i sar., 2015).

1.6 Fetalna cerebralna cirkulacija

Vaskularne endotelne ćelije izgrađuju unutrašnju površinu krvnih sudova. One su pod uticajem faktora rasta vaskularnog endotelnog signalnog proteina (VEGF), koji je snažan angiogeni faktor i koji funkcioniše kao mitogen endotelnih ćelija i ima trofički efekat na neurone i glijalne ćelije. Neophodan je za vaskularizaciju, razvoj i reparaciju CNS. VEGF podstiče angiogenezu (rast krvnih sudova iz postojeće mreže), prateći visoke metaboličke zahteve u razvoju fetalnog mozga (Risau, 1986).

Kranijalni delovi arterijskog stabla (*truncus arteriosus*) uvećavaju se i transformišu u aortni luk, koji kasnije daje aortne grane. Tokom razvoja javljaju se opsežne promene koje dovode do gubitka simetričnosti ovih primitivnih krvnih sudova. Zajednička aortna arterija zajedno sa prvim delom unutrašnje karotidne arterije (*arteria carotis interna* – ACI) nastaje iz treće aortne grane, dok se ostatak krvnih sudova razvija od kranijalnog dela dorzalne aorte. Spoljašnja karotidna arterija – *arteria carotis externa* (ACE) razvija se kao kranijalni deo treće aortne grane, dok vertebralna arterija nastaje iz dorzalne arterije (Virgintino i sar., 2003).

U razvoju cerebralnih vena fetusa, gornje kardinalne vene igraju najvažniju ulogu, ispuštajući krv iz kranijalnih delova embriona. Za vreme fetalnog razvoja (oko 35. dana), kraniocerebralna cirkulacija se karakteriše privremenim vezama između primitivne karotidne i uparene dorzalne longitudinalne neuralne arterije (prekursori vertebrobazilarnog sistema). Normalni embrionalni razvoj osigurava potpuno povlačenje svih ovih krvnih sudova. (Virgintino i sar., 2003).

1.6.1 Fiziološka vaskularizacija centralnog nervnog sistema fetusa

Procena cerebralne vaskularizacije postaje moguća od sedme gestacijske nedelje, registrovanjem signala malih brzina protoka sa očiglednim odsustvom dijastolnog protoka, sa periferije rombencefalne šupljine. U toj fazi lateralne komore su male evaginacije, postavljene bočno i rostralno u odnosu na komoru diencefalona, koji je povezan sa mezencefalomom. Suženje u nivou zadnjeg mozga (*isthmus rhombencephali*) predstavlja vezu sa proširenjem od kojeg će nastati IV komora. U ovom trenutku razvoja, proširenje u nivou rombencefalona je najveća moždana šupljina vidljiva u glavi embriona. Od 8. gestacijske nedelje, moguće je detektovati signale protoka krvi iz unutrašnjih karotidnih arterija i vertebralne arterije. U ovoj fazi, proširenje u nivou zadnjeg mozga se smanjuje i pomera prema potiljačnom delu. Izrastajući u tkivo mozga, delovi ACI se usmeravaju dorzalno, prolazeći pored diencefalona, odvajajući svoje grane. ACI i njene grane - prednja moždana arterija (*arteria cerebri anterior* – ACA), srednja moždana arterija (*arteria cerebri media* – ACM) zajedno sa zadnjom komunikantnom arterijom - formiraju mrežu krvnih sudova u obliku pentagona, koja se zove Vilisov arterijski krug. Krvni sudovi koji potiču iz Vilisovog arterijskog kruga obezbeđuju dotok krvi celom mozgu. Preostali krvni sudovi koji formiraju krug su vertebralne arterije koje se u visini pontocerebralnog žleba spajaju u bazilarnu arteriju i zadnja moždana arterija (*arteria cerebri posterior* – ACP). Arterije koje potiču iz vertebralnih arterija (zadnji moždani sliv) važne su za ishranu malog mozga i moždanog stabla. Prednji moždani sliv služi za snabdevanje velikog mozga krvlju i čine ga leva i desna ACI sa svojim ograncima: ACM i ACA (Kupesic i sar., 1997; Kurjak i sar., 1994; Kurjak i sar., 2005; Kurjak i sar., 1992).

Unutar simetričnih moždanih hemisfera moguće je detektovati intracerebelarne arterije. Signali protoka krvi iz intracerebelarnih arterija se mogu dobiti tokom devete gestacijske nedelje. Nakon devete gestacijske nedelje mogu se detektovati cerebelarne gornje, donje i zadnje arterije i odvojiti od drugih cerebralnih arterija. Ove arterije se odlikuju niskom do umerenom impedancijom protoka krvi. Zahvaljujući mehanizmu autoregulacije koji poseduje moždana cirkulacija obezbeđuje se konstantan volumen protoka krvi. Sa porastom gestacijske starosti, progresivno povećanje brzine protoka krvi je zabeleženo kod svih cerebralnih arterija. Između 9. i 10. gestacijske nedelje, elementi dijastolnog protoka počinju da se pojavljuju, ali nedosledno. Od 11. gestacijske nedelje, elementi protoka krvi na kraju dijastole počinju da budu dosledno prisutni. Horioidna zadnja lateralna arterija potiče od ACP, dok horioidna lateralna arterija potiče od ACM i ACI. Signali protoka krvi iz horioidnog pleksusa su dobijeni tokom 9. i 10. gestacijske nedelje kao suptilni koloni i pulsirajući Doppler signali na unutrašnjem rubu lateralne komore horioidnog pleksusa. Ovaj razvojni period predstavlja vreme aktivne neurogeneze vaskularnog pleksusa. Vaskularizacija horioidnog pleksusa tokom 9. i 10. gestacijske nedelje ima dve karakteristike: prisustvo istaknutih signala protoka venske krvi i odsustvo dijastolnog protoka. Paralelno, u ovom ranom dobu, postepeno se razvija kranijalni venski sistem, važan za drenažu mozga. Venska cirkulacija odvodi krv u duralne sinuse, koji se susreću u ušću sinusa na potiljačnom polu lobanje, odakle se protok krvi odvodi u jugularne vene (Kupesic i sar., 1997; Kurjak i sar., 1994; Kurjak i sar., 2005).

Između 8. i 12. gestacijske nedelje cirkulatorni sistem fetusa dostiže svoju finalnu formu. Krv koja dolazi do fetusa preko posteljice putem pupčane vene ulazi u donju venu kavu preko venskog odvoda. Nakon što krv uđe u desnu pretkomoru ima tendenciju skretanja u levu pretkomoru kroz ovalni otvor. Krv ulazi u ascendentnu aortu iz leve komore i prenosi se do mozga. Krv koja se kroz gornju venu kavu (VCS) vraća iz mozga ide u desnu komoru preko desne pretkomore i nastavlja u descendentnu aortu preko plućne arterije i arterijskog odvoda, odakle preko pupčane arterije ide ka posteljici. Na taj način proporcionalno više oksigenisane krvi odlazi u glavu i mozak nego u druge delove tela (Jeličić, 2009).

ACM je od posebnog značaja za kliničare i kliničke istraživače, te je stoga kao najvažniji reprezentativni krvni sud mozga meta većine Doppler merenja i studija. ACM je najveća grana ACI, koja snabdeva 80% moždanih hemisfera. Ona ima proksimalni i distalni segment. Proksimalni segment ACM ide između čeonog i slepoočnog režnja, kroz početni deo Silvijeve jame, i daje perforantne grane koje ishranjuju najveći deo bazalnih ganglija i unutrašnje čaure, dok distalni segment ACM ide preko insule i daje kortikalne grane koje ishranjuju skoro čitavu lateralnu stranu hemisfere (Virgintino i sar., 2003).

Trodimenzionalni „power“ Doppler snimak pokazuje ranu vaskularnu anatomiju u osnovi lobanje embriona sa granama koje se lateralno razvijaju do mezencefalona i cefaličke fleksure (Osborn, 1999).

ACM, ACA i njihove grane mogu se detektovati 3D „power“ Doppler-om tokom kasnog prvog ili ranog drugog trimestra trudnoće. U drugom trimestru trudnoće ACM je lako vidljiva, a njena maksimalna sistolna brzina povećava se od 22. do 38. gestacijske nedelje. U studiji u kojoj je korišćen transvaginalni ultrazvuk, vizualizacija pulsacija krvnih sudova baze lobanje povećala se sa 50% u osmoj gestacijskoj nedelji na 83% u desetoj gestacijskoj nedelji (Kurjak i sar., 1992). Od jedanaeste nedelje nadalje, vizualizacija je uvek moguća. Vrlo je teško razlikovati protok krvi u različitim moždanim arterijama, jer su na udaljenosti od nekoliko milimetara ili čak i manje. Talasni signal u ovom gestacijskom dobu karakteriše odsustvo end-dijastole. Tokom trećeg trimestra, kontinuirani protok je prisutan tokom čitavog srčanog ciklusa u ACI, potvrđujući postojanje niske periferne vaskularne rezistencije u

fetalnom mozgu. (Wladimiroff i sar., 1987). Protok krvi kroz ACM fetusa je visoko pulsatilan, a kako napreduje gestacija, end-dijastola postaje sve prisutnija. End-dijastola je bila prisutna kod 75% fetusa od 18. do 25. nedelje i kod svih fetusa nakon 34. nedelje trudnoće. Utvrđeno je da je Pi u ACM veći od onog za ACI ili za proksimalnu ACA (Arbeille i sar., 1989). Hata i saradnici su utvrdili da je Pi za ACP niži od onog u ACM i ACA (Hata i sar., 1991). Značajan pad Pi je primećen u ACM, naročito nakon 36. nedelje (Satoh i sar., 1988; Veille i sar., 1994). Ovi rezultati ukazuju na to da napredovanjem gestacije dolazi do redistribucije fetalne cerebralne cirkulacije, sa smanjenom impedancijom koja protiče do mozga fetusa, verovatno radi kompenzacije progresivnog smanjenja PO₂ u krvi fetusa.

Proučavanjem ACM u drugom trimestru trudnoće, uočeno je povećanje Pi do kraja drugog trimestra, nakon čega sledi pad u trećem trimestru (Arduini i Rizzo, 1990). Mari i Dater niže vrednosti Pi u ACM na početku i na kraju trudnoće pripisuju povećanim metaboličkim zahtevima i shodno tome nižoj impedanci cerebralnog protoka krvi (Mari i Deter, 1992).

1.6.2 Varijable koje utiču na cerebralnu cirkulaciju fetusa

Otkucaji srca fetusa

Ustanovljena je korelacija između Pi u ACM i srčane frekvencije fetusa kod usporavanja srčane frekvencije i tahikardije. Unutar normalnog opsega srčanog ritma fetusa, Doppler indeksi se nisu značajno promenili (Mari i sar., 1991; Rasanen, 1990).

Pokreti prilikom disanja fetusa

Visoka amplituda pokreta prilikom disanja fetusa direktno utiče na promenu protoka krvi fetusa u ACM (Wladimiroff i Van Bel, 1987). Slične promene uočene su i na nivou umbilikalne arterije gde je zabeležena promena Pi od -25% do +30% (Marsal i sar., 1984). Zato je preporučeno da se ispitivanje fetalne cerebralne cirkulacije radi za vreme fetalne apnee.

Promene u ponašanju fetusa

Nijhuis i saradnici opisali su ponašanja fetusa starosti od 36 nedelje gestacije pa nadalje na osnovu promena u ritmu orkucaja srca fetusa, pokreta tela i pokreta očiju. Definisana su četiri stanja (Nijhuis i sar., 1982). Merenje brzine protoka krvi u fetalnoj ACI u normalnoj trudnoći od 37 do 38 gestacijske nedelje pokazalo je značajne promene Pi u stanju aktivnog sna u poređenju sa tihim snom (Van Eyck, 1987).

Koncentracija glukoze u krvnoj plazmi majke

Utvrđena je značajna korelacija nivoa glukoze u krvnoj plazmi trudnice i povećanja Pi u ACI i ACM (Degani i sar., 1991, Pardo i sar., 1999). Kod prevremeno rođenih beba uočena je veza između hipoglikemije i povećanja cerebralnog protoka krvi (Pryds i sar., 1988). Ovo može biti kompenzatorni mehanizam koji održava snabdevanje mozga glukozom.

Kompresija glave fetusa

Kompresija glave fetusa usled abdominalnog pritiska majke dovodi do povećanje Pi u ACM (Fendel i sar., 1990). Brzina protoka end- dijastole je smanjena, a u nekim slučajevima se uočava i reverzni dijastolni protok. Mnoštvo unutrašnjih i spoljašnjih faktora koji utiču na fetalnu cerebralnu cirkulaciju, utiče na postavljanje tačnih kriterijumima prilikom dizajniranja studija.

1.7 Prenatalni slušni skrining (PSS)

Primena kolor dopler ultrasonografije omogućava da se na neinvazivan način posmatraju, prate i mere fiziološki i patološki procesi u fetalnoj cirkulaciji kod trudnica sa određenim riziko faktorima u trudnoći. Lociranjem krvnih sudova i spektralnom analizom brzine protoka krvi moguće je ispitati fetalnu cirkulaciju (Jurišić i sar., 2010)

Prenatalni slušni skrining (PSS) (Sovilj i Ljubić, 1992) se zasniva na ultrazvučnom merenju brzine protoka krvi kroz srednju moždanu arteriju fetusa (ACM) nakon primene definisanog zvučnog stimulusa. PSS ispituje moždane cirkulatorne promene koje se registruju u prvoj trećini ACM od mesta grananja. Doppler-ska analiza protoka krvi vrši se na ultrazvučnom aparatu sa mogućnostima Dopplera i Color Dopplera. Najčešće se koriste tri doplerska indeksa a to su: pulsatilni indeks (Pi), indeks otpora (Ri) i sistolno/dijastolni odnos (S/D). Pi i Ri su Doppler indeksi perifernog otpora. Oni su u praksi potisnuli upotrebu drugih indeksa koji su zahtevali duže vreme pretrage. Vrednost Doppler indeksa indirektno odražava volumen protoka krvi u uslovima stabilnog arterijskog pritiska (Miković, 1995). Sistolno /dijastolni odnos predstavlja odnos najvećeg frekvencijskog pomaka u sistoli i najmanjeg frekvencijskog pomaka u dijastoli. Izmerene vrednosti Pi indeksa pre (PiB) i posle (PiR) zvučne stimulacije govore o veličini promene protoka krvi u ACM i pokazuju dva smera reaktivnosti fetusa 1) negativan smer koji karakteriše smanjenje vrednosti PiR u odnosu na PiB tj. povećanje protoka krvi i 2) pozitivan smer koji karakteriše povećanje PiR u odnosu na PiB tj. smanjenje protoka krvi (Jeličić, 2007). Primena ovog testa pokazala je da gotovo 75% fetusa reaguje povećanjem protoka nakon zvučnog stimulusa u PSS testu, dok oko 25% reaguje smanjenjem brzine protoka u PSS testu. Primena PSS na velikom broju fetusa takođe je pokazala da promene brzine protoka krvi u MCA nakon zvučnog stimulusa veća od $\pm 14\%$ u odnosu na bazalnu brzinu protoka, koreliraju sa visokorizičnim trudnoćama kao i sa usporenijim tokom psihofiziološkog razvoja dece tokom ranog postnatalnog perioda, dok je izostanak promene brzine protoka nakon zvučne stimulacije indikator ozbiljnog zaostajanja u sazrevanju auditivnog sistema fetusa (Dobrijević i sar., 2009; Plesinac i sar., 2013). Budući da je auditivni sistem deo nervnog sistema, reakcija fetusa u PSS testu svedoči ne samo o stepenu sazrevanja auditivnog sistema, već je indikator opšteg razvoja CNS- a kod fetusa.

Međutim, brojne studije u kojima je primenjivana metoda PSSa bile su heterogene u pogledu uzorka, odnosno, razlikovale su se u pogledu riziko faktora prisutnih kod ispitanica (gestacijska hipertenzija, dijabetesa i sl.), a dobijeni rezultati se mogu objasniti već poznatim karakteristikama fetalne cerebralne cirkulacije kod visokorizičnih trudnoća. Kod takvih trudnoća dolazi do redistribucije fetalne cirkulacije. Krv je više usmerena ka vitalnim organima, kao što je mozak. Favorizovanjem centralnog nervnog sistema u odnosu na ostale organe fetusa omogućava se da mozak i u ovim otežanim uslovima prima adekvatne količine kiseonika i nutritivnih materija. Patofiziološki proces koji omogućava nesmetanu perfuziju centralnog nervnog sistema u uslovima hipoksije dobio je naziv brain sparing effect (Jurišić i sar., 2010).

Brojni autori su naglasili da dokazi o povezanosti prenatalnog stresa majki i promena u fetalnoj cerebralnoj cirkulaciji tokom trudnoće ostaju neuverljivi delimično i zbog metodoloških ograničenja dostupnih studija.

Takođe postoji svega nekoliko studija koje su istražile efekat hipertenzije majke na fetalnu reakciju na zvučni stimulus. Kisilevski i sar. (2011) nisu utvrdili drugačiji ritam otkucaja srca fetusa kao odgovor na glas majke koje su u trudnoći imale preeklampsiju u poređenju sa fetusima iz kontrolne grupe. Li i sar. (2007) ispitivali su procesiranje glasa kod fetusa iz hipertenzivnih i urednih trudnoća. Fetus majki sa hipertenzijom nisu davali merljiv odgovor sve do početka majčinog glasa, pa su autori zaključili da su ovi fetusci možda percipirali složeni zvučni stimulus (majčin glas) kao manje intenzivan u poređenju sa fetusima iz urednih trudnoća. Međutim, fetusci iz hipertenzivnih trudnoća su možda kasnije odreagovali na zvučni stimulus zbog sporije nervne obrade, a ne zbog poremećaja perifernog slušnog sistema.

Koliko nam je poznato, do sada nije bilo istraživanja o mogućim kombinovanim efektima gestacijske hipertenzije i prenatalne anksioznosti na promenu protoka krvi kroz ACM kao reakciju na definisane slušne stimulse.

1.8 Psihomotorni razvoj

Psihomotorni razvoj podrazumeva govorno-jezičke, kognitivne, motorne, emocionalne i socijalne promene koje se dešavaju kroz fetalni, neonatalni period, period odojčeta, tokom detinjstva i adolescencije (Cioni i Sgandurra, 2013).

1.8.1 Govorno-jezički razvoj

Osnova verbalne komunikacije stvara se u prenatalnom periodu a intenzivira se od 28 gestacione nedelje kada se sa sigurnošću zna da fetus ima sposobnost da uči, pamti i da percipira i obrađuje zvuke iz spoljašnje sredine (Sovilj i Ljubić, 1992; Jeličić i sar., 2005).

Sticanje sposobnosti govorne komunikacije počinje prvim krikom novorođenčeta i traje čitavog života (Sovilj, 2002).

Jezik je složeni sistem simbola koji zadovoljava potrebe komunikacije jedne društvene zajednice. Može biti govorni, pisani ili znakovni. Govor je u najširem smislu sposobnost čoveka da se služi jezikom. Govor je sredstvo komunikacije kojim izražavamo svoje misli, želje, osećanja, stavove, ideje, apstraktne pojmove. Govor je sredstvo prenošenja sadržaja, koji je jezikom organizovan, od govornika ka sagovorniku, i jedino se kroz jedinstvo govora i jezika može ostvariti komunikacija među ljudima (Kostić, 1980).

Istovremeno sa razvojem govora dete ovladava i značenjem (semantikom), gramatičkom konstrukcijom (sintaksom) i načinom izražavanja u komunikativne svrhe (pragmatikom). Govorno-jezički razvoj uključuje dve sposobnosti: sposobnost razumevanja govora drugih ljudi i sposobnost spontane produkcije govora (Golubović, 2016).

Za pravilan govorno-jezički razvoj neophodni su uredni biološko-genetski kapaciteti i stimulatívna sredina. Govorno-jezički razvoj je kontinuiran i dugotrajan proces u kojem razvojne faze dečijeg govora nisu odvojene već se međusobno prožimaju. Jezički razvoj ne počinje sa pojavom prve reči. Sposobnost deteta da komunicira javlja se mnogo pre nego što dete ovlada verbalnim sposobnostima. Za uredan govorno jezički razvoj neophodna je uredna auditívna percepcija, uredna vizuelna percepcija, adekvatno razvijena logomotorika, uredna

inteligencija, razvijena sposobnost usmeravanja i zadržavanja pažnje kao i stimulativna sredina. Razvitak sposobnosti verbalne komunikacije sastoji se iz pet faza: prejezičko izražavanje, fonološki razvoj, morfološki razvoj, sintaksni razvoj i semantički razvoj (Golubović, 1997).

1.8.1.1 Prelingvalna faza

Pre razvoja verbalne komunikacije razvija se prelingvalna faza kada se dete izražava kroz plač, kroz glasove udobnosti, glasove neudobnosti i vokalnog igrom. "Prelingvalna faza u razvoju govora počinje od rođenja i traje do pojave prve "socijalizovane reči" (Sovilj, 2002).

Prvi krik označava početak razvoja verbalne komunikacije. Prvi krik sadrži sve akustičke elemente govora: formantne oblike, šumne oblike i kombinovane šumno-formantne akustičke oblike. Prvi krik se kreće u frekventnom opsegu od 20-5500Hz što je karakteristika govornog frekventnog područja a variranje intenziteta je 30-40 dB što se poklapa sa rasponom intenziteta izgovornih glasova. Trajanje prvog krika se poklapa sa trajanjem složene rečenice i kreće se od 1.25-1.84 sekunde. U prvom krik su sadržane opšte govorne univerzalije i dete može da razvije bilo koji jezik na svetu u zavisnosti od govora sredine kojoj je izloženo (Sovilj, 2002).

Kvalitet plača deteta se menja u zavisnosti da li je beba gladna, mokra, traži pažnju ili je nešto boli i majka vrlo rano razlikuje vrste plača. To je prvi dijalog majka -dete, suprotnost plaču je gukanje koje je vezano za stanje homeostaze kada se dete igra svojim govornim organima, tj. ozvučava pokrete sisanja i gutanja. Prvi nukleusi vokala koji se razvijaju krajem prvog meseca su A,E, U (Sovilj, 2002).

Analiza kvaliteta plača na rođenju može biti prediktor prelingvalnog i lingvalnog razvoja. Plač na rođenju koji je nižeg intenziteta, visokih frekvencija i kratkog intervala može da ukaže na poteškoće u razvoju verbalne komunikacije (Sovilj, 2002).

U periodu gukanja dete proizvodi i raspevava nukleuse glasova i podjednako reaguje na glasove svih jezika, u ovom periodu počinje samostalno da drži glavu. U ovom periodu brbljanja povezuje i udvaja glasove oko 6.og meseca i reaguje samo na samoglasnike maternjeg jezika. U tom periodu počinje da sedi. Od 8 meseca udvaja iste i različite slogove i reaguje na suglasnike maternjeg jezika, a u to vreme dete se uspravlja i stoji. Za razliku od gukanja koje ima fiziološku osnovu, brbljanje je već socijalni čin i njegove karakteristike vezuju se za razvoj značenja reči. Oko 12-og meseca pojavljuje se prva socijalizovana reč i u ovom periodu dete prohodava. Senzomotorni i govorno jezički razvoj teku sinhronizovano. (Sovilj, 2002).

Da bi dete adekvatno razvijalo govor i jezik, potrebna je interakcija bioloških činilaca (subjezičke funkcije predstavljaju biološku predispoziciju) i sredinskih činilaca (adekvatna stimulacija). Biološku bazu za adekvatan razvoj govora i jezika čine neurofiziološke i psihološke subjezičke funkcije koje obuhvataju sledeće:

- razvoj motoričkih sposobnosti (uključujući opštu motoriku tela i motoriku govornih organa – razvoj orofacijalne muskulature)
- razvoj auditivne i vizuelne percepcije
- razvoj pažnje
- razvoj inteligencije
- razvoj reagovanja motorički (pokretima tela, konstruktivna praksija) i reagovanja osnovnim glasom i govorom (vokalizacija i verbalizacija) (Vladislavljević, 1997).

1.8.1.2 Lingvalna faza – usvajanje reči

Lingvalna faza počinje pojavom prve svesne ili prave reči. Vremenom progovaranja smatra se vreme kada je dete upotrebilo prvu reč svesno. Prva reč javlja se između jedanaestog i trinaestog meseca. Prema Golubović (2016), lingvalna faza u razvoju govora i jezika se sastoji od fonološkog, gramatičkog, semantičkog i pragmatikog razvoja ali i od razumevanja govora i govorne produkcije. Razumevanje prethodi progovaranju. Prve reči koje dete produkuje mogu biti nerazumljive za okolinu usled zamene glasova koje još uvek ne može da artikuliše glasovima koje može da artikuliše i koji su slične akustičke strukture. Posebno su teške za izgovor reči sa klusterskim skupinama. To je razlog zbog kojeg su prve reči koje dete produkuje skraćene ili teže razumljive za okolinu i to je upravo karakteristika ranog govorno jezičkog razvoja. Dinamika ovladavanja pravilnim izgovorom i brzina bogaćenja rečnika u mnogome će zavisiti od sredine u kojoj se dete razvija (Golubović, 1997; Marković, 2007).

Prve reči koje dete upotrebljava jesu imenice (60%) zatim glagoli (20%). Pridevi i predlozi i prilozici se javljaju na uzrastu od oko 2. godine a kasnije se usvajaju zamenice i reči koje određuju prostorno - vremenske odnose, upitne reči, veznici, pomoćni glagoli, vremena, odrični oblici i drugo (Golubović, 1997; Marković, 2007). Prve reči koje deca produkuju imaju šire značenje i to je pojava koja se zove generalizacije reči, kada dete jednu reč koristi za više stvari, lica ili životinja. Kasnije reči dobijaju uža preciznija značenja i to ide sa razvojem razumevanja. Kada dete uspostavi bazu od prvih deset stabilnih (konstantno upotrebljivanih) reči to postaje osnova za nadogradnju rečnika. Prve reči koje dete koristi označavaju ljude, hranu, životinje, delove tela, predmete itd. U 18-om mesecu počinje naglo bogaćenje rečnika i povezivanje reči u prostu rečenicu. Na kraju druge godine dete treba da ima oko 300 reči u svom leksičkom fondu, i izgovara oko 25% konsonanata maternjeg jezika (Golubović, 1997; 2016).

Rodríguez i saradnici (2009) su se bavili pitanjima - kako deca izoluju reči i gramatička pravila iz uzoraka kontinuiranog govora, i kako mapiraju nove reči na postojeća značenja stečena, bilo neverbalnim iskustvom, ili pak ranijim učenjem jezika. Oni razmatraju tri "Interfejsa" koja smatraju posebno važnim za usvajanje jezika. Prvi je veza između slušnih i premotornih procesa koji omogućavaju deci da pokušaju da izgovore reči i foneme sa kojima su se možda prvi put susreli. Ključno za ovaj "interfejs" je povezivanje regiona u zadnjem levom temporalnom režnju koji su uključeni u percepciju govora sa frontalnim oblastima koji podržavaju motorno programiranje govora. Druga vitalna veza je "integracijski interfejs značenja" koji procenjuje značenje novih reči na osnovu verbalnih i neverbalnih zaključaka. Smatra se da je ova funkcija posredovana takozvanim "ventralnim jezičkim tokom", koji povezuje srednji, donji i prednji deo levog temporalnog režnja koji se odnosi na davanje značenja sa područjem prednjeg donjeg dela motornog korteksa koji je uključen u planiranje i izbor odgovora. Treći i konačni "interfejs" je onaj između epizodnog pamćenja za pojedinačne događaje ili iskustva i leksičke memorije koja objedinjuje ta iskustva u nove leksičke predstave vezane za značenja. Čini se da su važne neuronske strukture za govor i razumevanje hipokampus i ona kortikalna područja unutar srednjeg temporalnog režnja sa kojima je on usko povezan (parahipokampalni, entorinalni i peririnalni korteks). Tehnike kao što su elektroencefalografija (EEG) i magnetoencefalografija (MEG) koje omogućavaju analizu neuronskih događaja sa preciznošću od milisekunde igraće važnu ulogu u budućim istraživanjima.

Funkcija pamćenja je vrlo značajna za razvoj govorno-jezičkih sposobnosti. Da bi ovladala govorom deca moraju imati sposobnost arhiviranja, prepoznavanja i pozivanja

signala u odgovarajući kontekst. Za razumevanje govora neophodna je memorija za prepoznavanje (rekognitivna memorija), za produkciju govora neophodno je korišćenje informacija arhiviranih u memoriji, a za produkciju novih iskaza neophodna je radna memorija (Golubović 1997).

Pitanje je kako se proces učenja reči kod dece povezuje sa opštim modelima memorije. Iako se učenje reči ponekad može smatrati specijalizovanom kognitivnom komponentom (Pinker i Jackendoff, 2005), postoje jasne paralele između memorije za reči i drugih oblika pamćenja. Pejdz i Noris (2009) su sagledavali dostupne podatke o jednoj od najjačih veza: između sticanja vokabulara i radne memorije. Gathercole i Bedli (1989) su pokazali da je sposobnost deteta da ponavlja ne-reči koje variraju u složenosti u jakoj korelaciji sa njihovim opsegom rečnika, što sugerise uzročnu ulogu radne memorije u usvajanju reči. Page i Norris tvrde da je ključni dokaz koji povezuje radnu memoriju i učenje reči efekat Hebbvog pravila ponavljanja (Pejdz i Noris 2009).

Dejvis i Gaskel (2009) opisuju model komplementarnog sistema učenja. Ovaj model je primenjen na mnoge aspekte memorije i pretpostavlja da pored neokortikalne rute postoji i hipokampalni put specijalizovan za brzo učenje novih mapa. Model komplementarnog sistema učenja predviđa da bi oštećenje hipokampusu dovelo do problema u učenju reči, dok bi oštećenje neokortikalnih područja dovelo do problema u procesiranju poznatih reči (McClelland i sar., 1995) Podaci iz neuroradioloških studija nisu tako sveobuhvatni, ali za sada postoji nekoliko studija koje impliciraju ulogu hipokampusu u učenju novih reči. Da bi se razjasnila predviđanja njihovih prikaza na neokortikalnoj strani, Dejvis i Gaskel (2009) sprovedli su meta-analizu pozitronske emisije tomografije (PET) i funkcionalne magnetne rezonance (fMRI) i upoređivali su odgovore na reči i pseudoreči. Ova studija je pronašla neposredne efekte učenja u hipokampusu, pri čemu neokortikalna područja koja su važna za leksičku obradu nisu bila uključena.

1.8.1.3 Razvoj rečenice

Sa dve godine dete koristi oko 200 - 300 reči a razume nekoliko stotina reči. Par meseci nakon što su počeli da koriste prve reči deca počinju da ih kombinuju u rečenice. Mlađa deca mogu pojedinačnim rečima iskazivati mnogo više nego što je samo značenje date reči. npr. reč „tata” može da označava radost što je tata tu, može biti pitanje (gde je tata?) a može da označi i deo tatine garderobe. Kada se jedna reč koristi u funkciji rečenice to je holofraza. Dete iskazima od dve reči nastavlja da koristi jezik na sličan način kao što je koristilo pojedinačne reči, da traži, da pita ili da privuče pažnju (Golubović, 1997). U početnoj fazi učenja govora ima puno eholalija, ona je značajna za usvajanje vokabulara ali kod dece koja se uredno razvijaju ona iščezava na uzrastu od oko dve i po godine ((Vladisavljević, 1987).

Period između druge i pete godine je period najbržeg govorno-jezičkog razvoja. Rečnik se u tom periodu intenzivno povećava na nekoliko hiljada reči, a rečenica se produžava za jednu reč godišnje. Sa dve godine dete pita, odgovara, traži, ima rečenicu koja se sastoji od dve ili tri reči, mada u govoru i dalje 50% pojedinačnih reči imaju ulogu rečenice. Sa tri godine počinje da koristi složenije rečenice sa upotrebom zamenica, predloga i veznika i dete je na tom uzrastu kompetentan sagovornik na maternjem jeziku iako i dalje nedovoljno fluentno i sa ograničenim rečnikom. Govor je na uzrastu od 4.-5. godine fluentan i gramatički u potpunosti pravilan. Sa pet godina završava se govorno jezički razvoj a rečnik se razvija i bogati tokom čitavog života (Marković, 2007; Golubović, 1997).

Kašnjenje u govorno-jezičkom razvoju može da predstavlja individualnu karakteristiku u razvoju ali i govorno-jezički poremećaj. Ukoliko kašnjenje nije znatno i ukoliko je zadržan pravilan razvojni red i ukoliko ne postoje dodatna opterećenja dete ne pripada grupi dece koja su rizična za razvoj govora i jezika. Svako kašnjenje koje je izraženije kao i poremećen razvojni redosled praćen dodatnim udruženim poremećajima ukazuje na govorno jezičku patologiju. S obzirom da se po vremenu nastanka poremećaja jezički poremećaji klasifikuju na razvojne (do prve godine) i stečene (od treće do dvanaeste godine) jezički poremećaji koji se javljaju kod dece u periodu između prve i treće godine imaju karakteristike i razvojnih i stečenih poremećaja (Golubović, 1998).

1.8.2 Kognitivni razvoj

Kognitivni razvoj je razvoj sposobnosti snalaženja i učenja kroz životne situacije. Razvoj kognicije počinje praćenjem i reagovanjem na dešavanja iz okoline da bi se kasnije nastavio istraživanjem okoline i učenjem putem pokušaja i pogrešaka, shvatanjem uzročnosposledičnih veza i razvojem opštih znanja (Brkovic, 2011). Razvoj kognicije podrazumeva razvoj pamćenja, mišljenja, mašte, sposobnosti percepcije, zaključivanja i govora (Subota, 2003).

Najpoznatiju teoriju kognitivnog razvoja predložio je psiholog Žan Pijaže (1988). Pijažeova teorija proizašla je iz decenijskog opsežnog posmatranja dece, uključujući i njegovu decu, u njihovom prirodnom okruženju, nasuprot laboratorijskim eksperimentima bihejviorista. Iako je Pijaže bio zainteresovan za to kako deca reaguju na svoju okolinu, predložio im je aktivniju ulogu od one koju sugerišu teorija učenja. On je zamislio detetovo znanje sastavljeno od šema, osnovnih jedinica znanja koje se koriste za organiziranje prošlih iskustava i služe kao osnova za razumevanje novih. Šeme se neprestano modifikuju kroz dva komplementarna procesa koja je Pijaže nazvao asimilacijom i akomodacijom. Asimilacija se odnosi na proces unošenja novih informacija i njihovu ugradnju u postojeću šemu. Drugim rečima, ljudi usvajaju nova iskustva tako što ih povezuju sa stvarima koje već znaju. S druge strane, akomodacija je ono što se dešava kada se sama šema promeni kako bi se prilagodila novim znanjima. Prema Pijažeu, kognitivni razvoj podrazumeva stalan pokušaj da se postigne ravnoteža između asimilacije i akomodacije koju je on nazvao uravnotežavanjem. U središtu Pijažeove teorije je princip da se kognitivni razvoj odvija u nizu od četiri različite, univerzalne faze, od kojih svaka karakteriše sve sofisticiraniji i apstraktniji nivo mišljenja. Ove faze se uvek dešavaju istim redosledom, i svaka se gradi na onome što je naučeno u prethodnoj fazi. One su sledeće:

1. *Senzomotorna faza* (od rođenja do 2. godine): U ovom periodu, koji ima šest podfaza, inteligencija se demonstrira kroz motoričku aktivnost bez upotrebe simbola. Znanje o svetu je ograničeno, ali se razvija, jer se zasniva na fizičkim interakcijama i iskustvima. Deca usvajaju stalnost objekta na uzrastu od oko sedam meseci (pamćenje). Fizički razvoj (mobilnost) omogućava detetu da počne da razvija nove intelektualne sposobnosti. Neke simboličke (jezičke) sposobnosti razvijaju se na kraju ove faze.

2. *Preoperacionalna faza* (rano djetinjstvo od 2. do 7. godine): U ovom periodu, koji ima dve pod-faze, inteligencija se demonstrira kroz upotrebu simbola, upotreba jezika sazreva, a pamćenje i mašta se razvijaju, ali razmišljanje je ne-logičko, ne-reverzibilno. Egocentrično razmišljanje prevladava.

3. *Konkretna operacionalna faza* (rana adolescencija od 7. do 12. godine): U ovoj fazi inteligencija se demonstrira kroz logičnu i sistematsku manipulaciju simbolima vezanim za

konkretne objekte. Razvija se operativno razmišljanje (mentalne akcije koje su reverzibilne). Egocentrična misao se smanjuje.

4. *Formalno-logična faza* (od 12. godine, adolescencija i odraslo doba): U ovoj fazi, inteligencija se demonstrira kroz logičnu upotrebu simbola vezanih za apstraktne koncepte.

Mentalni razvoj deteta predstavlja najbolju adaptaciju na stvarnost koja ga okružuje (Piaget i Inhelder, 1988; Piaget, 1977).

Drugu teoriju socijalno- kognitivnog razvoja dao je Lav Vigotski (1977). Ova teorija ističe značajan uticaj interakcije pojedinca i socijalne sredine u razvoju govorno-jezičkih i kognitivnih sposobnosti. Vigotski naglašava da su tokom prve dve godine života misaoni procesi i govor odvojeni a da krajem druge godine života dolazi do značajnog uticaja govora na mišljenje.

1.8.3 Senzomotorni razvoj

Senzomotorni razvoj podrazumeva sve vrste kretanja u fizičkom prostoru gde dete putem pokušaja i pogrešaka stiče motorna iskustva. U inicijalnoj fazi ovog razvoja dete se oslanja na reflekse da bi kasnije došlo do prilagođavanja u odnosu na sopstvene potrebe i stvaranja novih senzomotornih šema i obrazaca. Ovaj razvoj omogućava detetu da razume svet u kome živi i da deluje na njega u skladu sa svojim potrebama (Bavosa, 1999).

Ljudski razvoj se često deli na motorni, kognitivni, afektivni i fizički. Motorni domen se odnosi na ljudski pokret, kognitivni se odnosi na intelektualne promene, afektivni domen se odnosi na socioemocionalne promene, fizički domen se odnosi na stvarne telesne promene, kao što su visina ili težina. Svi domeni ljudskog razvoja su u stalnoj interakciji. Senzomotorni razvoj snažno utiče i pod jakim je uticajem kognitivnog i afektivnog razvoja (Bojanin, 1985).

Senzomotorni razvoj predstavlja prvi od četiri nivoa kognitivnog razvoja i obuhvata šest podnivoa : do 1. meseca - uvežbavanje refleksa, od 1. do 4. meseca - razvoj šema, od 4. do 8. meseca - pokrete otkrivanja, od 8. do 12. meseca – namerno ponašanje, od 12. do 24. meseca - novost i istraživanje i od 18. do 24. meseca – mentalno predočavanje (Piaget i Inhelder, 1988)

1.8.3.1 Razvoj fine i grube motorike

Termini gruba i fina motorika se obično koriste za kategorizaciju tipova pokreta, međutim, oni takođe mogu opisati opšti senzomotorni razvoj. Grubi pokreti se prvenstveno kontrolišu velikim mišićima ili mišićnim grupama. Gruba motorika je baza za razvoj fine motorike. Gruba motorika podrazumeva pokrete kao što su hodanje, trčanje, preskakanje, penjanje itd. Fini motorni pokreti se prvenstveno kontrolišu malim mišićima ili mišićnim grupama. To je skup veština koje se razvijaju nakon razvoja grube motorike. Prva vežba fine motorike je puzanje, jer se tada koriste prstići obe šake. Mnogi pokreti koji se izvode rukama i prstima, smatraju se finom motorikom. Fina motorika predstavlja sposobnost izvođenja sitnih, preciznih pokreta ruke uz zadržavanje dobre koordinacije između oka i prstiju. Dobro izdiferencirana fina motorika neophodna je za pisanje, crtanje, sečenje makazama, vezivanje pertli, kopčanje dugmadi, korišćenje pribora za jelo, ili sviranje nekog muzičkog instrumenta. Grafomotorne sposobnosti deteta direktno zavise od razvijenosti fine motorike. U drugoj godini dete može da drži olovku i da žvrlja po papiru, da bi sa tri godine moglo da nacrtati

krug sa četiri kvadrat a sa pet godina trougao. Govor takođe zahteva razvijenu finu motoriku govornih organa (Marković, 2007).

Iako su pokreti često kategorizirani kao grubo ili fini, vrlo ih je malo koje u potpunosti kontrolišu ili male ili velike grupe mišića. Na primer, pisanje se obično smatra finom motornom radnjom, ali, kao i kod većine finih motornih pokreta, postoji i gruba motorna komponenta: veliki mišići ramena neophodni su za pozicioniranje ruke pre suptilnijih pokreta šake i prstiju koji su pod kontrolom manjih mišićnih grupa. Kombinacija malih i velikih mišića je neophodna i za grube motorne radnje. Na primer bacanje se smatra grubom motornom radnjom koju kontrolišu veliki mišići ruke i ramena ali su za njeno izvođenje i preciznost neophodni fini motorni pokreti šake i prstiju. Fina i gruba motorika razvijaju se paralelno i međusobno su uslovljene (Payne i Isaacs, 2016)

Mnogi modeli ljudskog motornog razvoja stvarani su tokom godina; na primer, Newellov model (1986) je zasnovan na individualnim (strukturnim i funkcijskim), sredinskim i ograničenjima vezanim za sam zadatak a koji utiču na razvoj. Ova ograničenja sa kojima se susrećemo tokom rasta i razvoja mogu ubrzati ili usporiti razvoj. „*Planina motornog razvoja*” koju su osmislili Clark i Metkalf (2002) je metafora nalik modelu koja definiše šest perioda razvojnih promena: refleksivni period, preadaptirani period, period fundamentalnih obrazaca, period specifičan za kontekst, period veštine i period kompenzacije. Ovaj model nam može pomoći da razumemo proces motornog razvoja i faktore koji utiču na njega.

1.8.4 Pravci razvoja

Cefalo-kaudalni i proksimo-distalni se često nazivaju razvojnim pravcima, jer ukazuju na pravac rasta i kretanje sazrevanja.

Cefalo-kaudalni pravac razvoja podrazumeva razvoj od glave prema nogama. Dete prvo podiže glavu, zatim ramena i glavu kada leži na stomaku, potom nauči da sedi pridržavajući se za podlogu a nakon toga nauči samostalno da sedi, potom stoji uz nečiju pomoć, zatim stoji pridržavajući se uz oslonac, onda hoda uz nečiju pomoć i na kraju stoji i hoda samostalno. Kada deca prvo nauče da hodaju, noge su im ukočene i ravne. Kontrola mišića koji obuhvataju zglobove kuka omogućava detetu da zamahuje celom nogom, ali dete još nije dostiglo slične sposobnosti na nivou kolena ili skočnog zgloba. S vremenom će dete dobiti sličnu kontrolu na kolenu, a zatim na skočnom zglobovu, na kraju postižući zrelu tehniku hoda (Santos, 2011).

Proksimo-distalni, drugi razvojni pravac, podrazumeva pravac razvoja koji ide od mesta koja su blizu kičmenog stuba, dakle bliže centru tela, do mesta koja su najudaljenija od centra tela. To znači da dete prvo ovlada pokretima ruke iz ramena, pa iz lakta a tek na kraju iz šake. U početku dete će se igrati krupnim predmetima da bi kako sazrevaju pokreti iz šake i prstiju moglo da se igra sitnim predmetima. Dete će npr u sedmom mesecu hvatati predmete celom šakom a u devetom mesecu kada se palac odvoji od ostalih prstiju tj kada se razvije opozicija palca i kažiprsta javiće se takozvani pincetni hvat kada dete preciznije hvata predmete (Santos, 2011; Bojanin, 1985; Marković, 2007).

Dva druga termina korisna za opisivanje opšteg motornog razvoja su diferencijacija i integracija.

Diferencijacija je progresija od grubog, nezrelog pokreta do preciznog, dobro kontrolisanog, namernog pokreta. Hodanje ilustruje diferencijaciju. Prilikom razvoja

hodanja, zamah nogu je u početku pod kontrolom velikih mišića oko zgloba kukova, dok na kraju svaki segment noge ne postane izdiferenciran. Svaki segment noge razvija jedinstvenu specijalizaciju za hodanje, a samim tim i kruta, nedosledna kretanja koja karakterišu nezrelo hodanje evoluiraju u efikasniji pokret. Dakle, segmenti noge počinju da funkcionišu kao pojedinačne jedinice, radije nego kao jedinstven blok. Dakle, dete na početku ostvaruje kontrolu velikih mišića, a tek kasnije kako sazreva ostvaruje kontrolu malih mišića. Na početku učenja neke motorne radnje javljaju se suvišni pokreti i shodno tome javlja se potreba ka većoj ekonomičnosti mišićnog napora. Pokreti se svode na one neophodne kako se savladava određena veština, a i ekonomiče se energijom (Payne i Isaacs, 2016).

Integracija je slična promena koja se javlja kako motorna sposobnost deteta postepeno napreduje. Kao što je upravo opisano, razvijaju se različiti mišićni sistemi ili im se menja uloga kako motorne veštine napreduju. Kako se mišićni sistemi diferenciraju, oni takođe postaju sposobniji za zajedničko funkcionisanje. Na primer, kada detetu dodamo igračku ono je može držati samo rukom koja je najbliža igrački. Ako detetu odmah ponudimo drugu igračku na istoj strani, ono će staviti prvu igračku u drugu ruku radi čuvanja, ako je sposobno da integriše upotrebu jedne ruke sa drugom. Dete koje nije sposobno za takvu integraciju ili koordinaciju jednostavno će odbaciti prvu igračku u korist druge, oslobađajući ruku kojom drži igračku da bi uzelo novu igračku. Ovaj pokret može predstavljati nedostatak integrativnih sposobnosti ruke za ovaj zadatak. (Payne i Isaacs, 2016).

1.8.5 Socioemocionalni razvoj

Socioemocionalni razvoj uključuje iskustvo deteta, njegovu sposobnost da izražava i upravlja emocijama i sposobnost uspostavljanja pozitivnih odnosa sa drugima. Obuhvata intrapersonalne i interpersonalne odnose (Cohen i sar., 2005, Davies, 2004).

Glavne karakteristike emocionalnog razvoja uključuju sposobnost identifikacije i razumevanja vlastitih osećanja, preciznog tumačenja i razumevanja emocionalnih stanja drugih, upravljanje jakim emocijama i njihovo izražavanje na konstruktivan način, regulisanje vlastitog ponašanja, razvijanje empatije za uspostavljanje i održavanje veza. Autori navode tri faze u emocionalnom razvoju dece: usvajanje emocija, diferenciranje emocija i transformaciju emocija (La Freniere, 2000; Jenkins i Oatley, 2000).

Dete doživljava, izražava i opaža emocije i pre nego što ih u potpunosti razume. Učeći da prepoznaju, upravljaju i prenesu svoje emocije i da sagledaju i pokušaju da razumeju emocije drugih, deca grade veštine koje ih povezuju sa porodicom, vršnjacima, nastavnicima i zajednicom. Ovi rastući kapaciteti pomažu maloj deci da postanu kompetentni učesnici u sve složenijim društvenim interakcijama, da delotvorno učestvuju u odnosima i grupnim aktivnostima, i da iskoriste prednosti socijalne podrške ključne za zdrav ljudski razvoj i funkcioniranje. Zdravi socijalno-emocionalni razvoj za novorođenčad i mlađu decu odvija se u međuljudskom kontekstu, odnosno u pozitivnim odnosima sa poznatim odraslim osobama koji ih neguju. Mala deca su posebno prilagođena socijalnoj i emocionalnoj stimulaciji. Oni preferiraju glasove svojih majki od glasova drugih žena (DeCasper i Fifer, 1980). Zahvaljujući negovanju, odrasli podržavaju najranije regulacije emocija kod novorođenčadi (Bronson, 2000; Thompson i Goodvin, 2005).

Tokom ranog detinjstva, deca se u velikoj meri oslanjaju na roditelje za regulaciju emocija. Ovo oslanjanje je označeno kao ko-regulacija. Regulacija emocija se posmatra kao integralni proces kompetentnosti deteta, pokazujući da li je dete spremno za izazov

interakcije i kontakte sa drugima. Definiše se kao uspešno i naporno unutrašnje prilagođavanje emocionalnog uzbuđenja sa namerom dobre društvene adaptacije i harmoničnog funkcionisanja. Proces strategije prilagođavanja emocija naziva se regulacija emocija i odnosi se na niz akcija kojima doživljavamo emocije, način na koji ih menjamo i način na koji ih pokazujemo drugima (Zarolia i sar., 2015). Roditelji koriste strategije kao što su distrakcija i senzorni input (npr. ljuljanje, milovanje) za regulisanje emocija odojčadi. Uprkos oslanjanju na roditelje da promene intenzitet, trajanje i učestalost emocija, bebe su sposobne da se uključe u strategije samoregulacije od 4. meseca. U ovom uzrastu, bebe namerno odbacuju pogled od preteranog stimulisanja. Sa 12. meseci bebe koriste i puzanje i hodanje da bi se namerno približile ili povukle od podražaja (Berk, 2013).

Prva merljiva socijalna prekretnica u razvoju emocija je oko trećeg meseca kada se javlja socijalni osmeh deteta kao odgovor na roditeljske glasove ili osmeh. Odojčad mogu koristiti facijalne ekspresije za izražavanje emocija u odgovarajućem kontekstu nakon 2. meseca. Kognitivni input nije potreban za emocionalni odgovor u ovoj fazi. U 6. mesecu dete može da prepozna osnovna emocionalna stanja majke i izražava četiri osnovne emocije ljutnju, strah, radost i tugu. U tom periodu prestaje da živi u svom fizičkom miljeu i prelazi u tzv. socijalni milje. Počevši od oko 8.–10. meseca, bebe počinju da se bave socijalnim odnosima, uviđaju emocionalno stanje majke što im je podloga za sopstveno ponašanje i sopstvene emocionalne reakcije. Od 9. do 12. meseca dete je jako vezano za jednu osobu sa kojom provodi najviše vremena, najčešće za majku, i plače kada se odvoji od nje. Javlja se osećaj stida i straha od nepoznatih osoba. Javljaju se oduševljenje i naklonost. Počinje imitativna igra. Između 12. i 24. meseca deca počinju da razvijaju osećaj sebe. To dovodi do pojave emocija kao što su sramota, krivica, ponos koje se smatraju složenijim po prirodi od osnovnih emocija (Price i sar., 2007). Raduje se prisustvu druge dece iako još uvek nema elemenata socijalne igre. Oko 18. meseca razvija se osećaj ljubomore. Od 2. do 3. godine svesno je svojih i tuđih emocija. Pojavljuje se kontrola impulsa, uloge polova i pitanje odnosa sa vršnjacima. Promišljeno roditeljstvo sa ravnotežom između postavljanja granica i davanja izbora će uspešno razviti detetov osećaj za inicijativu i smanjiti anksioznost zbog krivice ili gubitka kontrole. Razvijaju se osećaji stida, strepnje, zavisti, razočarenja, nade. Od 3. godine, dete se više angažuje u interaktivnoj igri, ovladava kontrolom agresije i uči se saradnji i razmeni veština. Može da se igra sa jednim ili dva vršnjaka uz zajedničke ciljeve. Maštovita igra i igre imaginacije počinju da se razvijaju. Dete, međutim, još uvek ne može da razlikuje stvarnost od mašte i uobičajeno je da se plaši imaginarnih stvari. Oni ovladavaju ovom veštinom i razlikuju stvarnost od imaginacije oko 4. godine. Imaginarni scenario i veštine igre postaju složeniji. Mogu da se igraju sa tri do četiri vršnjaka, sa složenijim temama igre (Malik i Marwaha, 2019).

Najčešća podela emocija je na pozitivne i negativne emocije (Solomon i Stone, 2002). Ispoljavanje pozitivnih i negativnih emocija ima značajnu ulogu u razvoju socijalizacije tako što se upućivanjem pozitivnih emocija ka drugima stvaraju povoljni socijalni odnosi dok usmeravanje negativnih emocija dovodi do stvaranja teškoća u socijalnim interakcijama (Denham i Weissberg, 2003).

Socijalni razvoj se odnosi na proces u kojem dete uči da stupa u interakciju sa drugima oko sebe. Kako razvijaju i percipiraju sopstvenu individualnost u svojoj zajednici, oni takođe stiču veštine da komuniciraju sa drugim ljudima. Društveni razvoj najčešće se odnosi na to kako dete razvija prijateljstva i druge odnose, kao i kako dete rešava sukobe sa vršnjacima. Socijalna inteligencija proizilazi iz emocionalne inteligencije (Mayer i sar., 2008).

Emocionalna inteligencija je sposobnost pojedinaca da prepoznaju svoje emocije i emocije drugih, prave razliku između različitih emocija i adekvatno ih označe, koriste emocionalne informacije za usmeravanje razmišljanja i ponašanja, i upravljaju i/ili prilagođavaju emocije kako bi se prilagodili okruženju ili postigli svoj cilj (Colman, 2008).

2 CILJEVI

Utvrđivanje veze između stanja fizičkog i/ili emocionalnog zdravlja trudnice, reakcije fetusa u PSS testu i dinamike postnatalnog razvoja deteta omogućilo bi da se primenom ove potpuno neinvazivne i danas rutinske metode, još tokom prenatalnog perioda uoče zaostajanja u sazrevanju nervnog sistema fetusa, te da se ranim programima prenatalne stimulacije i rada sa trudnicama uspore ili preveniraju problemi u psihofiziološkim razvoju dece tokom postnatalnog perioda.

Iz ovako definisanog naučnog cilja proistekli su sledeći zadaci istraživanja:

1. Utvrditi nivo anksioznosti kod trudnica (STAI-S i STAI-T) iz grupe sa gestacijskom hipertenzijom i kontrolne grupe
2. Izmeriti protok krvi kroz fetalnu srednju cerebralnu arteriju kao reakciju na definisanu auditivnu stimulaciju (bazalni pulsatilni indeks, reaktivni pulsatilni indeks, relativni pulsatilni indeks, vreme reakcije) kod fetusa majki sa gestacijskom hipertenzijom i fetusa majki iz kontrolne grupe
3. prikupiti podatke o neonatalnom ishodu (gestacijska nedelja prilikom porođaja – terminski ili pretermanski porođaj, telesna težina, telesna dužina, Apgar skor u petom minute)
4. ispitati senzomotorni, socioemocionalni i govorno-jezički razvoj dece iz grupe majki sa gestacijskom hipertenzijom i majki iz kontrolne grupe, na uzrastu od 3. Godine
5. ispitati korelaciju gestacijske hipertenzije, stepena anksioznosti i fetalnog protoka krvi kroz srednju cerebralnu arteriju kao odgovor na definisani auditivni stimulus
6. ispitati korelaciju gestacijske hipertenzije, stepena anksioznosti i neonatalnog ishoda
7. ispitati korelaciju gestacijske hipertenzije, stepena anksioznosti i ranog razvoja deteta na uzrastu od 3 godine (senzomotorni, socioemocionalni i govorno-jezički razvoj)
8. ispitati da li fetalni protok krvi kroz srednju cerebralnu arteriju kao odgovor na definisani auditivni stimulus može biti prediktor neonatalnog ishoda
9. ispitati da li fetalni protok krvi kroz srednju cerebralnu arteriju kao odgovor na definisani auditivni stimulus može biti prediktor ranog razvoja deteta na uzrastu od 3. godine

Hipoteze istraživanja:

1. Trudnice sa gestacijskom hipertenzijom imaju više nivoa anksioznosti u odnosu na trudnice iz uredne trudnoće
2. Viši nivoi anksioznosti pozitivno koreliraju sa većim promenama relativnog pulsatilnog indeksa fetalnog protoka krvi kroz srednju moždanu arteriju nakon definisanog zvučnog signala
3. Viši nivoi anksioznosti negativno koreliraju sa neonatalnim ishodom i slabije razvijenim psihofiziološkim sposobnostima kod dece tokom ranog postnatalnog perioda
4. Fetusi iz trudnoća opterećenih gestacijskom hipertenzijom će imati lošiji neonatalni ishod i slabije razvijene psihofiziološke sposobnosti tokom ranog postnatalnog perioda u odnosu na fetuse iz urednih trudnoća
5. Promene relativnog pulsatilnog indeksa fetalnog protoka krvi kroz srednju moždanu arteriju nakon definisanog zvučnog signala mogu biti prediktor neonatalnog ishoda i nivoa razvijenosti psihofizioloških sposobnosti kod dece tokom ranog postnatalnog perioda

3 MATERIJAL I METODE

Prikupljanje podataka za ovu longitudinalnu studiju vršeno je na Klinici za ginekologiju i akušerstvo, Univerzitetskog kliničkog centara Srbije (GAK Višegradska) i Klinici za ginekologiju i akušerstvo "Narodni front" Beograd (GAK Narodni front) kao i na Institutu za eksperimentalnu fonetiku i patologiju govora „Đorđe Kostić“ pod okriljem projekta Ministarstva prosvete nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije OI 178027.

Kompletan protokol istraživanja odobren je od strane Etičkog odbora GAK Višegradska, GAK Narodni front i Etičkog odbora Instituta za eksperimentalnu fonetiku i patologiju govora „Đorđe Kostić“ koji posluju u skladu sa etičkim principima za medicinska istraživanja koja uključuju ljudske subjekte, ustanovljenim Helsinškom deklaracijom 2013. godine.

3.1 Uzorak trudnica

Pre sprovođenja istraživanja, od potencijalnih ispitanica prikupljeni su opšti anamnestički podaci primenom upitnika za kompjutersku evaluaciju. Sve ispitanice su dale svoj pismeni pristanak za učešće u istraživanju.

Potencijalne ispitanice su imale intervju sa kvalifikovanim kliničkim psihologom koji je procenjivao njihov emocionalni status. Svaka ispitanica je imala medicinski karton na klinici gde je vršeno istraživanje (GAK Višegradska i GAK Narodni front) iz kojih smo prikupljali podatke u vezi sa opštim medicinskim stanjem tokom trudnoće (telesna težina na prvom pregledu kada je ustanovljena trudnoća, sistolni krvni pritisak (SBP) i dijastolni krvni pritisak (DBP), krvna slika: nivo glukoze, faktori anemije, tiroidni faktori, pušenje, zloupotreba alkohola / supstanci, korišćenje lekova; simptomi povezani sa trudnoćom tokom poslednjeg meseca do porođaja: glavobolje, grčevi u stomaku, bol u donjem delu leđa, vrtoglavica, mučnina ili povraćanje, loša probava, itd.). Kriterijumi za isključivanje ispitanica iz uzorka bili su sledeći: hronična hipertenzija, preeklampsija, eklampsija, carski rez, dijabetes (ili gestacijski dijabetes ili pregestacijski dijabetes), hipo-hipertireoidizam, blizanačka / višepodna trudnoća, veštačka oplodnja, amniocenteza (ili bilo koja invazivna procedura pre eksperimenta), cervikalni serklaž, godina starosti ispod 18 ili preko 45, indeks telesne mase ispod 18 ili preko 25 (Frederick i sar., 2008), upotreba duvana, droge pre ili za vreme trudnoće, istorija psihijatrijskih / neuroloških poremećaja, kao i nespremnost ili nemogućnost da se podvrgnu porođaju na GAK Višegradska i GAK Narodni Front. Ovi strogi kriterijumi su bili potrebni da bi se što bolje pratio efekat prenatalne anksioznost kod normotenzivnih i trudnica sa gestacijskom hipertenzijom na fetalnu cerebralnu cirkulaciju na osnovu definisane zvučne stimulacije kao i neonatalni ishod. Svaka ispitanica koja je uključena u istraživanje imala je redovne mesečne preglede. Kontrole su uključivale sledeće mere: praćenje telesne težine, krvnog pritiska sistolnog i dijastolnog, krvne slike (nivoi glukoze, faktori anemije), i standardni ultrazvučni pregled. Trudnice su isključene iz daljeg istraživanja ako je bilo koja od tih vrednosti između testiranja fetalnih reakcija na definisani zvučni stimulus i porođaja bila veća ili niža od normalnih. Svaka fetus je imao normalne biometrijske vrednosti koje su se poklapale sa gestacionom nedeljom. Takođe, isključene su trudnice koje su imale zastoj rasta ploda (eng. *Intrauterine Growth Restriction – IUGR*).

U istraživanje su uključene 83 ispitanice sa jednoplodnim trudnoćama, gestacijske starosti između 28. i 41. nedelje, koje smo podelili u dve grupe. Jednu grupu činilo je 40

trudnica sa gestacijskom hipertenzijom (GH) dok su drugu kontrolnu grupu (C grupa) činile 43 trudnice bez očiglednih zdravstvenih rizika.

Ispitanice iz GH i C grupe su imale redovne mesečne preglede. Krvni pritisak je meren dok su ispitanice bile u sedećem položaju. Period odmora pre merenja krvnog pritiska je bio 3 min. Korišćen je sfigmomanometar sa živom, sa odgovarajućom veličinom manžetne (regularna manžetna ako je prečnik ruke bio ≤ 33 cm; velika manžetna ako je prečnik ruke bio > 33 cm). Gestacijska hipertenzija je definisana kao vrednost krvnog pritiska viša od 90 mmHg (dijastolni krvni pritisak - DKP) i 140 mmHg (sistolni krvni pritisak - SKP), dokumentovana u najmanje dva uzastopna merenja, sa razmakom od najmanje 4 sata, nakon 20. gestacione nedelje, kod ranije normotenzivnih žena. Ispitanice iz grupe GH nisu uzimale nikakve lekove u trenutku istraživanja.

Uzorak je bio ujednačen po pitanju socioekonomskih karakteristika (socioekonomski status, stepen obrazovanja, bračni status).

3.1.1 Uzorak dece uzrasta od tri godine

Ukupno 83 deteta na uzrastu od tri godine je učestvovalo u ovom istraživanju, 40 - oro dece iz hipertenzivnih trudnoća (GH) i 43 deteta iz urednih trudnoća (K). Prikupljeni su podaci o gestacijskoj starosti pri rođenju (GSR: 1 – u terminu: > 37 . nedelja gestacije, i 2 - pretermijski: < 37 . nedelje gestacije), telesnoj težini (TT) i Apgar skor (AS) u petom minutu.

3.2 Prenatalni slušni skrining (PSS) i dopler sonografija

Prenatalni slušni skrining (PSS) izvršen je u celosti prema protokolu Sovilj/Ljubić (Sovilj i sar., 1992), kao što je prethodno opisano (Dobrijević i sar., 2009; Plesinac i sar., 2013).

3.2.1 Procedura prenatalnog slušnog skrininga

- Formiranje dokumentacije i uzimanje heteroanamnestičkih podataka.
- Procedura standardnog ultrazvučnog pregleda.
- Postavljanje antifona na uši trudnice, radi isključivanja uticaja zvučnog stimulusa preko auditivnog sistema majke.
- Određivanje položaja glave fetusa.
- Određivanje aurikule fetusa, koja je okrenuta prema trbuhu majke.
- Postavljanje zvučnika po vertikalnoj osi na 5 cm od trbuha trudnice u pravcu uha fetusa.
- Pozicioniranje a. cerebri media fetusa.
- Očitavanje bazične vrednosti Doppler-parametara Pi i/ili Ri.
- Generisanje digitalizovanog definisanog zvučnog stimulusa.
- Očitavanje pik vrednosti Doppler-parametara Pi i/ili Ri.
- Merenje vremena vraćanja vrednosti Doppler-parametara Pi i/ili Ri na bazičnu vrednost.
- Merenje vremena pojave pokreta bulbusa, i/ili delova tela.

Protokol je primenjivan na GAK Narodni front i GAK Višegradska od strane istraživača i lekara ginekologa na istovetan način. Standardni ultrazvučni pregled je korišćen kako bismo utvrdili da su fetusi dobrog zdravstvenog stanja i da su u budnom stanju – pokreću ekstremitete, zevaju, trepću, itd. Nakon obavljanja standardnog ultrazvučnog pregleda ispitanice su dobile antifone tip EP-107 u vidu ušnih školjki koje obuhvataju celo uho i koji umanjuju buku sa ciljem da se eliminiše uticaj definisanog zvučnog stimulusa preko auditivnog sistema majke na fetalnu auditivnu reakciju. Nakon toga, određivan je položaj glave i uha fetusa u blizini trbušnog zida ispitanice. Zvučnici su bili pozicionirani na tom mestu, vertikalno, manje od 5 cm od trbušnog zida ispitanice u pravcu uha fetusa. Protok krvi kroz fetalnu srednju moždanu arteriju (ACM) registrovan je upotrebom color Doppler-a (Toshiba sa sondom od 3,5 MHz).

Definisani akustički stimulus je predstavljen samo jednom, s obzirom na to da ponavljanje stimulusa u kratkom vremenskom intervalu može dovesti do habituacije fetusa na isti (Dobrijević i sar., 2009; Morokuma i sar., 2004). Studija Joi i sar. (2012) potvrdila je da se fetus tokom trećeg trimestra trudnoće može naviknuti na ponovljeni stimulus primenjen na majčin abdomen. Međutim, Janković-Raznatović i sar. (2014) koristeći istu metodologiju u testiranju fetalne reakcije na zvučni stimulus nisu našli razlike između prvog i drugog ispitivanja kod fetusa u trećem trimestru.

Imajući u vidu da PSS ispituje promene fetalne cerebralne cirkulacije koje se detektuju u prvoj trećini arterije cerebri medija (ACM) od mesta grananja, za analizu Doppler talasa koriste se Pulsatilni indeks- $PI=(S-D)/M$ (Gosling, 1975, prema Jeličić, 2007) i indeks otpora $RI=S-D/S$ (Pourcelot, 1974, prema Jeličić, 2007). P_i i R_i se smatraju pokazateljima veličine vaskularnog otpora i njihova vrednost direktno zavisi od brzine protoka na kraju dijastole. Povećanje ili smanjenje vrednosti P_i i R_i ukazuje na povećanje ili smanjenje protoka krvi kroz ACM (Jeličić, 2007). Obzirom da je ranijim istraživanjima uočeno da je P_i pouzdaniji parametar od R_i (Jeličić i sar., 2005) promene cerebralne cirkulacije fetusa na nivou ACM usled definisanog zvučnog stimulusa posmatrali smo merenjem vrednosti P_i .

Fetus je bio izložen definisanom slušnom stimulusu i vrednosti P_i su merene pre (bazalna $P_i - P_iB$) i nakon primene stimulusa (reaktivno $P_i - P_iR$). P_iR je registrovan nakon primene akustičkog stimulusa. VR je registrovano u trenutku maksimalne promene P_i usled definisane zvučne stimulacije. Na bazi ove dve mere vrednosti relativne promene P_i (ReP_i) su određene korišćenjem sledeće jednačine:

$$ReP_i = \frac{P_iB - P_iR}{P_iB} \times 100$$

pri čemu veće ReP_i vrednosti ukazuju na izraženije promene protoka krvi u ACM, posle zvučne stimulacije. ReP_i je predstavljen kao procenat promene protoka krvi u ACM, usled zvučne stimulacije. Prikazan je kao apsolutna promena u procentima, bez obzira na +/- smer (povećanje ili smanjenje protoka krvi kroz ACM). Imajući na umu da se uzorak sastoji od fetusa uzrasta od 28 do 41 nedelje gestacije i da se varijabilnost protoka krvi kroz ACM povećava sa razvojem fetusa koristili smo ReP_i vrednosti (procenat promene).

Akustički stimulus je generisan korišćenjem aparata MIMS-GENERATOR SOUND STIMULANT, razvijen od strane Instituta za eksperimentalnu fonetiku i patologiju govora, Beograd (patent br. P2010 / 0519) koji je izradio INKOMARK, Beograd, Srbija. Generator zvuka proizvodi definisani zvučni stimulus potreban za detekciju fetalnog odgovora na njega. Stimulus je bio jedan, digitalno generisan definisani zvučni talas intenziteta 90 dB, frekvencijskog opsega od 1500–4500 Hz u trajanju od 0.2 s.

3.3 Ispitivanje stepena anksioznosti - Spilbergerov upitnik anksioznosti

Ispitanice iz obe grupe popunile su Spilbergerov upitnik anksioznosti (STAI) pre ulaska u proceduru PSS. Vreme potrebno za popunjavanje upitnika bilo je oko 10 minuta. Spilbergerov upitnik tip Y (Spielberger i sar., 2000), dizajniran je da proceni anksioznost kao emocionalno stanje (STAI-S) i anksioznost kao osobinu ličnosti (STAI-T). Spilbergerov upitnik anksioznosti STAI nije klinički instrument za otkrivanje nivoa anksioznosti već se koristi u istraživačke svrhe. Instrument je podeljen na dva subtesta, sa 20 izjava za svaku skalu. Ispitanice biraju odgovore na Likertovoj skali od četiri tačke. Odgovori za STAI-S skalu anksioznosti procenjuju intenzitet osećanja u ovom trenutku: 1) uopšte ne, 2) donekle, 3) umereno, i 4) jako mnogo. Odgovori za STAI-T skalu procenjuju učestalost osećanja uopšte: 1) skoro nikada, 2) ponekad, 3) često i 4) skoro uvek.

Rezultati za svaku skalu su u rasponu od 20-80 bodova a u upan skor za svaku ispitanicu dobija se sabiranjem pojedinačnih odgovora tj. bodova i na osnovu toga se vrši procena nivoa anksioznosti, pri čemu veći rezultati ukazuju na veći nivo anksioznosti. Iako je većina studija koristila samo dva nivoa anksioznosti, nivoie niske i visoke anksioznosti (Bunevicius i sar., 2013; Devier i sar., 2009; Özpelit i sar., 2015), u ovoj studiji odlučeno je da se odrede precizniji nivoi anksioznosti (niska, umerena i visoka anksioznost) kao što je prethodno opisano u studiji Todorović i sar. (2012). Rezultati između 20 i 30 definišu nizak nivo anksioznosti, rezultati od 31 do 43 definišu umerenu anksioznost, dok rezultati veći od 44 definišu visok nivo anksioznosti.

Spilbergerov upitnik ima jaku unutrašnju pouzdanost (Spielberger i sar., 2000). U našoj studiji, Cronbach-ov alfa je bila 0,86 za STAI-S i 0,81 za STAI-T.

3.4 Procena ranog razvoja deteta na uzrastu od 3 godine - Skala za procenu psihofizioloških sposobnosti deteta od 0-7 godina

Poslednji peti korak bio je testiranje govorno- jezičkog, senzomotornog i socioemocionalnog razvoja dece na uzrastu od tri godine i prikupljanje podataka o ranom motornom (izgledu prvog koraka) i ranom govorno-jezičkom razvoju (pojava prve svesne reči) na uzrastu dece od jedne godine, korišćenjem upitnika za roditelje.

Da bismo procenili razvoj govora i jezika (GJR), senzomotorni razvoj (SMR) i socioemocionalni razvoj (SER) trogodišnje dece uključene u ovu studiju, koristili smo Skalu za procenu psihofizioloških sposobnosti dece (SPPSD) (Adamović i sar., 2015; Rakonjac i sar., 2016a, 2016b) koja se sastoji od tri podskale (test za procenu GJR, test za procenu SMR i test za procenu SER) i koristi se kod dece uzrasta 0-7 godina.

Odgovori na svakom od tri ispitivana nivoa se sabiraju i preračunavaju se u odnosu na 100% i na taj način dobija se procentualni skor tačnih odgovora tj. broj tačnih odgovora za određen hronološki uzrast izražen u procentima.

Procenjeni nivo govorno-jezičkog razvoja (PNGJR), procenjeni nivo senzomotornog razvoja (PNSMR) i procenjeni nivo socio-emocionalnog razvoja (PNSER) se izračunavaju na osnovu procentualnog skora i to na sledeći način:

Procenjeni nivo razvoja (PNR) = Hronološki uzrast u mesecima (HUM) x Procentualni test skor (PS)

PNGJR= hronološki uzrast u mesecima x procentualni skor tačnih odgovora na subtestu za procenu govorno-jezičkog razvoja koji je predviđen za taj hronološki uzrast

PNSMR = hronološki uzrast u mesecima x procentualni skor tačnih odgovora na subtestu za procenu senzomotornog razvoja koji je predviđen za taj hronološki uzrast

PNSER = hronološki uzrast u mesecima x procentualni skor tačnih odgovora na subtestu za procenu socio-emocionalnog razvoja koji je predviđen za taj hronološki uzrast

Test Skala za procenu psihofizioloških sposobnosti deteta i subtestovi koji se koriste u skali za decu uzrasta od 0-7 godina preuzeti su iz standardizovanih razvojnih skala: Andersonova skala (Andersen, 1989), Bruner-Lezine skala razvojnog kvocijenta (Bruner, 1983), Minhenska skala razvoja (Hellbrügg, 1995) i Vekslerova skala (The Wechsler Intelligence Scale for Children – WISC) (Biro, 1998; Rakonjac i sar., 2016; 2019).

Anamnestički podaci dobijeni od roditelja dece u intervjuima licem u lice omogućili su prikupljanje podataka o vremenu prohodavanju i progovaranja (izračunato u mesecima). Vreme progovaranja računa se od momenta pojave prve reči. Prva reč definisana je kao prva svesna reč upotrebljena u komunikativne svrhe.

3.5 Statistička analiza

Statistička obrada podataka izvršena je pomoću softverskog paketa SPSS 20.0 (IBM Corporation).

Svaka skalirana varijabla (PiB, PiR, vreme reakcije – VR, sistolni/dijastolni krvni pritisak, gestacioni uzrast fetusa, starost trudnice, skor na STAI-S i STAI-T testu i neonatalna telesna težina) su bile sa normalnom distribucijom vrednosti pa su stoga primenjene mere parametrijske statistike.

Za poređenje grupa primenjene su analiza kovarijanse (ANCOVA) i analiza varijanse (ANOVA) sa post-hoc Bonferoni korekcijom za multipla poređenja (gde je primenljivo). Upotreba kovarijacija u ANCOVA modelu upotrebljena je kako bi se otklonila mogućnost uticaja pojedinih varijabli na međugrupne razlike.

Parcijalne korelacije (nakon kontrole varijabli starosti majke, gestacione starosti fetusa i pola fetusa) su primenjene za utvrđivanje asocijacije između vrednosti RePi i STAI-S, STAI-T, sistolnog/dijastolnog krvnog pritiska (SKP i DKP) kod ispitanica iz kontrolne i eksperimentalne grupe.

Za utvrđivanje prediktivnosti modela primenjena je puna linearna regresija (sve varijable su unete u model nakon kontrole potencijalne kolinearnosti i multikolinearnosti – VIF indeks) kao i model gde je svaka varijabla pojedinačno posmatrana (STAI-S, STAI-T, sistolni/dijastolni krvni pritisak). Za predviđanje kako anksioznost i hipertenzija utiču na RePi, mere senzomotornog, govorno-jezičkog i socio-emocionalnog razvoja, kao i neonatalne mere novorođenčeta, posmatrane su značajne promene R^2 , nestandardizovani koeficijent (B), t-vrednost i p-vrednost. Efekat anksioznosti i hipertenzije na neonatalnu telesnu težinu ispitana je primenom ANCOVA modela uz kontrolu varijabli starosti majke, pola fetus i

gestacione starosti na rođenju. Razlike između grupa u vrednosti Apgar skora u petom minutu, ispitane su primenom neparametrijske statističke analize (Kruskal Volis test i post-hoc Mann-Whitney U test gde je moguće). S obzirom da gestaciona starost na rođenju ima dve vrednosti (terminski i preterminski), efekat anksioznosti i hipertenzije je ispitana primenom generalizovanog linearnog modela praćenog binarnom logističkom regresionom analizom. Za sva poređenja primenjen je interval pouzdanosti od 95%.

4 REZULTATI

U istraživanje su konačno uključene 83 ispitanice sa jednoplodnim trudnoćama, gestacijske starosti između 28. i 41. nedelje podeljene u dve grupe. Jednu grupu činilo je 40 trudnica sa gestacijskom hipertenzijom (GH) (srednja starost $33,78 \pm 4,93$ godine; srednja gestacijska starost $33,78 \pm 4,41$ nedelja). Drugu kontrolnu grupu (C grupa) činile su 43 trudnice (srednja starost $31,26 \pm 4,17$ godina; srednja gestacijska starost $35,09 \pm 4,314$ nedelja), bez očiglednih zdravstvenih rizika.

S obzirom da su ultrazvučna merenja trudnica vršena u dva porodilišta, Gak Višegradska i Gak Narodni front U Beogradu, testiranjem razlike između porodilišta utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u merenju Pi. RePi ($Z=-1,564$; $p=0,118$). medijana u Narodnom frontu iznosi 11,59 dok u Višegradskoj iznosi 16,22.

Merenjem nivoa STAI-S i STAI-T anksioznosti na ukupnom uzorku ispitanica uočeno je da je dominantna učestalost umerenih nivoa anksioznosti za obe ispitivane skale. Umerene nivoe na STAI-S skali imalo je 35 (42,2%) trudnica dok je umerene nivoe na STAI-T skali imala 51 (61,4%) trudnica . Visoke nivoe STAI-S anksioznosti imalo je 25 (30,1%) trudnica dok je visoke nivoe na STAI-T skali imalo 17 (20,5%) trudnica.

4.1 Razlike u STAI-S i STAI-T skorovima i demografskim karakteristikama kod normotenzivnih trudnica (K grupa) i trudnica sa gestacionom hipertenzijom (GH grupa)

Prvo su analizirane razlike između K i GH grupa u vrednostima skorova na STAI-S, STAI-T, kao i starosti trudnica i gestacionom uzrastu fetusa prilikom ispitivanja primenom Studentovog t-testa. Tabela 1 prikazuje karakteristike uzorka.

TABELA 1. Karakteristike uzorka

		K	GH
N		43	40
Starost majke		31,26 (4,18)	33,78 (4,94)*
Sistolini krvni pritisak (mm Hg)		118,77 (6,75)	149,55 (2,94)**
Diastolni krvni pritisak (mm Hg)		81,84 (3,78)	100,65 (3,36)**
STAI-S		38,21 (9,63)	41,65 (12,68)
STAI-T		36,47 (6,96)	40,08 (7,50)*
Gestaciona starost		35,09 (4,31)	33,78 (4,41)
Fetusi muškog pola (N)		17 (39,53%)	18 (45%)
Majke u bračnoj/partnerskoj zajednici (N)		41 (95,35%)	39 (97,5%)
Nivo obrazovanja	visoko	24 (55,81%)	26 (65%)
	srednje	19 (44,19%)	14 (35%)
	osnovno	0 (0%)	0 (0%)
Ekonomski status	iznad proseka	21 (48,84%)	21 (52,5%)
	prosečan	20 (46,51%)	18 (45%)
	ispod proseka	2 (4,65%)	1 (2,5%)

Napomena – K: trudnice sa normalnim vrednostima krvnog pritiska, GH: trudnice sa gestacionom hipertenzijom, STAI-S: anksioznost kao trenutno stanje, STAI-T: anksioznost kao crta ličnosti, Ekonomski status: mesečna primanja u odnosu na republički prosek za 2016.godinu, prikazane su srednja vrednost (standardna devijacija), * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Srednja vrednost STAI-S skorova se nije statistički značajno razlikovala između K i GH grupe: $t(81) = 1,385$, $p = 0,170$. Međutim, srednje vrednosti STAI-T skorova su statistički značajno različite između K i GH grupe: $t(81) = 2,274$, $p = 0,026$. Trudnice iz GH grupe su imale statistički značajno više skorove na STAI-T u poređenju sa K grupom. Ispitanice iz GH grupe su bile statistički značajno starije u poređenju sa K grupom: $t(81) = -2,516$, $p = 0,014$. Nije utvrđena statistički značajna razlika u gestacionoj starosti između K i GH grupe: $t(81) = 1,377$, $p = 0,172$.

Distribucija trudnica po ispitivanim grupama u odnosu na pol deteta je prikazana u tabeli 2.

TABELA 2. Distribucija pola deteta kode trudnica iz GH i K grupe

		Pol deteta		Ukupno
		muski	zenski	
K	N	17	26	43
	%	39,5%	60,5%	100%
GH	N	18	22	40
	%	45%	55%	100%
Ukupno	N	35	48	83
	%	42,2%	57,8%	100%

Napomena – K: trudnice sa normalnim vrednostima krvnog pritiska,
GH: trudnice sa gestacionom hipertenzijom,

Distribucija prema polu pokazuje veliku homogenost između grupa, a statističkom analizom je utvrđeno da nema značajne razlike između grupa ($X^2=0,254$; $p=0,614$).

4.2 Rezultati analize efekta gestacione hipertenzije i prenatalne anksioznosti trudnice na fetalni protok krvi kroz srednju cerebralnu arteriju (MCA) nakon definisane auditivne stimulacije

Sledeći nivo analize bio je da se odrede moguće razlike u vrednostima PiB, PiR, VR i RePi između K i GH grupe. Rezultati fetalnih reakcija na definisanu auditivnu stimulaciju su prikazani u Tabeli 3. Mere fetalne reakcije na auditivnu stimulaciju su prikazane kao srednja vrednost grupe i stratifikovane su na tri nivoa vrednosti prenatalne anksioznosti trudnice (STAI-S i STAI-T na tri nivoa ispoljenosti: niska, srednja i visoka anksioznost).

TABELA 3. Mere fetalne reakcije na auditivnu stimulaciju u K i GH grupi u odnosu na nivo prenatalne anksioznosti trudnice

GRUPA	STAI	NIVO	VR	PiB	PiR	RePi	
K	STAI-S	Niska	3,49 (1,68)	1,46 (0,27)	1,37 (0,27)	9,89 (5,20)	
		Srednja	3,69 (1,92)	1,52 (0,35)	1,53 (0,35)	11,94 (10,59)	
		Visoka	4,75 (1,78)	1,76 (0,43)	1,59 (0,42)	32,73 (19,03)**	
	STAI-T	Niska	2,68 (0,93)	1,45 (0,21)	1,49 (0,25)	7,36 (5,84)	
		Srednja	4,28 (2,03)	1,58 (0,37)	1,50 (0,37)	14,82 (13,09)	
		Visoka	3,35 (0,80)	1,62 (0,53)	1,64 (0,39)	36,18 (17,69)*	
			Ukupno	3,92 (2,00)	1,56 (0,36)	1,51 (0,35)	15,95 (14,47)
	GH	STAI-S	Niska	3,68 (0,9)	1,44 (0,31)	1,37 (0,36)	17,18 (12,75)
			Srednja	2,83 (1,42)	1,54 (0,27)	1,47 (0,29)	15,76 (11,25)
Visoka			3,74 (1,11)	1,38 (0,55)	1,42 (0,65)	40,04 (23,83)**	
STAI-T		Niska	2,90 (0,14)	1,20 (0,52)	1,44 (0,33)	15,57 (16,88)	
		Srednja	3,37 (1,18)	1,39 (0,32)	1,47 (0,41)	20,69 (19,48)	
		Visoka	3,64 (1,41)	1,62 (0,52)	1,32 (0,62)	38,78 (19,89)*	
			Ukupno	3,63 (1,89)	1,45 (0,41)	1,42 (0,47)	25,83 (20,94)*

Napomena – K: trudnice sa normalnim vrednostima krvnog pritiska, GH: trudnice sa gestacionom hipertenzijom, STAI-S: anksioznost kao trenutno stanje, STAI-T: anksioznost kao crta ličnosti, VR: vreme reaktivnosti fetusa u sekundama, PiB: bazalni pulsatilni indeks, PiR: reaktivni pulsatilni indeks, RePi: relativni pulsatilni indeks, prikazane su srednja vrednost (standardna devijacija), * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Primenom t-testa za poređenje srednjih vrednosti nisu utvrđene statistički značajne razlike u PiB: $t(81) = -1,342$, $p = 0,183$; PiR: $t(81) = -0,987$, $p = 0,327$; niti u VR: $t(81) = 1,274$, $p = 0,206$ između K i GH grupe.

Sledeći nivo analize podrazumevao je primenu ANCOVA testa radi kontrole gestacione starosti (GA), starosti majke (SM) i pola fetusa kao kovarijata. Pretpostavka homogenosti varijanse je potvrđena za svaku varijablu (PiB, PiR i VR). Nakon kontrole varijabli GA, SM i pola fetusa, nije utvrđen statistički značajan efekat grupe na PiB: $F(1,78) = 1,653$, $p = 0,202$, interval poverenja [1,421-1,587], PiR: $F(1,78) = 1,322$, $p = 0,254$, interval poverenja [1,375-1,556] niti na VR: $F(1,78) = 0,659$, $p = 0,419$, interval poverenja [3,307-3,998].

ANCOVA test uz kontrolu kovarijata (GS, SM i pola fetusa) je korišćen kako bi se ispitala razlike između GH i K grupe u relativnom pulsatilnom indeksu srednje cerebralne arterije fetusa nakon definisanog auditivnog stimulusa. Utvrđen je statistički značajan efekat grupe (GH, K) na RePi vrednosti: $F(1,78) = 5,01$, $p = 0,028$, snaga – $\eta^2 = 0,061$, interval

poverenja [19,914-24,839]. Fetusi iz GH grupe su imali veće vrednosti RePi u poređenju sa fetusima iz K grupe.

Zatim je analiziran efekat STAI-S i STAI-T na vrednosti RePi primenom ANOVA testa, uz Bonferoni post hoc korekciju za višestruka poređenja (faktor: nivo anksioznosti). ANOVA test je pokazao statistički značajan efekat STAI-S nivoa anksioznosti na vrednosti RePi u K grupi: $F(2,40) = 7,182$, $p = 0,01$, snaga $-\eta^2 = 0,267$, interval poverenja [15,658-22,684], kao i u GH grupi: $F(2,37) = 5,107$, $p = 0,03$, snaga $-\eta^2 = 0,211$, interval poverenja [18,454-29,346]. Efekat STAI-T na vrednosti RePi utvrđen je i u K grupi: $F(2,40) = 8,281$, $p = 0,01$, snaga- $\eta^2 = 0,293$, interval poverenja [14,328-24,578] i u GH grupi: $F(2,37) = 7,728$, $p = 0,002$, snaga- $\eta^2 = 0,295$, interval poverenja [12,208-31,402]). Post-hoc Bonferoni test za višestruka poređenja utvrdio je statistički značajno veće vrednosti RePi u stratumu visoke STAI-S i STAI-T anksioznosti u poređenju sa niskom ($p = 0,001$) i umerenom ($p = 0,004$) anksioznosti u K grupi. Sličan rezultat dobijen je i za GH grupu gde su veće vrednosti RePi izmerene u stratumu visoke STAI-S i STAI-T anksioznosti u poređenju sa niskom ($p = 0,023$) i umerenom ($p = 0,004$).

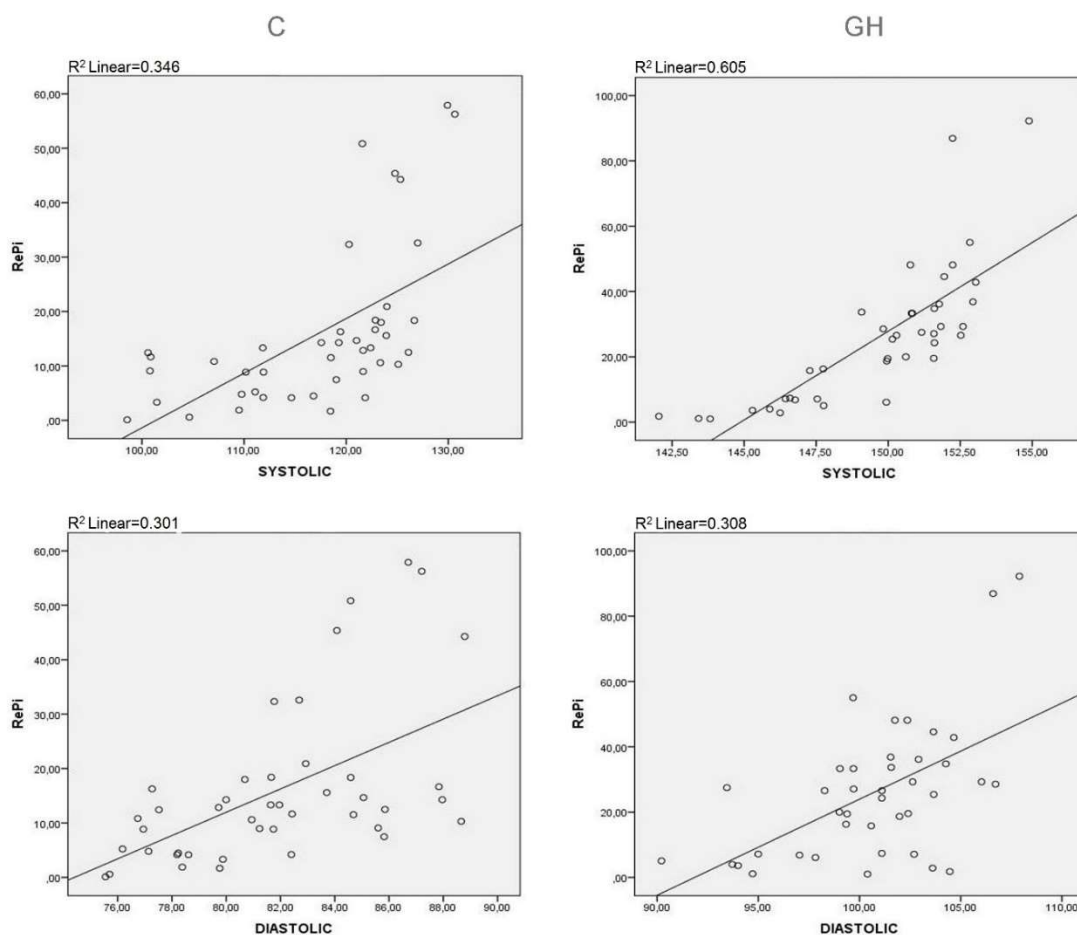
4.3 Rezultati korelacija RePi, sistolnog/dijastolnog krvnog pritiska, STAI-S i STAI-T

Da bi se ispitala moguća korelacija između vrednosti fetalnog RePi, krvnog pritiska trudnice i mera prenatalne anksioznosti, primenjena je parcijalna korelaciona analiza. Parcijalne korelacije, kontrolisane na SM, GS i pol fetusa, pokazale su pozitivnu linearnu korelaciju između RePi, SKP i DKP, kao i obe mere anksioznosti (STAI-S i STAI-T).

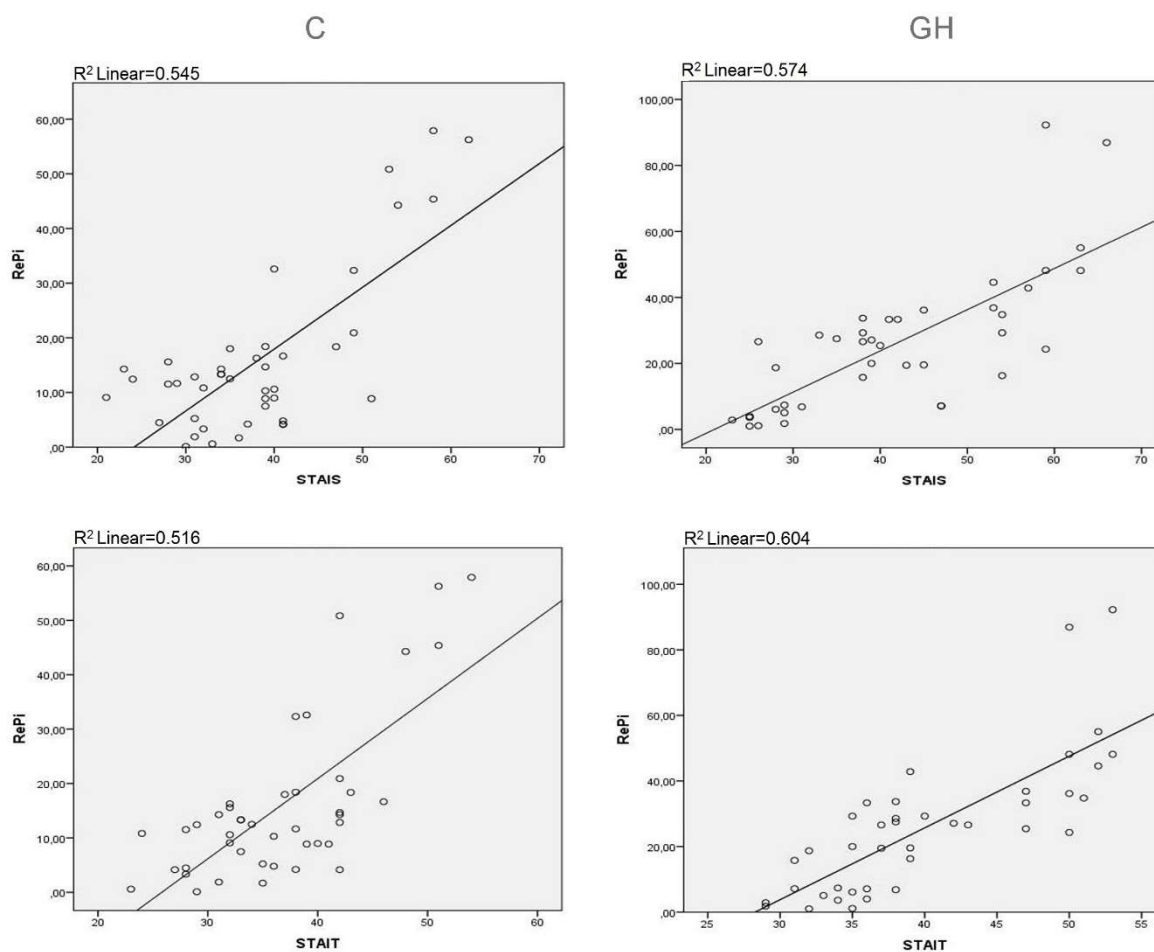
U kontrolnoj grupi utvrđena je pozitivna linearna korelacija između RePi i SKP: $r(38) = 0,567$, $p < 0,001$, RePi i DKP: $r(38) = 0,578$, $p < 0,001$, RePi i STAI-S: $r(38) = 0,731$, $p < 0,001$ i RePi i STAI-T: $r(38) = 0,720$, $p < 0,001$.

U GH grupi utvrđena je pozitivna linearna korelacija između RePi i SKP: $r(35) = 0,772$, $p < 0,001$, RePi i DKP: $r(35) = 0,547$, $p < 0,001$, RePi i STAI-S: $r(35) = 0,746$, $p < 0,001$, kao i RePi i STAI-T: $r(35) = 0,773$, $p < 0,001$.

Dijagrami raspodele RePi vrednosti u odnosu na SKP i DKP prikazani su na Slici 1 a dijagrami raspodele RePi vrednosti u odnosu na STAI-S i STAI-T na Slici 2.



SLIKA 1. Distribucija fetalnog relativnog pulsatilnog indeksa (RePi) kao odgovora na definisani auditivni stimulus u odnosu na vrednosti sistolnog (SKP) i dijastolnog (SKP) krvnog pritiska trudnica iz kontrolne grupe (K) i grupe sa gestacijskom hipertenzijom (GH). Prikazane su parcijalne korelacije (vrednosti linearnog R²) kontrolisane za starost majke i gestacijsku starost ploda (kovarijacije).



SLIKA 2. Distribucija fetalnog relativnog pulsatilnog indeksa (RePi) kao odgovora na definisani auditivni stimulus u odnosu na skor na STAI-S i STAI-T trudnica iz kontrolne grupe (K) i grupe sa gestacijskom hipertenzijom (GH). Prikazane su parcijalne korelacije (vrednosti linearnog R^2) kontrolisane za starost majke i gestacijsku starost ploda (kovarijacije).

Poslednji nivo analize bio je da se ispita prediktivnost modela za RePi (varijable uključene kao prediktori: STAI-S, STAI-T, SKP) u obe grupe. Primenjena je linearna regresiona analiza, pun linearni model sa primenom enter metode. Ovim modelom može se objasniti značajna količina varijacija u RePi vrednosti u K grupi: $F(3, 39) = 21,546$, $p < 0,001$, $R = 0,790$, $R^2 = 0,624$, $R^2_{Adjusted} = 0,595$ i u GH grupi: $(F(3, 36) = 34,340$, $p < 0,001$, $R = 0,861$, $R^2 = 0,741$, $R^2_{Adjusted} = 0,719$.

Kada je svaka varijabla posmatrana pojedinačno (Tabela 4), utvrđena je visoka prediktivnost RePi vrednosti na osnovu vrednosti STAI-S i STAI-T u K grupi. U GH grupi utvrđena je visoka prediktivnost RePi vrednosti na osnovu vrednosti STAI-S, STAI-T i SKP.

TABELA 4 Sažetak Linearne Regresione Analize doprinosa varijabli STAI-S, STAI-T i SKP prediktivnosti vrednosti RePi kod fetusa iz K (N=43) i GH (N=40) grupe

Varijable	K				GH			
	B	SE(B)	t	p	B	SE(B)	t	P
<i>STAI-S</i>	0,597	0,243	2,454	0,019*	0,437	0,225	2,058	0,045*
<i>STAI-T</i>	0,651	0,321	2,032	0,049*	0,873	0,395	2,209	0,034*
<i>SKP</i>	0,314	0,211	1,484	0,146	2,690	0,865	3,108	0,004**

Napomena – K: trudnice sa normalnim vrednostima krvnog pritiska, GH: trudnice sa gestacionom hipertenzijom, STAI-S: anksioznost kao trenutno stanje, STAI-T: anksioznost kao crta ličnosti, SKP: sistolni krvni pritisak izražen u mmHg, B: nestandardizovani koeficijent, SE(B): standardna greška od B, tačne vrednosti *p* su prikazane, * *p* < 0,05, ** *p* < 0,01.

4.4 Rezultati analize efekta gestacijske hipertenzije i prenatalne anksioznosti trudnice na neonatalni ishod

Sledeći nivo analize bilo je poređenje neonatalnog ishoda (telesna težina na rođenju - TT, Apgar skor u petom minute - AS i gestacijska starost prilikom rođenja - GSR) kod trudnica iz K i GH grupe u odnosu na stepen anksioznosti (Tabela 5).

TABELA 5 Neonatalni ishod kod K i GH grupe u odnosu na tri nivoa STAI-S/STAI-T anksioznosti

GRUPA	STAI	NIVO	TT	AS	ptP
K	<i>STAI-S</i>	<i>niska</i>	3443,75 (549,31)	9,38 (0,52)	0 % (0/8)
		<i>srednja</i>	3442,31 (466,63)	8,77 (0,71)	7,69 % (2/26)
		<i>visoka</i>	2750,00 (772,17)	8,44 (1,24)	55,56% (5/9)**
	<i>STAI-T</i>	<i>niska</i>	3731,25 (305,82)	9,38 (0,52)	0 % (0/8)
		<i>srednja</i>	3318,33 (503,86)	8,70 (0,88)	13,33% (4/30)
		<i>visoka</i>	2480,00 (846,02)*	8,60 (0,89)	60% (3/5)**
	<i>Ukupno</i>	3297,67 (612,17)	8,81 (0,85)	16,28% (7/43)	
GH	<i>STAI-S</i>	<i>niska</i>	3200,00 (611,96)	9,00 (0,05)	18,18% (2/11)
		<i>srednja</i>	3111,54 (624,22)	8,38 (0,77)	36,84% (7/13)
		<i>visoka</i>	2497,50 (687,44)	7,81 (0,98)	62,5% (10/16)*
	<i>STAI-T</i>	<i>niska</i>	3500,00 (141,42)	9,00 (0,11)	0 % (0/2)
		<i>srednja</i>	3076,92 (717,25)	8,50 (0,81)	34,62% (9/26)
		<i>visoka</i>	2384,17 (433,29)*	7,83 (0,94)	83,33% (10/12)**
	<i>Ukupno</i>	2890,25 (710,17)	8,33 (0,89)	47,5% (19/40)**	

Napomena – K: trudnice sa normalnim vrednostima krvnog pritiska, GH: trudnice sa gestacionom hipertenzijom, STAI-S: anksioznost kao trenutno stanje, STAI-T: anksioznost kao crta ličnosti, TT: srednja vrednost (standardna devijacija) telesne težine na rođenju izražene u gramima, AS: srednja vrednost (standardna devijacija) Apgar skora u petom minute po rođenju, ptP: procenat pretermijskih porođaja (broj pretermijskih porođaja u odnosu na celokupan uzorak), * *p* < 0,05, ** *p* < 0,01.

Razlike u srednjim vrednostima TT na rođenju između K i GH grupe analizirane su primenom ANCOVA i ANOVA testa sa post hoc Bonferoni korekcijom za višestruka poređenja kao i linearnom regresionom analizom. Razlike u vrednostima AS ispitane su primenom Kruskal Wallis testa (zbog raspodele vrednosti koja nije zadovoljila uslov normalnosti tako da parametrijska statistika nije mogla biti primenjena). Razlike u GSR između K i GH grupe ispitane su primenom generalizovanog linearnog modela dok je za prediktivnost varijabli STAI-S, STAI-T, SKP i RePi na vrednosti TT, AS i GSR korišćena binarna logistička regresija.

Nisu utvrđene statistički značajne razlike u TT između K i GH grupe primenom ANCOVA testa uz kontrolu varijabli ST, pol i GSR: $F(1,78) = 2,540, p = 0,115, \text{snaga-}\eta^2 = 0,032$. Sličan rezultat dobijen je i za Apgar skor. Rezultati analize pokazali su da ne postoji statistički značajna razlike u AS između K i GH grupe: $\chi^2(1) = 5,03, p = 0,081$.

Zanimljiv podatak je da nisu utvrđene razlike između muških i ženskih beba u TT u obe grupe, K: $F(1,40) = 2,638, p = 0,112, \text{snaga-}\eta^2 = 0,062$, GH: $F(1,37) = 0,003, p = 0,953, \text{snaga-}\eta^2 < 0,001$. Takođe, treba naglasiti da je efekat pola na TT u GH grupi veoma mali. U GH grupi 47,5% porođaja su bili pretermijski u poređenju sa 16,8% u K grupi. Primenom generalizovanog linearnog modela utvrđen je značajan efekat grupe na GSR: Wald $\chi^2(1) = 8,339, p = 0,004, B = 0,286, SE(B) = 0,099$. Utvrđeno je značajno više pretermijskih porođaja u GH grupi u poređenju sa K grupom. Značajan podatak je da nije utvrđen statistički značajan efekat statosti trudnice na učestalost pretermijskih porođaja: Wald $\chi^2(1) = 0,963, p = 0,326, B = -0,010, SE(B) = 0,011$.

Primenom ANCOVA testa uz kontrolu varijabli ST i pol, utvrđen je statistički značajan efekat GSR na TT u obe grupe – K: $F(1,39) = 13,755, p < 0,001, \text{snaga-}\eta^2 = 0,137$; GH: $F(1,36) = 22,300, p < 0,001, \text{snaga-}\eta^2 = 0,211$.

Zatim smo ispitali mogući efekat nivoa anksioznosti (STAI-S i STAI-T skorovi) na TT, AS i GSR na rođenju u K i GH grupi. Koristeći ANCOVA uz kontrolu varijabli ST, pola i GSR, utvrđen je statistički značajan efekat STAI-T na TT u K grupi: $F(2, 37) = 5,167, p = 0,029, \text{snaga-}\eta^2 = 0,129$ i GH grupi: $F(2, 34) = 4,235, p = 0,022, \text{snaga-}\eta^2 = 0,182$. Post-hoc Bonferronija korekcija za višestruka poređenja (faktor: nivo anksioznosti) pokazala je značajno nižu TT kod beba iz K grupe čije su majke imale visok nivo anksioznosti na STAI-T u odnosu na bebe majke koje su imale nizak ($p = 0,008$) i umeren nivo ($p = 0,042$) STAI-T anksioznosti.

Sličan rezultat dobijen je i u GH grupi gde su bebe majki sa visokim nivoom STAI-T anksioznosti imale nižu TT u poređenju sa bebama majki koje su imale nizak ($p = 0,001$) u umeren nivo anksioznosti ($p = 0,008$). Nije utvrđen statistički značajan efekat STAI-S na TT ni u K niti u GH grupi. Dalje, primenom Kruskal Wallis testa, nije utvrđen statistički značajan efekat STAI-S i STAI-T na AS ni u K grupi – STAI-S: $\chi^2(2) = 4,807, p = 0,091$, STAI-T: $\chi^2(2) = 4,579, p = 0,076$, niti u GH grupi – STAI-S: $\chi^2(2) = 4,204, p = 0,122$, STAI-T: $\chi^2(2) = 5,317, p = 0,069$.

Generalizovani linearni model je pokazao statistički značajan efekat nivoa STAI-S anksioznosti na GSR u K grupi: Wald $\chi^2(2) = 16,431, p < 0,001, B = 0,552, SE(B) = 0,157$, i u GH grupi: Wald $\chi^2(2) = 6,595, p = 0,037, B = 0,456, SE(B) = 0,183$. Takođe, utvrđen je statistički značajan efekat nivoa STAI-T anksioznosti na GSR i u K grupi: Wald $\chi^2(2) = 10,992, p = 0,004, B = 0,598, SE(B) = 0,184$, i u GH grupi: Wald $\chi^2(2) = 13,277, p = 0,001, B = 0,817, SE(B) = 0,331$. U obe grupe, majke koje sui male visok nivo i STAI-S i STAI-T

anksioznosti imale su više pretermijskih porođaja u odnosu na majke sa niskim i umerenim nivoom anksioznosti.

Konačno, linearna regresija je primenjena u cilju ispitivanja predikcije TT na osnovu varijabli STAI-S, STAI-T, SKP i RePi kao prediktora. Primenom enter metode linearne regresije moguće je objasniti većinu varijacija u TT u K grupi: $F(4, 38) = 6,184$, $p = 0,001$, $R = 0,628$, $R^2 = 0,394$, $R^2_{Adjusted} = 0,331$, i u GH grupi: $F(4, 35) = 14,513$, $p < 0,001$, $R = 0,790$, $R^2 = 0,624$, $R^2_{Adjusted} = 0,581$.

TABELA 6 Sažetak Linearne Regresione Analize doprinosa varijabli STAI-S, STAI-T, SKP i RePi prediktivnosti vrednosti telesne težine na rođenju kod fetusa iz K (N=43) i GH (N=40)

Variables	K				GH			
	B	SE(B)	t	p	B	SE(B)	t	P
<i>STAI-S</i>	-26,143	14,179	-1,844	0,07	-28,179	9,925	-1,839	0,08
<i>STAI-T</i>	-3,207	6,314	-2,068	0,041*	-34,476	5,196	-2,839	0,021*
<i>SKP</i>	8,430	11,794	0,715	0,479	7,870	7,022	2,792	0,038*
<i>RePi</i>	-13,013	8,693	-1,497	0,084	-23,834	5,446	-3,377	0,017*

Napomena – K: trudnice sa normalnim vrednostima krvnog pritiska, GH: trudnice sa gestacionom hipertenzijom, STAI-S: anksioznost kao trenutno stanje, STAI-T: anksioznost kao crta ličnosti, SKP: sistolni krvni pritisak izražen u mmHg, RePi: relativni promena pulsatilnog indeksa protoka krvi kroz fetalnu srednju cerebralnu arteriju nakon definisanog auditivnog stimulusa, B: nestandardizovani koeficijent, SE (B): standardna greška od B, tačne vrednosti p su prikazane, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Tabela 6 prikazuje da jedino nivo STAI-T anksioznosti daje statistički značajan doprinos prediktivnosti TT u K grupi. Kada je GH grupa u pitanju, utvrđen je statistički značajan doprinos prediktora STAI-T, SKP i RePi vrednostima TT.

Logistička regresiona analiza je primenjena u cilju predikcije GSR primenom prediktora STAI-S, STAI-T, SM i RePi. Primenom kompletnog modela (eng. *full model*) u odnosu na model koji primenjuje samo konstante (eng. *constant-only model*) pokazana je statistički značajna prediktivnost. Prediktorima je bilo moguće objasniti 79,5% varijacija u pojavi pretermijskog u odnosu na terminski porođaj: ($\chi^2 (7) = 38,092$, $p < 0,001$, Nagelkerke's $R^2 = 0,571$). Voldov kriterijum je pokazao da varijabla grupa (K, GH): $B = 1,538$, $SE(B) = 0,520$, Wald $\chi^2 = 8,728$, $p = 0,003$ i STAI-T nivo: $B = -0,203$, $SE(B) = 0,076$, Wald $\chi^2 = 7,208$, $p = 0,007$ statistički značajno doprinose prediktivnosti GSR. Varijable STAI-S, ST i RePi nisu se pokazale kao statistički značajni prediktori GSR.

Kako bismo utvrdili da li na ove rezultate utiče neki od rizikofaktora iz neonatalnog/perinatalnog perioda, urađena je analiza distribucije rizikofaktora u K i GH grupi. Rezultati su prikazani u Tabeli 7.

TABELA 7 Zastupljenost pojedinačnih perinatalnih/ ranih postnatalnih faktora rizika u K i GH grupi

Riziko-faktor		Grupa				p
		K		GH		
		N	%	N	%	
Reanimacija	ne	40	93%	35	87,5%	0,473
	da	3	7%	5	12,5%	
Terapija O ₂	ne	39	90,7%	31	77,5%	0,098
	da	4	9,3%	9	22,5%	
Hipoksija	ne	41	95,3%	34	85%	0,147
	da	2	4,7%	6	15%	
Inkubator	ne	38	88,4%	28	70%	0,038*
	da	5	11,6%	12	30%	
Izoleta	ne	41	95,3%	39	97,5%	1,000
	da	2	4,7%	1	2,5%	
Žutica	ne	28	65,1%	29	72,5%	0,469
	da	15	34,9%	11	27,5%	
Produžena žutica	ne	41	95,3%	38	95%	1,000
	da	2	4,7%	2	5%	
Ostalo	ne	38	88,4%	32	80%	0,294
	da	5	11,6%	8	20%	

Iz tabele 7 se vidi da je procenat beba koje su bile u inkubatoru statistički značajno veći u GH grupi u odnosu na K grupu ($p=0,038$). Ostale razlike nisu statistički značajne, mada je evidentno da je procenat rizikofaktora veći kod trudnica iz GH grupe u poređenju sa K grupom ali bez statistički značajnih razlika u pogledu pojedinačnih rizikofaktora.

4.5 Rezultati analize efekta prenatalne anksioznosti trudnice i gestacijske hipertenzije na rani razvoj deteta na uzrastu od 3 godine

U obe grupe, svaka beba je prošla standardni, postnatalni slušni skrining tako da su obe grupe ujednačene u pogledu slušnog statusa. S obzirom da su sve bebe prošle slušni skrining (utvrđeno uredno stanje sluha) obezbeđen je validan uzorak za ispitivanje potencijalne veze između RePi i drugih postnatalnih mera.

Nije utvrđen statistički značajan efekat STAI-S na PLR, RMR, PNGJR, PNSMR i PNSER u K niti u GH grupi. Međutim, utvrđen je statistički značajan efekat STAI-T na PNGJR u K grupi: $F(1,40) = 9,526$, $p = 0,004$, $\eta^2 = 0,196$, Cohen's $d = 0,96$, i u GH grupi: $F(1,37) = 10,197$, $p = 0,001$, $\eta^2 = 0,274$, Cohen's $d = 0,89$. Takođe, utvrđen je statistički značajan efekat STAI-T anksioznosti na PNSER u GH grupi: $F(1,37) = 6,004$, $p = 0,019$, $\eta^2 = 0,133$, Cohen's $d = 0,69$.

Deca majki sa visokim vrednostima STAI-T anksioznosti postizala su značajno niže vrednosti skorova na subskalama govorno-jezičkog i socio-emocionalnog razvoja u odnosu na decu majki sa niskom ili umerenom anksioznošću (Tabela 8).

Poredeći decu iz K i GH grupe u razvijenosti govorno-jezičkih sposobnosti, utvrđen je statistički značajan efekat grupe na PNGJR kod dece majki sa visokim vrednostima STAI-T: $F(1,79) = 9,254$, $p = 0,0018$, $\eta^2 = 0,198$, Cohen's $d = 0,71$. Ovaj rezultat ukazuje da pored negativnog efekta anksioznosti, postoji i negativan efekat hipertenzije na rani govorno-jezički razvoj.

Sličan rezultat dobijen je i kada su poređeni skorovi PNSER između dece iz K i GH grupe u odnosu na visok nivo prenatalne STAI-T anksioznosti. Dobijeni rezultati ukazuju da postoji značajan efekat grupe na skor na PNSER: $F(1,79) = 8,150$, $p = 0,0021$, $\eta^2 = 0,186$, Cohen's $d = 0,74$. Deca iz GH grupe majki sa visokom STAI-T anksioznosti postizala su statistički značajno niže vrednosti PNSER u odnosu na decu majki iz K grupe sa takođe visokim vrednostima STAI-T anksioznosti.

TABELA 8. Mere ranog razvoja dece iz K (N=43) i GH (N=40) grupe u odnosu na nivo prenatalne anksioznosti trudnice

GRUPA	STAI	NIVO	PLR	RMR	PNGJR	PNSMR	PNSER
K	STAI-S	niska	12,21 (1,26)	12,10 (1,20)	35,92 (3,18)	34,20 (2,27)	33,25 (2,20)
		srednja	12,24 (1,24)	12,06 (1,29)	35,88 (2,85)	33,50 (2,44)	33,15 (2,15)
		visoka	13,21 (1,85)	12,14 (1,28)	35,90 (3,42)	33,55 (2,80)	33,35 (3,10)
	STAI-T	niska	13,04 (1,88)	12,20 (1,19)	35,80 (2,45)	34,95 (2,12)	33,65 (2,05)
		srednja	13,07 (1,95)	13,00 (1,37)	34,25 (2,84)	35,10 (1,95)	32,85 (1,86)
		visoka	14,00 (1,82)	12,80 (1,31)	31,55 (2,72)*	34,25 (2,35)	32,15 (2,44)
		Ukupno	12,96 (1,76)	12,38 (1,27)	34,88 (2,91)	34,26 (2,32)	33,07 (2,3)
GH	STAI-S	niska	12,98 (2,86)	12,50 (1,32)	32,80 (2,25)	33,55 (2,05)	32,18 (1,95)
		srednja	12,65 (2,24)	12,70 (1,41)	33,45 (1,86)	34,75 (2,27)	31,85 (2,85)
		visoka	13,80 (2,09)	12,65 (1,38)	32,80 (1,44)	33,15 (2,68)	32,40 (3,27)
	STAI-T	niska	13,55 (2,96)	13,40 (1,49)	33,60 (2,32)	32,42 (2,66)	32,15 (2,09)
		srednja	14,05 (3,35)	13,30 (1,33)	30,90 (2,08)	32,17 (2,85)	31,60 (2,84)
		visoka	14,50 (3,85)	13,60 (1,21)	28,20 (2,35)*	32,00 (2,50)	27,80 (2,40)*
		Ukupno	13,59 (2,80)	13,03 (1,36)	31,96 (2,05)	33,01 (2,50)	31,33 (2,57)

Napomena – K: trudnice sa normalnim vrednostima krvnog pritiska, GH: trudnice sa gestacionom hipertenzijom, STAI-S: anksioznost kao trenutno stanje, STAI-T: anksioznost kao crta ličnosti, PLR: početak lingvalnog razvoja; RMR: rani motorni razvoj (prohodavanje); PNGJR: procenjeni nivo govorno-jezičkog razvoja; PNSMR: procenjeni nivo senzomotornog razvoja; PNSER: procenjeni nivo socio-emocionalnog razvoja; prikazana je srednja vrednost (standardna devijacija) uzrasta iskazanog u mesecima.

* $p < 0,01$.

Sledeći nivo analize bio je da se ispita prediktivnost modela za PNGJR (varijable uključene kao prediktori: STAI-S, STAI-T, SKP, VR i RePi) u obe grupe. Primenjena je linearna regresiona analiza, pun linearni model sa primenom enter metode. Ovim modelom može se objasniti značajna količina varijacija u PNGJR skoru u K grupi: $F(4, 39) = 7,219$, $p < 0,05$, $R = 0,614$, $R^2 = 0,688$, $R^2_{Adjusted} = 0,496$ i u GH grupi: $F(4, 36) = 14,385$, $p < 0,001$, $R = 0,748$, $R^2 = 0,698$, $R^2_{Adjusted} = 0,644$.

Kada je svaka varijabla posmatrana pojedinačno (Tabela 9), utvrđena je visoka prediktivnost PNGJR skora na osnovu vrednosti STAI-T i RePi u K grupi. U GH grupi utvrđena je visoka prediktivnost PNGJR skora na osnovu vrednosti STAI-T, SKP, VR i RePi.

Visoke vrednosti STAI-T, SKP, VR i RePi mogu biti prediktor nižih skorova PNGJR u GH grupi. Uočen je sličan trend i u K grupi – duže vreme reaktivnosti fetusa na zvučni stimulus se dovodi u vezu sa nižim vrednostima PNGJR. Međutim, analiza nije pokazala da su navedene prediktivnosti i statistički značajne. U tom smislu, mogu se posmatrati isključivo kao trend.

TABELA 9 Sažetak Linearne Regresione Analize doprinosa varijabli STAI-S, STAI-T, SKP, VR i RePi prediktivnosti vrednosti procenjenog nivoa govorno-jezičkog razvoja kod dece iz K (N=43) i GH (N=40)

Variables	K				GH			
	B	SE(B)	t	P	B	SE(B)	t	P
<i>STAI-S</i>	-2,508	1,086	-0,844	0,104	-3,637	2,889	-1,04	0,09
<i>STAI-T</i>	-3,425	5,769	-2,147	0,042*	-24,993	6,2276	-4,102	0,01***
<i>SKP</i>	0,930	0,834	0,557	0,511	-6,24	2,65	2,685	0,032*
<i>VR</i>	-2,155	2,699	-1,548	0,08	-4,628	4,318	-3,014	0,041*
<i>RePi</i>	-3,025	0,849	-2,758	0,041*	-20,130	6,145	-4,227	0,01*

Napomena – K: trudnice sa normalnim vrednostima krvnog pritiska, GH: trudnice sa gestacionom hipertenzijom, STAI-S: anksioznost kao trenutno stanje, STAI-T: anksioznost kao crta ličnosti, SKP: sistolni krvni pritisak izražen u mmHg, VR: vreme reakcije fetusa na definisani auditivni stimulus, RePi: relativni promena pulsatilnog indeksa protoka krvi kroz fetalnu srednju cerebralnu arteriju nakon definisanog auditivnog stimulusa, B: nestandardizovani koeficijent, SE (B): standardna greška od B, tačne vrednosti p su prikazane, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Kada je svaka varijabla posmatrana pojedinačno (Tabela 9), utvrđena je visoka prediktivnost PNGJR skora na osnovu vrednosti STAI-T u K grupi. U GH grupi utvrđena je visoka prediktivnost PNGJR skora na osnovu vrednosti STAI-T i SKP.

Sledeći nivo analize bio je da se ispita prediktivnost modela za PNSER (varijable uključene kao prediktori: STAI-S, STAI-T, SKP, VR i RePi) u obe grupe (Tabela 10). Primenjena je linearna regresiona analiza, pun linearni model sa primenom enter metode. Ovim modelom može se objasniti značajna količina varijacija u skorovima PNSER u K grupi: $F(4, 39) = 6,597$, $p < 0,05$, $R = 0,574$, $R^2 = 0,628$, $R^2_{Adjusted} = 0,596$ i u GH grupi: $F(4, 36) = 13,682$, $p < 0,001$, $R = 0,668$, $R^2 = 0,646$, $R^2_{Adjusted} = 0,601$.

TABELA 10 Sažetak Linearne Regresione Analize doprinosa varijabli STAI-S, STAI-T, SKP, VR i RePi prediktivnosti vrednosti procenjenog nivoa socio-emocionalnog razvoja kod dece iz K (N=43) i GH (N=40)

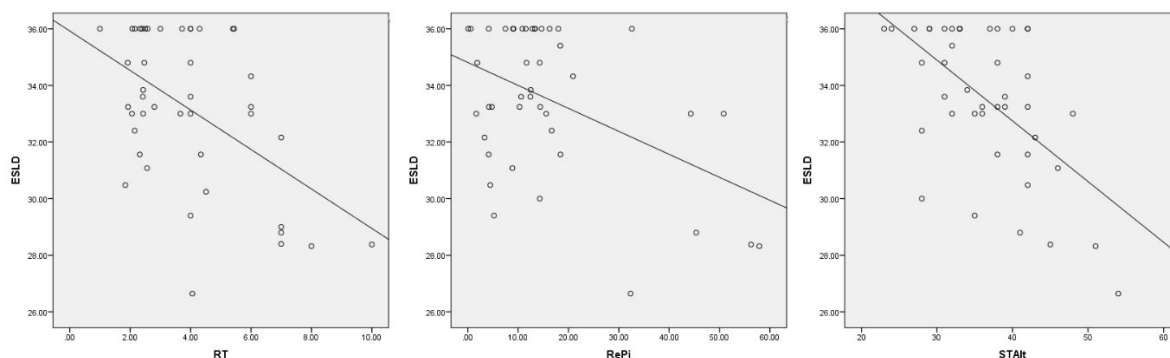
Variables	K				GH			
	B	SE(B)	t	p	B	SE(B)	t	P
<i>STAI-S</i>	-1,908	0,786	-0,695	0,214	-2,667	2,364	-1,339	0,114
<i>STAI-T</i>	-3,150	3,907	-2,055	0,044*	-21,472	6,306	-5,689	0,01***
<i>SKP</i>	2,455	5,994	0,411	0,673	4,557	4,638	3,774	0,023*
<i>VR</i>	1,059	3,445	-0,704	0,117	1,288	4,105	-0,786	0,109
<i>RePi</i>	-0,063	8,403	-1,227	0,099	-2,205	6,247	-1,068	0,106

Napom

ena – K: trudnice sa normalnim vrednostima krvnog pritiska, GH: trudnice sa gestacionom hipertenzijom, STAI-S: anksioznost kao trenutno stanje, STAI-T: anksioznost kao crta ličnosti, SKP: sistolni krvni pritisak izražen u mmHg, VR: vreme reakcije fetusa na definisani auditivni stimulus, RePi: relativni promena pulsatilnog indeksa protoka krvi kroz fetalnu srednju cerebralnu arteriju nakon definisanog auditivnog stimulusa, B: nestandardizovani koeficijent, SE (B): standardna greška od B, tačne vrednosti p su prikazane, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Da li postoji korelacija između STAI-S, STAI-T, VR, RePi i PNGJR, PNSMR i PNSER?

Utvrđena je statistički značajna negativna linearna korelacija između VR i PNGJR: $r(38) = -0,597$, $p = 0,001$, RePi i PNGJR: $r(38) = -0,380$, $p = 0,016$, kao i STAI-T i PNGJR: $r(38) = 0,394$, $p = 0,012$ (Slika 3). Takođe, utvrđena je slaba negativna korelacija između VR i PNSMR: $r(38) = -0,297$, $p = 0,62$, STAI-T i PNSMR: $r(38) = -0,309$, $p = 0,57$, i RePi i PNSMR: $r(38) = -0,277$, $p = 0,84$, ali nije pređen prag statističke značajnosti (Slika 3).



Slika 3. Distribucija postignuća na subskali procene govorno-jezičkog razvoja (PNGJR) u odnosu na fetalno vreme reakcije (VR), relativni pulsatilni indeks (RePi) i STAI-T skor u grupi sa gestacijskom hipertenzijom (GH). Prikazane su parcijalne korelacije (vrednosti linearnog R^2) kontrolisane za pol i gestacijsku starost na rođenju (kovarijacije).

5 DISKUSIJA

5.1 Prenatalna anksioznost

Brojna epidemiološka i eksperimentalna istraživanja pokazala su da anksioznost majke može dovesti do gestacijske hipertenzije i komplikacija povezanih sa njom, i/ili obrnuto. Značajni uticaji emocionalnog stresa, posebno anksioznosti i depresije na pojavu poremećaja povezanih sa hipertenzijom u trudnoći su prethodno opisani (Kurki i sar., 2000; Leeners i sar., 2007; Winkel i sar., 2015). Stoga smo nastojali da ispitamo da li se gestacijska hipertenzija može dovesti u vezu sa anksioznošću majke bez obzira na to da li je u pitanju anksioznost kao trenutno stanje ličnosti (STAI-S) ili anksioznost kao crta/osobina ličnosti (STAI-T). U našem istraživanju nisu uočene značajne razlike između GH i K grupa u odnosu na rezultate na STAI-S skali, iako je srednja vrednost STAI-S bila veća u GH grupi.

Dalje, ispitanice u GH grupi imale su značajno višu srednju vrednost rezultata na STAI-T skali što može da ukazuje na povezanost između anksioznosti kao osobine ličnosti i razvoja gestacijske hipertenzije tokom poslednjeg trimestra trudnoće (Laken i sar., 1986). Slični rezultati dobijeni su u nedavnoj studiji Suzuki i sar. (2015). Autori su uočili povećanu učestalost hipertenzije kod trudnica sa višim nivoima anksioznosti u poređenju sa zdravim kontrolama. Kurki i sar. (2000) su uočili značajno povećanu učestalost preeklampsije kod žena sa anksioznošću tokom prvog trimestra trudnoće. Moramo napomenuti da je naš uzorak imao veći broj ispitanica sa umerenim i visokim nivoima STAI-S i STAI-T. Studije ukazuju na povećanu učestalost anksioznosti kod trudnica u poređenju sa ženama koje nisu u drugom stanju, što može ukazati na veći nivo anksioznosti kod trudnica generalno (Adewuya i sar., 2006; Gunning i sar., 2010; Hamid i sar., 2008). Slično našoj studiji i Faisal-Cury i Menezes (2007) su u svojoj studiji radjenoj u Brazilu utvrdili da je prevalenca anksioznosti kao trenutnog stanja kod trudnica 59,5%, a anksioznosti kao osobine ličnosti 45,3%. Postavlja se i pitanje socio-ekonomskih činilaca kao mogućih uzroka pojave prenatalne anksioznosti.

Trudnoća je jedan od najznačajnijih perioda za ženu. Ako je žena zdrava, stabilna psihički i emocionalno, a trudnoća željena od oba roditelja i sredina visoko stimulativna i nisko stresna, preobražaj žene u majku teče spontano i radosno, jer je priroda u nju ugradila sve ono što je potrebno da bezbedno donese novi život. Hormonske promene tokom trudnoće, uključujući značajno povećanje estrogena, a naročito progesterona, mogu uzrokovati, manje manifestacije preosetljivosti i manje razdražljivosti, kao i kratke promene raspoloženja, povremenu umerenu anksioznost, a u prvom tromesečju trudnoće može se javiti i mučnina sa povraćanjem itd. Ovakve manifestacije su normalan odraz promena u njenom telu vezanih za tzv. drugo stanje. Međutim, emotivno i psihički nespremljene žene, čija je trudnoća slučajna, stresna sredina, prisilne promene načina života, loša komunikacija u porodici i sa kolegama, prevelika zabrinutost za zdravlje nerođenog deteta, finansijske i materijalne poteškoće - sve to daje određeni doprinos nastanku ili pogoršanju psihoemocionalne ravnoteže tokom trudnoće i pojavu različitih stepena anksioznosti i stresa.

Potrebno je razvijati programe za ranu detekciju anksioznosti u trudnoći i primenom nefarmakoloških mera posebno kroz psihološka savetovališta raditi na ublažavanju potencijalnih negativnih efekata koje ona može imati na potomstvo.

5.2 Korelacija anksioznost trudnica, gestacijske hipertenzije i promene u fetalnom protoku krvi kroz ACM kao reakcije na definisanu slušnu stimulaciju

Protok krvi fetusa kroz ACM nakon definisanog slušnog stimulusa govori nam ne samo o funkcionisanju fetalnog slušnog sistema, već i o stepenu grubog sazrevanje CNS i opšteg stanja *in utero* (Dobrijević i sar., 2009). Već je nekoliko istraživačkih grupa ukazalo na vezu između fetalnih odgovora na auditivne stimuluse i stanja tokom porođaja (Luz i sar., 1980; Luz, 1985; Eswaran i sar., 1999). Prema našem saznanju, ova studija je prva studija koje se bavila ispitivanjem korelacije nivoa anksioznosti kao stanja i osobine ličnosti i RePi promena fetalnog protoka krvi kroz ACM tokom PSS procedure kod normotenzivnih trudnica i trudnica sa gestacijskom hipertenzijom. U našem istraživanju ispitivali smo fetuse počev od poslednjeg tromesečja trudnoće. Glavni razlog za to je trenutak kada je slušni sistem dovoljno zreo da se mogu izmeriti fetalne reakcije na definisanu zvučnu stimulaciju. Drugi razlog je to da je ukupna reaktivnost fetusa izraženija u drugoj polovini trudnoće, jer fetus postaje zreliji.

Fetusi iz GH grupe imali su veće RePi vrednosti kao odgovor na definisanu zvučnu stimulaciju u poređenju sa fetusima iz kontrolne grupe. NG u vreme testiranja, godine trudnoća i pol fetusa nisu imali značajan uticaj na RePi kod obe ispitivane grupe. Ovi nalazi su u skladu sa prethodnim radom koji je ukazao na vezu gestacijske hipertenzije i značajno veće promena fetalne cerebralne cirkulacije kroz ACM kao reakcije na definisanu zvučnu stimulaciju (Plesinac i sar., 2013). Sjöström i saradnici (1997) su uočili izmenjenu fetalnu cerebralnu cirkulaciju kod trudnica sa hipertenzijom u poređenju sa kontrolama. Zaključili su da te izmene (smanjen Pi, korigovan za srčani ritam fetusa, u fetalnoj ACM kod hipertenzivnih trudnica) odražavaju promene u raspodeli protoka krvi kod fetusa. U našoj studiji nismo analizirali smer protoka krvi (povećanje ili smanjenje protoka krvi), već ukupnu veličinu promene protoka krvi u ACM. Naši rezultati su u skladu sa prethodnim sličnim istraživanjima koja dovode u vezu hipertenziju kod trudnica i izmenjenu reaktivnost fetusa kao odgovor na zvučnu stimulaciju (Kisilevsky i sar., 2011; Lee i sar., 2007). Ove studije su pokazale potencijalnu povezanost između preeklampsije i gestacijske hipertenzije i odsustva ili odloženog ubrzanja srčanog ritma fetusa kao odgovor na majčin glas. Autori su postavili hipotezu da gestacijska hipertenzija može biti povezana sa kašnjenjem u sazrevanju slušnog sistema kao i sa razvojem centralnog nervnog sistema. Ove velike promene u vrednosti RePi kao odgovor na definisanu zvučnu stimulaciju kod hipertenzivnih trudnica mogu ukazivati na to da je više krvi usmereno prema mozgu fetusa kao neka vrsta kompenzatornog mehanizma.

Naše istraživanje ukazuje na značajan efekat i STAI-S i STAI-T na vrednosti RePi u obe ispitivane grupe. Fetusi trudnica koje su imale visoke nivoe anksioznosti i na STAI-S i na STAI-T skali, imali su veće vrednosti RePi u poređenju sa fetusima trudnica sa niskim i srednjim vrednostima anksioznosti na STAI-S i STAI-T skali. Tekseira i saradnici (1999) došli su do sličnih rezultata u svojoj studiji. Oni su merili protok krvi u pupčanoj arteriji kod trudnica sa anksioznošću i zdravih trudnica i uočili su pozitivnu asocijaciju između maksimalne i srednje vrednosti arterijske otpornosti i nivoa anksioznosti. Međutim, jedna studija je pokazala da ne postoji asocijativni odnos između protoka krvi u uterusu i nivoa anksioznosti (Kent i sar., 2002).

Pored toga, u našoj studiji, uspostavljena je pozitivna korelacija između vrednosti RePi-ja, sistolnog (SP) i dijastolnog (DP) pritiska trudnica i rezultata na STAI-S i STAI-T skali u obe ispitivane grupe. Regresiona analiza pokazala je da se vrednosti RePi-ja mogu predvideti rezultatima STAI-S i STAI-T skale u K grupi. U GH grupi, RePi vrednost može

biti predviđena SP-om, kao i rezultatima na STAI-S i STAI-T skali. Ovi rezultati dovode do hipoteze da gestacijska hipertenzija i nivo anksioznosti mogu biti faktori koji se dovode u vezu sa fetalnom reakcijom na definisanu zvučnu stimulaciju. Nedavna studija utvrdila je povećanje RePi u ACM kod fetusa majki sa anksioznošću i gestacijskom hipertenzijom (Vujović i sar., 2018). Fetusi trudnica sa GH i onih sa povećanim nivoima anksioznosti imaju veći protok krvi kroz ACM nakon zvučne stimulacije nego oni čije majke imaju niže nivoe anksioznosti. Veza je više izražena za anksioznost kao osobinu ličnosti (STAI-T) nego za anksioznost kao trenutno stanje (STAI-S). Postavlja se pitanje da li anksioznost kao trenutno stanje i anksioznost kao crta ličnosti deluju slično u indukciji autonomnog nervnog sistema i oslobađanja hormona stresa koji vode do porasta otpornosti u pupčanoj arteriji i arterijskog pritiska koji dovodi do smanjenja protoka krvi u materici. Ovaj proces bi dalje mogao dovesti do redistribucije tj. preusmeravanja veće količine krvi u fetalni mozak. Međutim mehanizam koji leži u osnovi odnosa između emocionalnog stanja trudnice i fetalne cerebralne cirkulacije, još uvek je u velikoj meri nepoznat. Anksioznost kao osobina ličnosti nastaje kao odgovor na percipiranu preteću situaciju. Ako majka ima visok nivo ove anksioznosti i hipertenziju, onda se hipertenzija može smatrati kao preteći faktor. Ovo bi moglo da razjasni naše rezultate u kojima je prikazano da postoji veza između višeg RePi-ja kod fetusa trudnica sa gestacijskom hipertenzijom i anksioznošću kao osobine ličnosti u odnosu na normotenzivne trudnice.

Kako anksioznost utiče na fetalni i rani postnatalni razvoj, može biti korisno kreiranje programa za smanjenje stresa i anksioznosti kod majki tokom trudnoće. Potencijalni subjekti koji su pod rizikom za uredan prenatalni i postnatalni razvoj mogu se identifikovati korišćenjem jednostavnog, neinvazivnog ultrazvučnog merenja na osnovu PSS procedure. Shodno tome prenatalni slušni skrining (RePi vrednost kao indikator promene protoka krvi kroz ACM nakon definisane zvučne stimulacije) može imati potencijal da se koristiti kao procedura koja detektuje ne samo fetalnu reaktivnost na definisanu zvučnu stimulaciju, već i zrelost centralnog nervnog sistema. U tom smislu, potrebno je istraživanje na većem broju ispitanika kako bi se standardizovala i optimizovala pouzdanost prenatalnog slušnog skrininga i njena primena kao standardne prenatalne skrining tehnike. Kao što je rečeno, naš uzorak je bio obeležen visokom anksioznošću, tako da moramo biti oprezniji u pogledu generalizacije. Dobro znamo da je visoko kontrolisani uzorak kohortne studije obično teško dobiti. Međutim, potrebno je ispitati mnogo veći broj trudnica sa pravilnijom distribucijom anksioznosti u sva tri stratum kako bi se ispitao uticaj anksioznosti na fetalnu cerebralnu cirkulaciju i ishoda na rođenju. Imajući ovo na umu, još jedno ograničenje naše studije je bilo to da je analizirana vrednost ukupne promene veličine protoka kroz ACM, dakle RePi a ne i smer protoka.

5.3 Korelacija gestacijske hipertenzije, anksioznosti trudnica i neonatalnog ishoda

Sledeći nivo analize bio je usmeren na istraživanje efekata gestacijske hipertenzije i prenatalne anksioznosti majke (i kao trenutnog stanja i kao osobine ličnosti) na porođajni ishod (težina na rođenju, Apgar skor, gestacijska starost fetusa na rođenju). Rezultati nisu pokazali razlike između K i GH grupa u smislu neonatalne težine i AS nakon kontrolisanja za starost trudnice, pol i gestacijsku starost fetusa na rođenju. Nismo uočili efekat pola beba i godina trudnice na porođajnu težinu i Apgar skor. Kao što se i očekivalo, uočili smo snažan efekat gestacijske starosti fetusa na rođenju na porođajnu težinu u obe ispitivane grupe. Koristeći generalizovani linearni model, utvrdili smo značajan uticaj grupe (K, GH) na ishod

porođaja. Veći broj pretermijskih porođaja bio je u GH grupi u odnosu na K grupu. Ovi rezultati nisu saglasni sa studijama koje su opisale značajan efekat gestacijske hipertenzije na porođajnu težinu. Međutim, rezultati nekoliko studija u skladu su sa našim rezultatima. Xiong i saradnici (1999) uočili su značajan efekat preeklampsije, ali ne i gestacijske hipertenzije na porođajnu težinu novorođenčeta. Slični rezultati publikovani su u još tri studije (Xiong i Fraser; 2004; Arshad i sar., 2011; Misra, 1996). U našoj studiji, gestacijska hipertenzija nije imala efekat na porođajnu težinu novorođenčadi kada se kontroliše ishod porođaja. Međutim, primetili smo povećan rizik za prevremeni porođaj u GH grupi. Nismo uočili nikakav efekat GH na AS meren u petom minutu. Vredi spomenuti da je nekoliko autora dovelo u pitanje pouzdanost i validnost AS (Little i sar., 2015). Trenutno, upotreba ovog rezultata tokom kliničke rutine pokazuje veliku varijabilnost između različitih posmatrača (Little i sar., 2015). To je možda razlog što nismo našli efekat GH na AS u našem uzorku.

Utvrđili smo da postoji značajan efekat anksioznosti majke kao osobine ličnosti na porođajnu težinu u obe ispitivane grupe. Post-hoc analiza pokazala je da je neonatalna težina bila niža kod trudnica sa visokom stepenom anksioznosti u odnosu na neonatalnu težinu beba čije su majke imale niske i srednje nivoe anksioznosti. Nismo videli značajan efekat STAI-S ili STAI-T na AS u C ili GH grupama. Ipak, generalizovani linearni model pokazao je značajan efekat STAI-T anksioznosti na ishod porođaja u obe grupe. Trudnice sa visokim STAI-T nivoima anksioznosti imale su više pretermijskih porođaja u poređenju sa onima sa niskim i srednjim nivoom anksioznosti. Ovo je u skladu sa prethodnim istraživanjima koja pokazuju da postoji negativan efekat prenatalne anksioznosti trudnice na porođajnu težinu novorođenčadi (Copper i sar., 1986; Mulder i sar., 2002; Nasreen i sar., 2010; Ding i sar., 2014;). Međutim Sjöström i saradnici (1997) i Kaitz i saradnici (2015) nisu uočili značajnu razliku u porođajnoj težini između novorođenčadi majki sa visokom anksioznošću u odnosu na majke sa niskim nivoima anksioznosti. Potencijalni razlog zašto su ovi nalazi različiti u poređenju sa našima bi mogao biti ukorenjen u nedostatku kontrole za moguće doprinoseće faktore u tim studijama.

Vraćajući se našoj studiji, primetili smo da postoji snažna prediktivnost modela (STAI-S, STAI-T, SP i RePi) za neonatalnu težinu u obe grupe. STAI-T je bila značajan prediktor porođajne težine u C grupi. Za GH grupu prediktori porođajne težine bili su STAI-T, SP i RePi. Analiza logističke regresije pokazala je to da su u obe grupe, nivoi STAI-T bili značajan prediktor porođajne težine. Brojne studije su ukazale na to da povišeni nivoi prenatalne anksioznosti imaju posledice i utiču kako na prenatalni tako i na postnatalni razvoj beba. Kortizol majke može direktno uticati na HPA osu fetusa direktnim transportom u fetalnu cirkulaciju ili smanjenjem uteroplacentarnog protoka krvi, koji bi mogao dovesti do prevremenog porođaja (Takahashi, 1998). Ding i saradnici (2014) su takođe u svojim istraživanjima pokazali negativan uticaj prenatalne anksioznosti kao osobine ličnosti na porođajnu težinu i povećan rizik od prevremenog porođaja bez obzira na gestacijsku nedelju u kojoj je procenjena anksioznost. Efekat visoke prenatalne anksioznosti na neonatalni ishod pronađen je u još nekim studijama (Copper i sar., 1996; Shahhosseini i sar., 2015; Pavlov i sar., 2014; Vujović i sar., 2018). Lučenje hormona stresa izaziva promene u imunološkom sistemu i protoku krvi u uterusu tokom trudnoće, što dovodi do povećane mogućnosti pretermijskog porođaja i niske porođajne težine (Davis i sar., 2004; Misra i sar., 1996; Teixeira i sar., 1999). Međutim u studiji koji su sprovedeli Littleton i saradnici (2007) nije zabeležena značajna korelacija između prenatalne anksioznosti trudnica i gestacijske nedelje na rođenju. Naši nalazi su još jedan dokaz negativnog uticaja prenatalne STAI-T anksioznosti na neonatalni ishod, bez obzira na prisustvo gestacijske hipertenzije.

Porođaj je važan fenomen i može biti jedan od stresnijih događaja koje majke doživljavaju tokom svog života (Masoudi i sar., 2014). Hormoni, kao što su kateholamini,

kortizol, epinefrin i beta-endorfini, koji se luče kao odgovor na napetost i anksioznost, utiču na napredovanje cervikalne dilatacije. S druge strane, oni utiču na glatke mišiće materice i smanjuju kontraktilnu moć materice, kao i njenu efikasnost u procesu porođaja i na kraju produžavaju porođaj, povećavajući bol i dovodeći do anksioznosti (Hall i sar., 2009; Copper i sar., 1996). Tokom dugotrajne anksioznosti, stimuliše se autonomni nervni sistem što dovodi do povećanja kontrakcije glatkih mišića arterijskog sistema. To kasnije smanjuje uteroplacentni protok krvi, kao i dovod kiseonika u matericu, što dovodi do hipoksije fetusa i povećava abnormalni ritam srčanog rada fetusa (Arai i sar., 2008; Arai i sar., 2009). Intrauterina hipoksija je važan faktor rizika za smrtnost novorođenčadi i nepovoljnih ishoda u ranom detinjstvu, što uzrokuje probleme u 5-10% trudnoća (Lawn i sar., 2005). Svaki hipoksijski događaj dovodi do kompenzacione reakcije fetusa koja povećava hematopoezu i ulazak nezrelih crvenih krvnih zrnaca u krvotok fetusa, što je povezano s prenatalnom hipoksijom (Ghosh i sar., 2003). Pipers i saradnici (1979) su u svom istraživanju uočili da je hipoksija fetusa povezana sa pojačanim dotokom krvi u srce, nadbubrežne žlezde i mozak i smanjenim dotokom krvi ka viscerarnim organima (kao što je digestivni trakt), bubrezima i plućima.

Uticaaj prenatalnog stresa majke na fetus se ostvaruje posredstvom neuroendokrine funkcije majke. Psihološki stres tokom trudnoće povezan je sa HPA osom (tj. povećanjem nivoa kortizola i CRH-zavisnih hormona i deregulacijom simpatičkog sistema (tj. povišenim nivoima noradrenalina i kardiovaskularne funkcije). Podaci iz većeg broja studija pokazuju da majčina HPA osa i simpatoadrenalna funkcija tokom trudnoće utiču na razvoj fetusa. Ispitivanja 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaze tipa 2 (11 β -HSD2) pokazala su da ovaj enzim doprinosi nepovoljnim ishodima rođenja. 11 β -HSD2 katalizuje brzu konverziju kortikosterona majke u inertni 11-dehidrokortikosteron, što ima ulogu fiziološke odbrane od majčinih hormona stresa glukokortikoida. Anksioznost majke negativno korelira sa ekspresijom placentalne 11 β -HSD2 mRNK i aktivnošću koja smanjuje funkciju placentalne barijere. Studije su pokazale da prekomerno izlaganje glukokortikoidima majke izazvano smanjenjem ekspresije i aktivnosti mRNK 11 β -HSD2 povećava šansu pretermenskog porođaja i niske težine na rođenju (Ding i sar., 2014).

Istraživanja pokazuju da davanje sintetičkih glukokortikoida majci dovodi do smanjenja težine fetusa do 25% (Jobe i sar., 1998). Simpato-adrenalna deregulacija majke (tj. povišeni nivo noradrenalina kod majke), povezana je sa malom težinom novorođenčeta (Field i sar., 2004), a davanje noradrenalina izaziva kontrakcije pupčane arterije i smanjenje protoka krvi kroz ovu arteriju (Damron i sar., 2004). Dodatno, davanje noradrenalina skotnoj ovcu utiče na pupčanu arteriju i protok krvi u posteljici i smanjuje koncentraciju insulina fetusa, povećava koncentraciju fetalnog insulina sličnog faktora rasta vezujućeg proteina 1 (IGFBP-1) i dovodi do ograničenja rasta fetusa (Bassett i Hanson, 1998). Iako su sprovedene studije u cilju procene efekata majčine HPA ose i simpato-adrenalne funkcije na rast fetusa na životinjskim uzorcima, kao i na težinu novorođenčeta i prevremeni porođaj kod ljudi, nemamo saznanja o postojanju studija koje su se bavile procenom efekata prenatalnog kortizola i norepinefrina na težinu ljudskog fetusa.

5.4 Korelacija gestacijske hipertenzije, prenatalne anksioznosti majke i ranog razvoja deteta na uzrastu od 3 godine

Sve je veći broj istraživanja čiji je cilj da se ispita kako fizičko i emocionalno stanje žena u trudnoći može izazvati dugotrajane efekte na psihofiziološki razvoj dece. U našem istraživanju utvrdili smo negativan efekat anksioznosti kao osobine ličnosti majki na govorno-jezički i socio-emocionalni razvoj dece na uzrastu od tri godine u obe ispitivane grupe. Takođe utvrdili smo visoku prediktivnost PNGJR na osnovu vrednosti STAI-T i RePi vrednosti u kontrolnoj grupi i visoku prediktivnost PNGJR na osnovu vrednosti STAI-T, SKP, VR i RePi u GH grupi. Utvrđena je negativna linearna korelacija između PNGJR i VR, RePi - ja i STAI-T. Takođe utvrđena je prediktivnost za PNSER na osnovu STAI-T varijable u kontrolnoj grupi i varijabli STAI-T i SKP u GH grupi.

Sve je više zaključaka koji pokazuju da se nezrelost i niska porođajna težina mogu povezati sa povećanim rizikom od niza mentalnih poremećaja i psihijatrijskih simptoma (Tuovinen i sar., 2014). Hipertenzivne trudnoće su među ključnim uzročnicima nedonoščadi i ograničenog rasta fetusa (Gray i sar., 1999) i mogu dati uvid u mehanizme koji su u osnovi ovih veza. Ipak, samo nekoliko studija je ispitivalo odnose između hipertenzivnih trudnoća majki i mentalnog zdravlja potomstva. Postojeći dokazi sugerišu da je hipertenzija u trudnoći i / ili preeklampsija tokom trudnoće povezana sa internalizovanim ponašanjem kod dece / adolescenata (Robinson i sar., 2009) i sa povećanim rizikom od bilo kog mentalnog poremećaja, poremećaja raspoloženja i anksioznosti (Tuovinen i sar., 2012), poremećaja ličnosti (Fazel i sar., 2012) i šizofrenije kod potomstva u odrasloj dobi (Suvisaari i sar., 2013). Iz nalaza je teško izvući zaključke, i nije potpuno jasno da li neki od štetnih efekata hipertenzivne trudnoće traju do starosti i povećavaju rizike za razvoj psihijatrijskih i psiholoških problema. Tuovinen i saradnici (2014) su pokazali da hipertenzivni poremećaji tokom trudnoće nose povećan rizik od širokog spektra problema u adaptivnom funkcionisanju i mentalnom zdravlju potomstva sedam decenija kasnije. Preeklampsija kod majki povećava izgled neadekvatnog funkcionisanja potomstva u domenu ponašanja, emocionalnog, socijalnog i kognitivnog funkcionisanja. Širok spektar problema kod potomstva koji su povezani sa preeklampsijom u trudnoći je takođe bio evidentan u vidu većih izgleda za razvoj specifičnih problema povezanih sa anksioznošću, depresijom, pamćenjem, kognicijom, mišljenjem i razdražljivo / dezinhibovanim ponašanjem, funkcionalnim oštećenjima na nivou sindroma, depresijom i psihotičnim problemima na DSM-IV orijentisanim skalama. Povećani rizik od ovih problema povezanih sa preeklampsijom majke ne može se objasniti samo nezrelošću ili malom porođajnom težinom. Prethodne studije su pokazale da faktori koji se odnose na intrauterino ograničenje rasta predstavljaju rizik za mentalne poremećaje i psihijatrijske simptome. U našoj studiji utvrdili smo da su deca trudnica sa gestacijskom hipertenzijom imala poteškoća na nivou govorno-jezičkog i socioemocionalnog razvoja.

Studije pokazuju da je vreme testiranja efekata različitih faktora koji ugrožavaju ponašanje fetusa važna promenljiva koju treba uzeti u obzir. U našem istraživanju ispitivali smo fetuse u trećem trimestru trudnoće jer je ukupna reaktivnost fetusa tada izraženija. Nije zabeležen nijedan efekat prenatalne anksioznosti na spontano motorno ponašanje fetusa u prvoj polovini trudnoće (Niederhofer i Reiter, 2004). Naprotiv, zabeležena je povećana budnost i povećana promenljivost srčanog ritma kod fetusa visoko anksioznih majki u poslednjem tromesečju trudnoće (Mulder i sar., 2002). Zabeležen je i povećan procenat kretanja tela fetusa i promenljivosti srčanog ritma fetusa kod visoko anksioznih majki (DiPietro i sar., 2002). Pored toga, anksioznost merena STAI testom je povezana sa

povećanjem ritma otkucaja srca fetusa (Monk i sar., 2000) kao i sa motornim aktivnostima (Van den Bergh i sar., 1989).

U prilog našim rezultatima govore studije koje su koristile STAI i koje su ukazale na vezu između prenatalne anksioznosti majke i lošijeg postnatalnog razvoja dece (Kikkert, i sar., 2010). Uočena je negativna korelacija između reakcije beba na stimulus/ priču i povećane anksioznosti majke merene STAI testom (Davis i sar., 2004). Povećana prenatalna anksioznost je takođe povezana sa teškim temperamentom kod dece od četiri do osam meseci (Austin i sar., 2005) i nižim mentalnim i motornim razvojem kod novorođenčadi od dva do tri dana, kao i kod beba na uzrastu od 2-12-meseci (Brouwers, i sar., 2001; Hernández-Martínez i sar., 2008). Na osnovu podataka iz literature koji ukazuju na to da anksiozni poremećaji tokom trudnoće mogu da imaju negativne posledice za postnatalni rast i razvoj dece, u Holandiji je sprovedena longitudinalna studija koja je trajala 4 godine. Ispitivanjem je praćena grupa od 5296 majki sa gestacijskom anksioznošću. Rezultati studije su pokazali da 1833 dece nije imalo neuromotorne razvojne smetnje (van Batenburg-Eddes i sar., 2009). Prenatalna anksioznost majke povezana je sa postnatalnim ponašanjem, emocionalnim i kognitivnim funkcionisanjem (Plamondon i sar., 2015; Rees i sar., 2019; Zietlow i sar., 2019; Madigan i sar., 2018; Korja i sar., 2017; Nath i sar., 2019).

Prenatalno psihološko stanje majke u vidu depresije imalo je nepovoljan efekat na percepciju govora kod novorođenčeta, na govorno-jezički razvoj i na kontrolisanje emocija (Kaplan i sar., 2014). Naša studija je dovela do sličnih rezultata. Uočili smo da su najveće posledice prenatalne anksioznosti majke prisutne na planu govorno-jezičkog razvoja. Nisu sve studije utvrdile povezanost između prenatalne anksioznosti majke i govorno-jezičkog razvoja deteta (Ribeiro i sar., 2016). U našoj studiji nismo pronašli značajan efekat nivoa prenatalne anksioznosti kao trenutnog stanja na rani razvoj deteta na uzrastu od tri godine. Suprotni rezultati su objavljeni u nedavnoj studiji u kojoj su autori naveli značajnu povezanost između prenatalne anksioznosti kao stanja u trudnoći i slabijeg kognitivnog razvoja dece u uzrastu od dve i tri godine (Ibanez i sar., 2015).

Eksperimenti na životinjama sugerišu da stres majke tokom trudnoće takođe ima dugoročne posledice na potomstvo, u domenu promena ponašanja i fiziologije. Pacovi koji su doživeli izloženost stresu u uterusu imaju tendenciju da pokazuju uznemirenost i strah (Williams i sar., 1996) na broj ultrazvučnih vokalizacija emitovanih tokom izolacije (Vallee i sar., 1997). Pacovi prenatalno izloženi stresu pokazuju veće oklevanje za igranje sa drugim jedinkama (Darnaudery i Maccari 2008) a kod majmuna su uočene slabije motorne sposobnosti i veće distrakcije (Schneider, 1992; Schneider i Coe., 1993). Nedavne studije sa bebama su u skladu sa rezultatima dobijenim na životinjama i ukazuju na to da emocije majke tokom trudnoće mogu da promene neuro-bihejvioralni razvoj potomstva, posebno ponašanje i fiziološke obrasce povezane sa regulacijom emocija. Već nakon 24 sata od rođenja bebe rođene od depresivnih žena pokazuju znakove razlika u razvoju centralnog nervnog sistema. Uočeno je da novorođenčad depresivnih žena imaju manji tonus, aktivnost i izdržljivost, dok ispoljavaju više razdražljivosti na neurobihejvioralnom pregledu (Abrams i sar., 1995; Field, 1995). U istraživanju rađenom na uzorku od preko 1.100 žena koje su kontrolisale zdravstveno stanje, depresija majke bila je značajan uzročnik motornog nemira novorođenčadi (Zuckerman i sar., 1990). Pored toga, uočena je korelacija anksioznosti kao stanja sa aktivnijim i razdražljivijim neonatalnim ponašanjem i anksioznost majke povezana je sa povećanim plakanjem novorođenčadi tokom izvođenja standardizovane neurobihejvioralne procene (Parker i Barrett, 1992). Konačno, slično studijama na životinjama koje su istraživale posledice majčinih prenatalnih emocija na regulativnu fiziologiju potomaka, Ponirakis i sar. (1998) su otkrili da su rezultati anksioznosti kao osobine ličnosti majke (osobina ličnosti koju karakteriše sklonost da se oseća anksiozno) i

depresija bili direktno povezani sa smanjenom visokofrekventnom varijabilnošću srčanog ritma (HRV) kod novorođenčadi. Visokofrekventni HRV je korišćen kao mera srčane parasimpatičke modulacije (Monk i sar., 2000) i predloženo je da on bude usvojen kao indeks sposobnosti organizma da se samoreguliše preko odgovarajuće autonomne reaktivnosti. Uprkos konvergentnim dokazima koji ukazuju na to da majčine emocije tokom trudnoće utiču na neurobihejvioralni razvoj fetusa, nekoliko studija je direktno merilo fetalno ponašanje i utvrdili su da je ono pod uticajem majčinog ponašanja i fiziologije povezane sa emocionalnim iskustvom (Monk i sar., 2000).

Postoje dokazi da su složene funkcije kao što su bihejvioralna i emocionalna regulacija, posredovane putem prefrontalnog korteksa (PFC). PFC ima mnogo delova i zajedno ove oblasti imaju velike i recipročne veze sa svim senzornim sistemima, kortikalnim i subkortikalnim strukturama motornog sistema, i sa strukturama limbičkog sistema i srednjeg mozga koji su uključeni u afekte, pamćenje i nagradu. Od značaja je da se utvrdi kako prenatalni stres može da utiče na razvoj PFC i prednjeg cingularnog korteksa i oblasti u vezi sa ovim regionima. Pravilno određivanje vremena i vođenje neurogeneze, migracija i diferencijacija neurona, sinaptogeneza, mijelinacija i apoptoza, su kritične za odgovarajuću organizaciju i funkcionisanje neokorteksa. Ovi procesi kortikogeneze su kontrolisani pomoću gena i njihovih proizvoda. Važno je napomenuti da, iako pre 23. nedelje gestacije tim razvojnim procesima ne upravlja aktivnost koja je modulirana senzornim ulazom, one se ipak mogu oštetiti. To se dešava kada sredinski faktori (npr. virusi, duvan, kokain, kortizol) moduliraju uticaj unutarćelijskih i vanćelijskih razvojnih signala. Uopšteno, što je raniji poremećaj, veći je njegov potencijalni uticaj na naknadne događaje i sazrevanje i, na kraju, na odnos između strukture i funkcije. Iako postoje vremenske razlike po regionima, neurogeneza, diferencijacija neurona i migracija se dešavaju pre sedmog meseca gestacije za većinu delova nervnog sistema. Poznavanje ovih razlika je važno za da bi se odredilo koji kortikalni slojevi ili područja (i otuda procesi) mogu biti izmenjeni agresivnim sredinskim faktorom koji deluje tokom određenog gestacijskog perioda (Van den Bergh i sar., 2005; Stiles, 2008). U donjim delovima mozga su prvi neuroni proizvedeni u četvrtoj nedelji nakon začeca (6. nedelja postmenstrualnog doba). Bazalne ganglije postaju vidljive tokom 6. postkonceptijske nedelje. U moždanoj kori gotovo svi neuroni se stvaraju od 6–18 nedelje nakon začeca. Nakon proliferacije, neuroni počinju da migriraju. Poslednji rođeni neuroni stižu na svoje finalno odredište u korteksu oko 23–24 nedelje gestacije. Tokom migracije, počinje diferencijacija neurona, što rezultira konačnim fenotipom neurona. Prefrontalni korteks se diferencira kasno, od 26–34 nedelje gestacije, i osnovni je 6-slojni citoarhitektonski uspostavljen obrazac. Suprotno tome, u limbičkom sistemu (npr. hipokampus, amigdala) i limbičkim regijama korteksa (npr. prednji cingularni korteks) glavna jezgra su već formirana tokom trećeg i četvrtog meseca. Sa 16. nedelja hipokampalno područje počinje diferencijaciju u odgovarajući hipokampus i dentalni girus. Iako je rano diferenciran, dentalni girus pokazuje kontinuiranu post-natalnu proliferaciju granularnih ćelija; oko 85% se formira pri rođenju. Proliferacija granularnih ćelija se takođe nastavlja u cerebelumu nekoliko meseci posle rođenja (Van den Bergh i sar., 2005; Stiles, 2008).

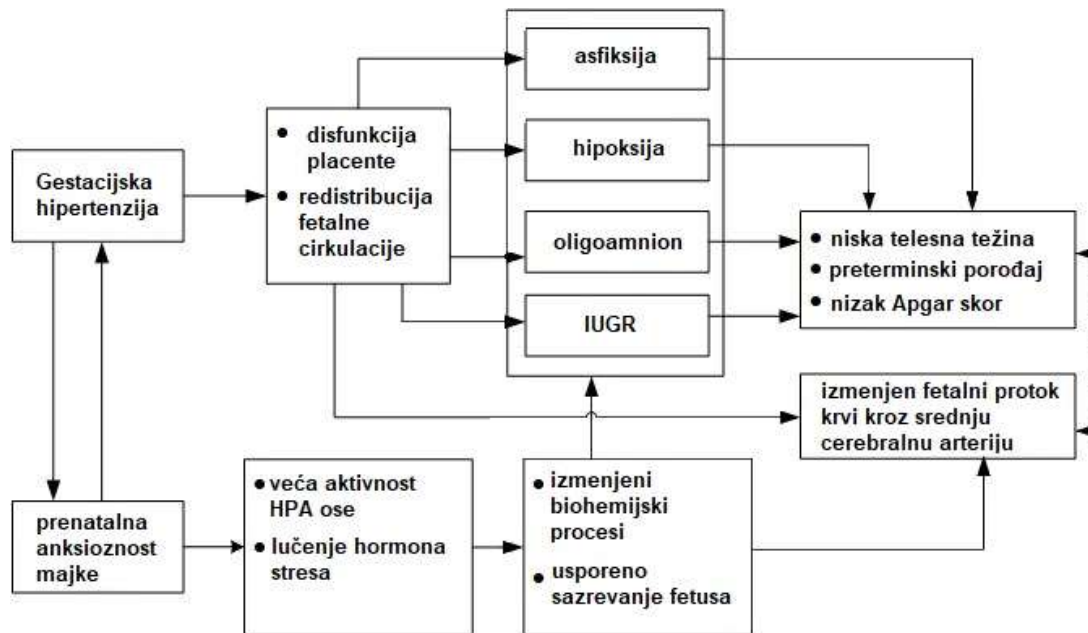
Sinaptičko sazrevanje uključuje rast aksona i dendrita, aksonske projekcije, sinaptogenezu i mijelinizaciju. Adekvatno vreme i isključenje neprikladnih veza („Sinaptička obrezivanje“) su od suštinskog značaja za sazrevanje sinaptičkih veza. Takođe apoptoza, ili programirana ćelijska smrt je neophodna za pravilan razvoj centralnog nervnog sistema, otprilike 50% svih generisanih neurona umire. U neokorteksu se prve sinapse formiraju oko 8. nedelje gestacije, mada na vrlo niskoj gustini. Različiti geni i njihovi proizvodi (npr. različiti transkripcioni faktori i faktori rasta) uključeni su u rano vođenje aksona (Zhang i sar., 2004). Do 23.–24. gestacijske nedelje intrinzični (nezavisni od iskustva) procesi vode rast

aksona i sinaptogenezu; tokom prve 23.–24. nedelje talomokortikalni krugovi postaju funkcionalni i od tada pa nadalje (i tokom celog života) procesi zavisni od iskustva postaju važni, prvo u proširenju, a potom u finom podešavanju neuronskih krugova. Iskustvo takođe indukuje modifikacije u glijalnim i nervnim ćelijama (Kingsbury i Finlay, 2001). Klaster geni se eksprimiraju isključivo u korelaciji sa visokim nivoom razvoja plastičnosti mozga (npr. u vizuelnom korteksu) (Prasad i sar., 2002). Ovo opet ilustruje važnost interakcije gena i okoline za razvoj moždane plastičnosti (Grossman i sar., 2003). U životinjskim modelima se zna da su glukokortikoidi uključeni u fetalno programiranje HPA ose i neurotransmitske sisteme (za pregled videti Grossman i sar., 2003, i Owen i sar., 2004). Antenatalni tretman majki sa sintetičkim glukokortikoidima, kao što je betametazon i deksametazon ima dugoročni raspon efekata na ponašanje deteta i kognitivni razvoj (Owen i sar., 2004). Međutim trenutno vrlo malo znamo o uticaju hormona stresa na razvoj fetalnog nervnog sistema. Jasno je da, iako kortizol jeste neophodan za normalan razvoj mozga, izlaganje prekomernoj količini ima dugotrajne efekte na neuroendokrino funkcionisanje i ponašanje. Za glukokortikoide (kortizol kod ljudi) se zna da imaju duboke efekte na razvoj mozga i kičmene moždine u razvoju. Mogu da moduliraju proliferaciju i diferencijaciju ćelija i sinaptički razvoj u različitim regionima mozga (Coe i sar., 2003). Ako na primer, u trećem ili četvrtom gestacijskom mesecu, teratogen poput kortizola, modulira uticaj razvojnih signala i ometa migraciju neurona, ovo može dovesti do neadekvatne gustine ćelija i položaja ćelija u različitim slojevima kore prednjeg cingularnog korteksa. Ovaj obrazac je uočen u postmortem slučajevima šizofrenija i bipolarnih poremećaja (Benes i sar., 2001) i rezultira promenama različitih neurotransmitskih sistema u kortikolimbickim regijama (Benes, 2000). Tokom početka diferencijacije (npr. oko 16. nedelje u hipokampusu i između 26.–34. nedelje u prefrontalnom korteksu) poremećaji usled dejstva teratogena mogu da promene raspored ekspresije nekoliko neurotransmitera, neuropeptida (npr. CRH) i njihovih receptora. To zauzvrat može promeniti osetljivost receptora kao i rast dendrita i stvaranje sinapsi, i promeni ravnotežu između ekscitacijskih i inhibicijskih mozdanih krugova.

Dosadašnja diskusija potkrepila je negativan efekat prenatalne anksioznosti majke na razvoj deteta od prenatalnog do postnatalnog perioda. Anksioznost utiče na fetalnu fiziologiju (Teixeira i sar., 1999) kao i na povećanje rizika za pojavu postnatalnih poremećaja na planu ponašanja i emocionalnog razvoja. Naša studija je u skladu sa ovakvim tvrdnjama. Sa druge strane prenatalna anksioznost majke može dovesti do redukcije gustine sive mase mozga kod dece na ranom razvojnom periodu (Buss i sar., 2010). U literaturi se navodi da je redukcija volumena hipokampusa jedan od ključnih nalaza kod osoba sa anksioznim poremećajem (Koolschijn i sar., 2012). Studija Kiua i saradnika (2013) pokazala je korelaciju prenatalne anksioznosti majke i sporijeg razvoja levog i desnog hipokampusa tokom prvih 6 meseci života. Posebno se ovakav trend zadržava kada je desni hipokampus u pitanju. Studija zaključuje da je poremećaj razvoja desnog hipokampusa specifičan za decu majki koje su imale izraženiju prenatalnu anksioznost. Razvoj levog hipokampusa je bio više ugrožen kod dece majki koje su imale izraženu perinatalnu anksioznost (Qiu i sar., 2013). S obzirom da je veza izražene anksioznosti i povećane koncentracije kortizola već navođena u literaturi (Vreeburg i sar., 2010) kao i negativan efekat kortizola na razvoj fetalnog mozga (Li i sar., 2012), potencijalni mehanizam delovanja prenatalne anksioznosti majke na razvoj mozga deteta treba sagledati u svetlu rezultata ovakvih studija.

Uzimajući u obzir dobijene podatke iz ovog longitudinalnog istraživanja kao i trenutna saznanja iz ove oblasti može se predložiti sledeći teorijski model interakcije gestacione hipertenzije, prenatalne anksioznosti majki, ishoda na rođenju i promene fetalnog protoka krvi kroz ACM usled definisane slušne stimulacije (Slika 4).

Slika 4. predstavlja teorijski model potencijalnih interakcija između gestacione hipertenzije, prenatalne anksioznosti majki, ishoda na rođenju i promene fetalnog protoka krvi kroz ACM usled definisane slušne stimulacije



Gestacijska hipertenzija dovodi do dva ključna patofiziološka procesa: disfunkcije placente i redistribucije fetalne cirkulacije kao kompenzatornog mehanizma. Ova dva procesa mogu dovesti do asfiksije i hipoksije ploda kao i do pojave oligoamniona i intrauterinog zastoja u razvoju ploda. Ovi faktori rizika mogu dovesti do niske telesne težine na rođenju, povećanog rizika od pretermijskog porođaja i niskog Apgar skora. Međutim, i bez pojave ovih faktora rizika, disfunkcija placente i redistribucija fetalne cirkulacije može biti uzrok izmenjenog fetalnog protoka krvi kroz srednju moždanu arteriju, dovodeći dalje do promene RePi vrednosti kao reakcije na definisani zvučni stimulus.

Sa druge strane, prenatalna anksioznost majke uzrokuje povećanje aktivnosti HPA ose kao i povećano lučenje hormona stresa, što dovodi do izmenjenih biohemijskih procesa, kako u telu majke, tako i u telu ploda, kao i do sporijeg sazrevanja (ili patološko sazrevanje) ploda. Ovi patofiziološki procesi mogu dovesti do pojave faktora rizika (kao i kod gestacijske hipertenzije) što vodi ka lošijem neonatalnom ishodu ali i do izmenjenog fetalnog protoka krvi kroz ACM.

Ovim istraživanjem pokazana je korelacija RePi vrednosti i neonatalnog i ranog postnatalnog razvoja deteta. Kod trudnoća opterećenih gestacijskom hipertenzijom kao i kod urednih trudnoća, prenatalna anksioznost i reaktivnost fetusa na definisani zvučni stimulus su se pokazali kao stabilan prediktor neonatalnog ishoda i ranog psihofiziološkog razvoja deteta.

5.5 Ograničenja studije

Ova studija ima nekoliko ograničenja. Prvo, uzorak je veoma precizno definisan. Iz tog razloga je potreban oprez u tumačenju i generalizaciji rezultata. Glavna ideja ove studije bila je da se ispita potencijalni efekat prenatalne anksioznosti i gestacijske hipertenzije majke na reaktivnost fetusa na zvučni nadražaj, na ishod porođaja i postnatalni razvoj, tako da su mnogi faktori morali biti pod kontrolom. Znajući da mnogi faktori utiču na razvoj deteta, morali smo da eliminišemo što više potencijalno utičućih varijabli ili da ih držimo pod kontrolom (bilo metodološki tokom odabira uzorka ili pomoću odgovarajućeg statističkog pristupa pri obradi podataka). Međutim, sprovedena je studija koja istražuje efekat prenatalne anksioznosti majke i stresa na postnatalni razvoj sa sličnim strogim kriterijumima (Grant i sar., 2010). Drugo ograničenje je da je anksioznost majke procenjena samo jednom tokom trudnoće. Iako postoje studije koje nisu pronašle nikakvu povezanost između trenutka procene anksioznosti, to bi moglo navestiti na pogrešne zaključke pogotovo u pogledu uticaja anksioznosti kao stanja na porođajni ishod koji smo pronašli. Treće ograničenje je to što nije merena anksioznost majke nakon porođaja. I na kraju, uvek postoji rizik da su se neki faktori rizika pojavili kod dece tokom postnatalnog razvoja koje roditelji nisu prijavili.

6 ZAKLJUČCI

1. Trudnice sa gestacijskom hipertenzijom imaju više nivoe anksioznosti u odnosu na trudnice iz urednih trudnoća
2. Viši nivoi anksioznosti pozitivno koreliraju sa većim promenama relativnog pulsatilnog indeksa fetalnog protoka krvi kroz srednju moždanu arteriju nakon definisanog zvučnog signala
3. Viši nivoi anksioznosti negativno koreliraju sa neonatalnim ishodom i slabije razvijenim psihofiziološkim sposobnostima kod dece tokom ranog postnatalnog periodu
4. Fetusi iz trudnoća opterećenih gestacijskom hipertenzijom imaju lošiji neonatalni ishod i slabije razvijene psihofiziološke sposobnosti tokom ranog postnatalnog perioda u odnosu na fetuse iz urednih trudnoća
5. Promene relativnog pulsatilnog indeksa fetalnog protoka krvi kroz srednju moždanu arteriju nakon definisanog zvučnog signala mogu biti prediktor neonatalnog ishoda i nivoa razvijenosti psihofizioloških sposobnosti kod dece tokom ranog postnatalnog perioda

7 LITERATURA

- Abrams, S. M., Field, T., Scafidi, F., & Prodromidis, M. (1995). Newborns of depressed mothers. *Infant Mental Health Journal*, *16*, 233–239.
- Adamovic, T., Kosanovic, R., Madic, D., Ribaric-Jankes, K., Sovilj, M., & Djokovic, S. (2015). Correlation between Balance Ability and Speech-Language Development in Children. *Colegiuml Antropologicum*, *39*, 11–20.
- Adewuya, A. O., Ola, B. A., Aloba, O. O., & Mapayi, B. M. (2006). Anxiety disorders among Nigerian women in late pregnancy: a controlled study. *Archives of Womens Mental Health*, *9*, 325–328. DOI 10.1007/s00737-006-0157-5.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fifth ed.)*.
- Andersen, R. A. (1989). Visual and eye movement functions of the posterior parietal cortex. *Annual Review Neuroscience*, *12*, 377-403.
- Arai, Y. C., Ueda, W., Ushida, T., i sar. (2009). Increased heart rate variability correlation between mother and child immediately pre-operation. *Acta Anaesthesiol Scandinavica*, *53*(5):607-10.
- Arai, Y. C., Ueda, W., Ito, H., i sar. (2008). Maternal heart rate variability just before surgery significantly correlated with emergence behavior of children undergoing general anesthesia. *Paediatr Anaesth*, *18*(2), 167-71.
- Arbeille, P. H., Tranquart, F., Benson, M., Roncin, A., Saliba, E., & Pomcelot, I. (1989). Visualization of the fetal circle of Willis and intracerebral arteries by color-coded Doppler. *European Journal of Obstetrics, Gynecology andl Reproductive Biology*, *32*, 195–198.
- Arduini, D., & Rizzo, G. (1990). Normal values of pulsatility index from fetal vessels: A cross sectional study on 1556 healthy fetuses. *Journal of Perinatal Medicine*, *18*, 165–172.
- Arlington, V. A. (2007). *American Psychiatric Publishing*. p. 189. ISBN 978-0-89042-555-8.
- Arshad, A., Pasha, W., Khattak, T. A., & Kiyani, R. B. (2011). Impact of pregnancy induced hypertension on birth weight of newborn at term. *Journal of Rawalpindi Medical College*, *15*(2), 113–115.
- Austin, M. P., Hadzi-Pavlovic, D., Leader, L., Saint, K., & Parker, G. (2005). Maternal trait anxiety, depression and life event stress in pregnancy: relationships with infant temperament. *Early Human Development*, *81*, 183–190.
- Barker, DJP. (2003). *Psychiatric and Mental Health Nursing: The Craft of Caring*. London: Edward Arnold. ISBN 978-0-340-81026-2.
- Barker, DJP., Eriksson, J.G., Forsén, T., Osmond, C. (2002) Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis, *International Journal of Epidemiology*, Volume 31, Issue 6, December, Pages 1235–1239, <https://doi.org/10.1093/ije/31.6.1235>
- Barlov, I., Jeličić, Lj., Sovilj, M., & Vujović, M. (2007). Influence of risk factors during pregnancy on speech and language development. *The 17th International Congress of the International Society of Pre- and Perinatal Psychology & Medicine (ISPPM)*, Moskow, Russia. 20-24.05.2007, pp. 172-176.
- Bassett, J. M., & Hanson, C. (1998). Catecholamines inhibit growth in fetal sheep in the absence of hypoxemia. *American Journal of Physiology*, *274*, R1536–45.
- Bavosa, A. (1999). *Seasonal Activitiesfor Sensorimotor Development*. ISBN-13: 978-0863885303, 1 st New edition, Speechmark Publishing Ltd.

- Benes, F. M., Vincent, S. L., & Todtenkopf, M. (2001). The density of pyramidal and nonpyramidal neurons in anterior cingulate cortex of schizophrenic and bipolar subjects. *Biological Psychiatry*, *50*, 395–406.
- Benes, F. M. (2000). Emerging principles of altered neural circuitry in schizophrenia. *Brain Research Reviews*, *31*, 251–269.
- Berk, L. (2013). *Child Development, 9th Edition*. New Jersey: Pearson. ISBN 978-0-205-14977-3.
- Beydoun, H., & Saftlas, A. F. (2008). Physical and mental health outcomes of prenatal maternal stress in human and animal studies: a review of recent evidence. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, *22*(5), 438–466. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2008.00951.x.
- Biro, M. (1998). *REVISK Manual* (2nd revised edition). Belgrade: Drustvo psihologa Srbije [Serbian Psychological Society].
- Bojanin, S. (1985). *Neuropsihologija razvojnog doba*. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd.
- Buss, C., Davis, E. P., Muftuler, L. T., Head, K., & Sandman, C. A. (2010). High pregnancy anxiety during mid-gestation is associated with decreased gray matter density in 6–9-year-old children. *Psychoneuroendocrinology*, *35*, 141–153.
- Bronson, M. (2000). Recognizing and Supporting the Development of Self-Regulation in Young Children, *Young Children*, *55*(2), 32–37.
- Brouwers, E. P. M., Van Baar, A. L., Pop, V. J. M. (2001). Maternal anxiety during pregnancy and subsequent infant development. *Infant Behavior and Development*, *24*, 95–106.
- Brown, M., Magee, L., Kenny, L., Karumanchi, S., McCarthy, Fergus., Saito, Shigeru., Hall, David., Warren, Charlotte., Adoyi, Gloria., Ishaku, Salisu. (2018). The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertension*.13. 10.1016/j.preghy.2018.05.004
- Bruner, A. J. (1983a). Evaluating vendor performance. *Hosp Purch Manage*, *8*(2), 3-6.
- Bunevicius, A., Staniute, M., Brozaitiene, J., Pop, V. J., Neverauskas, J., Bunevicius, R. (2013). Screening for anxiety disorders in patients with coronary artery disease. *Health and Quality of Life Outcomes*, *11*, 37. doi: 10.1186/1477-7525-11-37.
- Brkovic, A. (2011). *Razvojna psihologija*. Regionalni centar za profesionalni razvoj zaposlenih u obrazovanju.
- Bystron, I., Blakemore, C., Rakic, P. (2008). Development of the human cerebral cortex: Boulder Committee revisited. *Nat Rev Neurosci*, *9*(2):110–22.
- Cannistraro, P. A., & Rauch, S. L. (2003). Neural circuitry of anxiety: evidence from structural and functional neuroimaging studies. *Psychopharmacol Bull.*, *37*(4), 8-25.
- Calkins, K., & Devaskar, S. U. (2011). Fetal origins of adult disease. *Current problems in pediatric and adolescent health care*, *41*(6), 158–176.
<https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2011.01.001>
- Carlson, B. M. (2013). *Human Embryology and Developmental Biology*. Elsevier, ISBN-13: 978-0323523752.
- Chappell, L. C., Enye, S., Seed, P., Briley, A. L., Poston, L., & Shennan, A. H. (2008). Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study. *Hypertension*, *51*(4), 1002–1009. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.107565.
- Charil, A., Laplante, D. P, Vaillancourt, C., & King, S. (2010). Prenatal stress and brain development. *Brain Research Reviews*, *65*(1), 56–79. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2010.06.002.

- Chen, C. V., George, S. A., Liberzon, I. (2017). Stress and Anxiety Disorders. In: Pfaff, D.W. and Joëls, M. (editors-in-chief), *Hormones, Brain, and Behavior* 3rd edition, Vol 4. Oxford: Academic Press; pp. 251–274.
- Cioni, G., & Sgandurra, G. (2013). Normal psychomotor development. *Handb Clin Neurol.*, *111*, 3-15. doi: 10.1016/B978-0-444-52891-9.00001-4
- Clark, J. E., & Metcalfe, J. S. (2002). The mountain of motor development: A metaphor. In J. E. Clark & J. Humphrey (Eds.), *Motor development: Research and reviews*. Reston, VA: NASPE Publications.
- Coe, C. L., Kramer, M., Czeh, B., Gould, E., Reeves, A. J., Kirschbaum, C., & Fuchs, E. (2003). Prenatal stress diminishes neurogenesis in the dentate gyrus of juvenile Rhesus monkeys. *Biological Psychiatry*, *54*, 1025–1034.
- Cohen, J., i sar. (2005). *Helping Young Children Succeed: Strategies to Promote Early Childhood Social and Emotional Development*. Washington, DC: National Conference of State Legislatures and Zero to Three.
- Colman, A. (2008). *A Dictionary of Psychology (3 ed.)*. Oxford University Press. ISBN 9780199534067.
- Copper, R. L., Goldenberg, R. L., Das, A., Elder, N., Swain, M., Norman, G., Ramsey, R., Cotroneo, P., Collins, B. A., Johnson, F., Jones, P., & Meier, A. (1996). The preterm prediction study: Maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than 35 weeks' gestation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *175*, 1286–1292.
- Craske, M. G., Stein, M. B., Eley, T. C., Milad, M. R., Holmes, A., Rapee, R. M., & Wittchen, H. U. (2017). Anxiety disorders. *Nature Reviews Disease Primers*. *3*, 17024. doi:10.1038/nrdp.2017.24.
- Damron, D. P., Bernstein, I. M., Shapiro, R. E., & Schonberg, A. (2004). Uterine blood flow response to alpha-adrenergic blockade in nulligravid women of reproductive age. *Journal of Social Gynecology Investigation*, *11*, 388–392.
- Darnaudery, M., & Maccari, S. (2008). Epigenetic programming of the stress response in male and female rats by prenatal restraint stress. *Brain Research Reviews*, *57*(2), 571–585. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2007.11.004.
- Davies, D. (2004). *Child Development: A Practicioners guide (Third edition)*. ISBN-10:1606239090; ISBN-13:978-1606239094, New York: Guilford Press.
- Davis, E. P., Snidman, N., Wadhwa, P. D., Glynn, L. M., Schetter, C. D., & Sandman, C. A. (2004). Prenatal maternal anxiety and depression predict negative behavioural reactivity in infancy. *Infancy*, *6*, 319–331.
- Davis, M. H., & Gaskell, M. G. (2009). A complementary systems account of word learning: neural and behavioural evidence. *Phil. Trans. R. Soc. B* *364*, 3773–3800. doi:10.1098/rstb.2009.0111.
- DeCasper, A. J. (1984). Studying learning in the womb. *Science*, *225*:384.
- DeCasper, A. J., & Fifer, W. P. (1980). Of human bonding: Newborns prefer their mothers' voices. *Science*, *208*, 1174–1176.
- DeCasper, A. J., & Spence, M. J. (1986). Prenatal maternal speech influences newborns perception of speech sound. *Infant Behaviour and Development*, *9*, 133-50.
- Dean, R. S., & Grizzle, R. (2011). Prenatal Development. In: Goldstein S., Naglieri J.A. (eds) *Encyclopedia of Child Behavior and Development*. Springer, Boston, MA
- Degani, S., Paltiel, Y., Gonen, R., & Sharf, M. (1991). Fetal internal carotid artery pulsed Doppler velocity waveforms and maternal plasma glucose levels. *Obstetrics and Gynecology*, *7*, 379–381.
- Denham, S., & Weissberg, R. (2003). *Social-Emotional Learning in Early Childhood: What We Know and Where to Go from Here*, in: A Blueprint for the Promotion of Prosocial

- Behaviour in early Childhood. Chesebrough i sar (Eds). New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.
- Devier, D. J., Pelton, G. H., Tabert, M. H., Liu, X., Cuasay, K., Eisenstadt, R., i sar. (2009). The impact of anxiety on conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 24, 1335–1342. doi:10.1002/gps.2263.
- Deckersbach, T., Dougherty, D. D., Rauch, S. L. (2006). Functional Imaging of mood and Anxiety Disorders. *Journal of Neuroimaging*, 16(1), 1-10.
- Diego, M. A., Jones, N. A., Field, T., Hernandez-Reif, M., Schanberg, S., Kuhn, C., Gonzales-Garcia, A. (2006). Maternal Psychological Distress, Prenatal Cortisol, and Fetal Weight. *Psychosomatic Medicine*, 68, 747–753.
- Ding, X. X., Wu, Y. L., Xu, S. J., Zhu, R. P., Jia, X. M., Zhang, S. F., i sar. (2014). Maternal anxiety during pregnancy and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Journal of Affective Disorders*, 159(81), 103–10. DOI: 10.1016/j.jad.2014.02.027
- DiPietro, J. A., Hilton, S. C., Hawkins, M., Costigan, K. A., Pressman, E. K. (2002). Maternal stress and affect influence fetal neurobehavioral development. *Developmental Psychology*, 38, 659–68. PMID: 12220045.
- Dobrijević, Lj. J., Ljubić, A., Sovilj, M., Ribarić-Jankes, K., Miković, Ž., & Cerović, N. (2009). Changes in Doppler blood flow velocity in middle cerebral artery in response to airborne sound in low- and high-risk human fetuses. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 73(10), 1381-1384. DOI: 10.1016/j.ijporl.2009.06.022.
- Dobrojević, LJ. J. (2009). Psihofiziološke karakteristike razvoja dece kod koje je u prenatalnom period ispitana reakcija na zvučni stimulus. Doktorska disertacija: Beograd, Univerzitet u Beogradu.
- Dunkel S. C. & Glynn, L. (2011). Stress in pregnancy: empirical evidence and theoretical issues to guide interdisciplinary researchers. In: Contrada R., Baum A., editors. *Handbook of stress science: biology, psychology, and health*. Springer Publishing Company; New York, pp. 321–343.
- Edwards M. (2017). The Barker Hypothesis. In: Preedy V., Patel V. (eds) *Handbook of Famine, Starvation, and Nutrient Deprivation*. Springer, Cham
- Eisenberg, R. B. (1976). *Auditory Competence in Early Life: The Roots of Communication Behavior*. Baltimore: University Park Press.
- Endler, S. N., & Kocovski, L. N. (2001). State and trait anxiety revisited. *Journal of anxiety disorders*, 15, 231-245.
- Eswaran, H., Wilson, J. D., Lowery, C. L., Sharp, G., Hawk, R. M., Murphy, P., & Pennington, S. (1999). Brain stem auditory evoked potentials in the human fetus during labor. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 180, 1422–1426.
- Malik, F., & Marwaha, R. (2019). Developmental Stages of Social Emotional Development in Children. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534819/>
- Faisal-Cury, A., & Menezes, R. P. (2007). Prevalence of anxiety and depression during pregnancy in a private setting sample. *Archives of Women's Mental Health*, 10(1), 25-32.
- Fan, F., Zou, Y., Tian, H., Zhang, Y., Zhang, J., Ma, X., i sar. (2016). Effects of maternal anxiety and depression during pregnancy in Chinese women on children's heart rate and blood pressure response to stress. *Journal of Human Hypertension*, 30, 171–176. doi:10.1038/jhh.2015.64.

- Fazel, S., Bakiyeva, L., Cnattingius, S., Grann, M., Hultman, C. M., Lichtenstein, P., i sar. (2012). Perinatal risk factors in offenders with severe personality disorder: a population-based investigation. *Journal of Personality Disorders*, 26, 737–750.
- Fendel, H., Funk, A., & Jorn, J. (1990). Cerebral blood flow during labour. *Z Geburtsh Perinatol.*, 194, 272–274.
- Field, T., Diego, M., Dieter, J., Hernandez-Reif, M., Schanberg, S., Kuhn, C., Yando, R., & Bendell, D. (2004). Prenatal depression effects on the fetus and the newborn. *Infant Behavior and Development*, 27, 216–229.
- Field, T. (1995). Infants of depressed mothers. *Infant Behavior and Development*, 18, 1–13.
- Frederick, I. O., Williams, M. A., Sales, A. E., Martin, D. P., & Killien, M. (2008). Pre-pregnancy body mass index, gestational weight gain, and other maternal characteristics in relation to infant birth weight. *Maternal and Child Health Journal*, 12(5), 557–567. doi: 10.1007/s10995-007-0276-2.
- Freud, S. (1987). On The Grounds for Detaching a Particular Syndrome From Neurasthenia Under The Description ‘Anxiety Neurosis’. The Standard Edition of the Complete Psychological Works of Sigmund Freud, Vol III: Early Psycho-Analytic Publications. London: The Hogarth Press and the Institute of Psychoanalysis 1893–1899; 85–115.
- Gagnon, R., Campbell, K., Hunse, C., & Patrick, J. Patterns of human fetal heart rate accelerations from 26 weeks to term. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 157, 743–748.
- Gathercole, S. E., & Baddeley, A. D. (1989). Evaluation of the role of phonological STM in the development of vocabulary in children: a longitudinal study. *Journal of Memory and Language*, 28, 200–213. doi:10.1016/0749-596X(89)90044-2
- Geller, P. A. (2004). Pregnancy as a stressful life event. *CNS spectrums*, 9(3), 188–197.
- Ghosh, B., Mittal, S., Kumar, S., i sar. (2003). Prediction of perinatal asphyxia with nucleated red blood cells in cord blood of newborns. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 81(3), 267-71.
- Gitau, R., Fisk, N., Teixeira, J., Cameron, A., & Glover, V. (2001). Fetal hypothalamic–pituitary–adrenal stress responses to invasive procedures are independent of maternal responses. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86, 104–109. DOI: 10.1210/jcem.86.1.7090.
- Glozman, J. (2004). *Communication Disorders and Personality*. Springer, Netherland.
- Golubović, S. (1997). *Klinička logopedija I*. Defektološki fakultet, Big Štampa, Beograd.
- Golubović, S. (1998). *Klinička logopedija II*. Univerzitet u Beogradu.
- Golubović, S. (2016). *Razvojni jezički poremećaji*. Društvo defektologa Srbije, Beograd.
- Goldstein, S., Naglieri, J.A. (2011). *Encyclopedia of Child Behavior and Development*. Springer US, ISBN 978-0-387-77579-1.
- Gosling, R. G., & King, D. H. (1975). Ultrasonic angiography. In: Marcus A, Adamson L (Eds), *Arteries and veins*. Churchill Livingstone; Edinburgh, pp. 61-98.
- Grant, K., McMahon, C., Reilly, N., Austin, M. (2010). Maternal sensitivity moderates the impact of prenatal anxiety disorder on infant mental development. *Early Human Development*, 86(9), 551–556. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2010.07.004.
- Graven, S. N., & Brown, J. V. (2008). Auditory development in the fetus and infant. *Newborn and Infant Nursing Reviews*, 8(4), 187–193. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.nainr.2008.10.010>
- Gray, P. H., O’Callaghan, M. J., Harvey, J. M., Burke, C. J., & Payton, D. J. (1999). Placental pathology and neurodevelopment of the infant with intrauterine growth restriction. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 41, 16–20.

- Grossman, A., Churchill, J., McKinney, B., Kodish, I., Otte, S., & Greenough, W. (2003). Experience effects on brain development: Possible contributions to psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 44, 33–63.
- Gulf Bend MHMR Center. Retrieved October 11, 2018.
- Gunning, M. D., Denison, F. C., Stockley, C. J., Ho, S. P., Sandhu, H. K., & Reynolds, R. M. (2010). Assessing maternal anxiety in pregnancy with the state–trait anxiety inventory (STAI): Issues of validity, location and participation. *Journal of Reproductive and Infant Psychology*, 28, 266–273.
- Hall, W. A., Hauck, Y. L., Carty, E. M., i sar. (2009). Childbirth fear, anxiety, fatigue, and sleep deprivation in pregnant women. *Journal of Obstetrics, Gynecology and Neonatal Nursing*, 38(5), 567-576.
- Hamid, F., Asif, A., & Haider, I. I. (2008). Study of anxiety and depression during pregnancy. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 24(6), 861–864.
- Hata, K., Makihara, K., Hata, T., Takahashi, K., & Kitao, M. (1991). Transvaginal color Doppler imaging for hemodynamic assessment of reproductive tract tumors. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 36(4), 301-308. DOI: 10.1016/0020-7292(91)90484-m.
- Hedlund, P. B., & Sutcliffe, J. G. (2004). Functional, molecular and pharmacological advances in 5-HT₇ receptor research. *Trends Pharmacol Sci.*, 25(9), 481-6.
- Hellbrügg, T. (1995). *Munich functional developmental diagnosis for the first, second, and third year of life*. Trivandrum, Kerala, India: Theodor Hellbruegge International Institute for Developmental Rehabilitation.
- Hepper, P. G., & Shahdullah, S. (1994). Development of fetal hearing. *Arch Dis Childhood*, 71, F81-F87.
- Hernández-Martínez, C., Arija, V., Balaguer, A., Cavalle, P., & Canals, J. (2008). Do the emotional states of pregnant women affect neonatal behaviour? *Early Human Development*, 84(11), 745-750. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2008.05.002.
- Holsboer, F. (1999). Neuroendocrine studies and antidepressant drug development. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*, 101(9), 711-6.
- Hopkins, B., & Johnson, S. P. (2005). *Prenatal development of postnatal functions*. Westport, CT: Praeger, ISBN 275-98126-6.
- Ibanez, G., Bernard, J. Y., Rondet, C., Peyre, H., Forhan, A., Kaminski, M., i sar. (2015). Effects of antenatal maternal depression and anxiety on children's early cognitive development: A prospective Cohort study. *PLoS One*, 10(8), 1–16. PMID: 26317609, DOI: 10.1371/journal.pone.0135849.
- Jankovic-Raznatovic, S., Dragojevic-Dikic, S., Rakic, S., Nikolic B., Plesinac, S., Tasic, L., i sar. (2014). Fetus Sound Stimulation: Cilia Memristor Effect of Signal Transduction. *BioMed Research International*, 273932. doi:10.1155/2014/273932.
- Jeličić, Lj. (2006). *Ispitivanje reakcije fetusa na spoljašnji zvučni stimulus*, Magistarska teza, Centar za multidisciplinarnu studije, Univerzitet u Beogradu; 2006.
- Jeličić, Lj. (2007). Prenatalni slušni skrining, Draslar Partner, Beograd.
- Jeličić, Lj., Sovilj, M., & Ljubić, A. (2005). Detekcija moždanih cirkulatornih promena kod fetusa izazvanih definisanim zvučnim stimulusom po metodi Sovilj-Ljubić, Govor i jezik: fundamentalni i primenjeni aspekti jezika i govora, pp. 36-39, Beograd.
- Jenkins, J., & Oatley, K. (2000). Psychopathology and Short-term Emotion: The Balance of Affects. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 41. 463 - 472. Doi: 10.1111/1469-7610.00631.
- Jeronimus, B. F., Kotov, R., Riese, H., & Ormel, J. (2016). Neuroticism's prospective association with mental disorders halves after adjustment for baseline symptoms and psychiatric history, but the adjusted association hardly decays with time: a meta-

- analysis on 59 longitudinal/prospective studies with 443 313 participants. *Psychological Medicine*, 46(14), 2883–2906. DOI:10.1017/S0033291716001653.
- Jobe, A. H., Newnham, J., Willet, K., Sly, P., & Ikegami, M. (1998). Fetal versus maternal and gestational age effects of repetitive antenatal glucocorticoids. *Pediatrics*, 102, 1116–1125.
- Judaš, M., Kostović, I. (1997) Morfogeneza i histogeneza središnjeg živčanog sustava i procesi razvojnog preustrojstva. *Temelji neuroznanosti*, 15-21.
- Jurišić, A., Jurišić, Ž., Pažin, V., Vasiljević, M., Janković-Ražnatović, S., Dragojević-Dikić, S. (2010). Fetalni cerebralno-umbilikalni dopler odnos u predviđanju fetalnog distresa kod trudnica sa preeklampsijom, *Vojnosanitetski pregled*, 67(6), 487-492.
- Kaitz, M., Mankuta, D., Rokem, A. M., & Faraone, S. V. (2015). Relation between maternal antenatal anxiety and infants' weight depends on infants' sex: A longitudinal study from late gestation to 1-month post birth. *Journal of Psychosomatic Research*, 79(6), 620–627. doi: 10.1016/j.jpsychores.2015.07.006.
- Kang, Y. T., Yao, Y., Dou, J., Guo, X., Li, S. Y., Zhao, C. N., i sar. (2016). Prevalence and risk factors of maternal anxiety in late pregnancy in China. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13(5), E468. doi: 10.3390/ijerph13050468.
- Kaplan, P. S., Danko, C. M., Everhart, K. D., Diaz, A., Asherin, R. M., Vogeli, J. A. M., i sar. (2014). Maternal depression and expressive communication in one-year-old infants. *Infant Behaviour and Development*, 37(3), 398-405. DOI: 10.1016/j.infbeh.2014.05.008.
- Kendler, K. S. (2004). "Major Depression and Generalised Anxiety Disorder". *FOCUS*, 2(3), 416–425. doi:10.1176/foc.2.3.416.
- Kent, A., Hughes, P., Ormerod, L., Jones, G., & Thilaganathan, B. (2002). Uterine artery resistance and anxiety in the second trimester of pregnancy. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 19(2), 177–179.
- Kheir, A. E. M., Ali, R. B. A., & Kononna, A. A. M. (2014). Neonatal Outcome in Hypertensive Disorders of Pregnancy in a Tertiary Neonatal Unit in Sudan. *Journal of Medicine and Medical Research*, 2(5), 59–65.
- Kikkert, H. K., Middelburg, K. J., & Hadders-Algra, M. (2010). Maternal anxiety is related to infant neurological condition, paternal anxiety is not. *Early Human Development*, 86, 171–177. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2010.02.004.
- Kingsbury, M., & Finlay, B. (2001). The cortex in multidimensional space: where do cortical areas come from? *Developmental Science*, 4, 125–157.
- Kisilevsky, B. S., Dorland, J. E., Swansburg, M. L., Hains, S. M., Brown, C. A., & Smith, G. N. (2011). Atypical fetal voice processing in preeclamptic pregnancy. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 32(1), 34–40. doi: 10.1097/DBP.0b013e3181f58c24.
- Koolschijn, P. C., van Ijzendoorn, M. H., Bakermans-Kranenburg, M. J., & Crone, E. A. (2012). Hippocampal volume and internalizing behavior problems in adolescence. *European Neuropsychopharmacology*, 23, 622–628.
- Korja, R., Nolvi, S., Grant, K. A., & McMahon, C. (2017). The Relations Between Maternal Prenatal Anxiety or Stress and Child's Early Negative Reactivity or Self-Regulation: A Systematic Review. *Child Psychiatry and Human Development*, 48(6), 851–869. DOI: 10.1007/s10578-017-0709-0
- Kostić, Đ. (1980). *Govor i slušno oštećeno dete*. Kulturni centar-privredna knjiga, Gornji Milanovac.
- Kostić, Đ., & Vladisavljević, S. (1995). *Govor i jezik deteta u razvoju*. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd.

- Kostović, I., & Judaš, M., Radoš, M., Hrabač, P. (2002). Laminar Organization of the Human Fetal Cerebrum Revealed by Histochemical Markers and Magnetic Resonance Imaging. *Cereb Cortex*, 12(5):536–44.
- Kostović I, Judaš M. Embryonic and Fetal Development of the Human Cerebral Cortex. U: Bandettini P, Toga AW, ur. Brain mapping: an encyclopedic reference. Amsterdam: Elsevier; 2015. Str. 167–175
- Kupesic, S., Kurjak, A., & Babic M. (1997). New data on early cerebral circulation. *Prenatal and Neonatal Medicine*, 2, 48–55.
- Kurjak, A., Pooh, R. K., Merce, L. T., i sar. (2005). Structural and functional early human development assessed by three-dimensional and four-dimensional sonography. *Fertility and Sterility*, 84(5), 1285–1299.
- Kurjak, A., Predonic, M., Kupesic, S., i sar. (1992). Transvaginal color Doppler study of middle cerebral blood flow in early normal and abnormal pregnancy. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2, 424–428.
- Kurjak, A., Schulman, H., Predanic, A., i sar. (1994). Fetal choroid plexus vascularization assessed by color flow ultrasonography. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 13, 841–844.
- Kurki, T., Hiilesmaa, V., Raitasalo, R., Mattila, H., & Ylikorkala, O. (2000). Depression and Anxiety in Early Pregnancy and Risk for Preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology*, 95(4), 487–490.
- LaFreniere, P. J. (2000). *Emotional development: A biosocial perspective*, Wadsworth/Thomson Learning, ISBN 978-0534348083.
- Laken, M., Giblin, P., Lucas, C., & Sokol, R. (1986). Psychobiological determinants of pregnancy-induced hypertension. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology* 5(2):85-92. DOI: 10.3109/01674828609016745
- Lary, S., Briassoulis, G., De Vries, L., Dubowitz, L. M., & Dubowitz, V. (1985). Hearing Threshold in Preterm and Term Infants by Auditory Brainstem Response. *Journal of Pediatrics*, 107, 593–599.
- Lawn, J. E., Cousens, S., & Zupan, J. (2005). 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet*, 365(9462), 891–900.
- Lee, C. T., Brown, C. A., Hains, S. M. J., & Kisilevsky, B. S. (2007). Fetal Development: Voice Processing in Normotensive and Hypertensive Pregnancies. *Biological Research for Nursing*, 8(4), 272–282. DOI: 10.1177/1099800406298448
- Lecanuet, J. P. (1996). *Prenatal auditory experience*. In: I. Deliege, J. A. Sloboda, (Eds), *Musical Beginnings*. Oxford University Press.
- Leeners, B., Neumaier-Wagner, P., Kuse, S., Stiller, R., & Rath, W. (2007). Emotional stress and the risk to develop hypertensive diseases in pregnancy. *Hypertension in Pregnancy*, 26, 211–226.
- Li, J., Wang, Z. N., Chen, Y. P., Dong, Y. P., Shuai, H. L., Xiao, X. M. i sar. (2012). Late gestational maternal serum cortisol is inversely associated with fetal brain growth. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36, 1085–1092.
- Logan, B. (1995). *Fetal Sonic Stimulation*. In The Royal College of General Practitioners, *Official Reference Book*, London.
- Little, G., Niermeyer, S., Singhal, N., Lawn, J., and Keenan, W. (2015). Neonatal resuscitation: a global challenge. *Pediatrics*, 126, e1259–1260.
- Littleton, H. L., Breitkopf, C. R., Berenson, A. B. (2007). Correlates of anxiety symptoms during pregnancy and association with perinatal outcomes: a meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 196(5), 424–32. PMID: 17466693, DOI: 10.1016/j.ajog.2007.03.042.

- Luz, N. P. (1985). Auditory evoked responses in the human fetus. II. Modifications observed during labor. *Acta Obstetricia Gynecologica Scandinavica*, 64(3), 213–222.
- Luz, N. P., Lima, C. P., Luz, S. H., & Feldens, V. L. (1980). Auditory Evoked Responses of the Human Fetus: I. Behavior During Progress of Labor. *Acta Obstetricia Gynecologica Scandinavica*, 59(5), 395–404. DOI: 10.3109/00016348009155417.
- Madan, J., Chen, M., Goodman, E., Davis, J., Allan, W., & Dammann, O. (2010). Maternal obesity, gestational hypertension, and preterm delivery. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 23(1), 82–88. doi: 10.3109/14767050903258738.
- Madigan, S., Oatley, H., Racine, N., Fearon, R. M. P., Schumacher, L., Akbari, E., ... Tarabulsky, G. M. (2018). A Meta-Analysis of Maternal Prenatal Depression and Anxiety on Child Socioemotional Development. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 57(9), 645–657. DOI: 10.1016/j.jaac.2018.06.012
- Manning, F. A. (1995). *Fetal Medicine: Principles and Practice*. Appleton & Lange, Connecticut, USA
- Malik, F., Marwaha, R. (2019). Developmental Stages of Social Emotional Development in Children. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534819/>
- Mari, G., & Deter, R. L. (1992). Middle cerebral artery flow velocity waveforms in normal and small-for-gestational-age fetuses. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 166, 1262–1270.
- Mari, S., Moise, K. J., Deter, R. L., & Carpenter, R. J. (1991). Fetal heart rate influence on the pulsatility index in the middle cerebral artery. *Journal of Clinical Ultrasound*, 19, 149–153.
- Marković, M. (2007). *Rana stimulacija i prevencija govorno-jezičkih poremećaja*. DN Centar, Beograd.
- Marsal, K., Lindblad, A., Lingman, G., i sar. (1984). Blood flow in the fetal descending aorta: Intrinsic factors affecting fetal blood flow, i.e., fetal breathing movements and cardiac arrhythmia. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 10, 339–349.
- Masoudi, Z., Akbarzadeh, M., Vaziri, F., Zare, N., & Ramzi, M. (2014). The effects of decreasing maternal anxiety on fetal oxygenation and nucleated red blood cells count in the cord blood. *Iranian Journal of Pediatrics*, 24(3), 285–292.
- Mayer, J. D., Salovey, P., Caruso, D. R. (2008). Emotional intelligence: New ability or eclectic traits? *American Psychologist*, 63(6), 503–517.
- McClelland, J. L., McNaughton, B. L., & O'Reilly, R. C. (1995). Why there are complementary learning-systems in the hippocampus and neocortex—insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychol. Rev.* 102, 419–457. doi:10.1037/0033-295X.102.3.419.
- Mennella, J. A., Jagnow, C. P., & Beauchamp, G. K. (2001). Prenatal and postnatal flavor learning by human infants. *Pediatrics*, 107(6), e88.
- Mikić, B., Đoković, S., Sovilj, M., & Pantelić S. (2005). Otoakustička emisija kod neonatusa, dece i odraslih. U: Jovičić S, Sovilj M, (Eds), *Otoakustička emisija: teorija i praksa*, IEFPG, PALO, Beograd, pp. 122-142.
- Miković, Ž. (1995). *Hemodinamske promene procenjene color-doppler tehnikom u evaluaciji intrauterusnog zastoja u rastu ploda*, Doktorska teza, Medicinski fakultet, Beograd; 1995.
- Misra, D. P. (1996). The effect of the pregnancy-induced hypertension on fetal growth: a review of the literature. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 10, 244–263.
- Monk, C., Fifer, W. P., Myers, M. M., Sloan, R. P., Trien, L., & Hurtado, A. (2000). Maternal stress responses and anxiety during pregnancy: effects on fetal heart rate. *Developmental Psychobiology*, 36(1), 67–77. DOI: 10.1002/(SICI)1098-

2302(200001)36:1<67::AID-DEV7>3.0.CO;2-C

- Morokuma, S., Fukushima, K., Kawai, N., Tomonaga, M., Satoh, S., & Nakano, H. (2004). Fetal habituation correlates with functional brain development. *Behavioural Brain Research, 153*, 459–463.
- Mulder, E. J. H., Robles de Medina, P. G., Huizink, A. C., Van den Bergh, B. R., Buitelaar, J. K., & Visser, G. H. (2002). Prenatal maternal stress: effects on pregnancy and the (unborn) child. *Early Human Development, 70*, 3–14. DOI: 10.1111/j.1469-7610.2006.01714.x.
- Nasreen, H. E., Kabir, Z. N., Forsell, Y., & Edhborg, M. (2010). Low birth weight in offspring of women with depressive and anxiety symptoms during pregnancy: results from a population based study in Bangladesh. *BMC Public Health, 10*(1), 515. DOI: 10.1186/1471-2458-10-515
- Nath, S., Pearson, R. M., Moran, P., Pawlby, S., Molyneaux, E., Challacombe, F. L., & Howard, L. M. (2019) The association between prenatal maternal anxiety disorders and postpartum perceived and observed mother-infant relationship quality. *Journal of Anxiety Disorders, 68*, 102148.
- Nelson, W. E. (1983). *Nelson Textbook of Pediatrics*; 12th edition, WB Saunders Company; 1983.
- Newell, K. M. (1986). Constraints on the development of coordination. In M. G. Wade & H. T. A. Whiting (Eds.), *Motor development in children: Aspects of coordination and control* (pp. 341–361). Amsterdam: Nijhoff.
- Niederhofer, H., & Reiter, A. (2004). Prenatal maternal stress, prenatal fetal movements and perinatal temperament factors influence behavior and school marks at the age of 6 years. *Fetal Diagnostics and Therapy, 19*, 160–2. PMID: 14764962, DOI: 10.1159/000075142.
- Nijhuis, J. G., Prechtl, H. F. R., & Martin, C. B., Jr. (1982). Are there behavioral states in the human fetus? *Early Human Development, 6*, 177–195.
- Osborn, A. G. (1999). *The internal carotid artery: Cavernous, clinoid, ophthalmic and communicating segments*. In: Osborn AG, Jacobs JM, eds. *Diagnostic Cerebral Angiography*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, pp. 91–93.
- Owen, D., Andrews, M. H., & Matthews, S. G. (2004). Maternal adversity glucocorticoids and programming of neuroendocrine function and behaviour. *Neurosci Biobehav Rev*, doi: 10.1016/j.neubiorev.2004.10.004.
- Özpelit, M. E., Özpelit, E., Doğan, N. B., Pekel, N., Ozyurtlu, F., Yılmaz, A., i sar. (2015). Impact of anxiety level on circadian rhythm of blood pressure in hypertensive patients. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine, 8*(9), 16252-16258.
- Page, M. P. A., & Norris, D. (2009). A model linking immediate serial recall, the Hebb repetition effect and the learning of phonological word forms. *Phil. Trans. R. Soc. B, 364*, 3737–3753. doi:10.1098/rstb.2009.0173
- Parker, S. J., & Barrett, D. (1992). Maternal type A behavior during pregnancy, neonatal crying, and early infant temperament: Do Type A women have Type B babies? *Pediatrics, 89*, 474–479.
- Pardo, J., Orvieto, N., Rabinerson, D., i sar. (1999). Fetal middle cerebral and umbilical artery flow assessment after glucose challenge test. *International Journal of Gynecology and Obstetrics, 65*, 255–259.
- Payne, V. G., & Isaacs, L. D. (2016). *Human motor development: A Lifespan Approach* (8th ed). New York: McGraw-Hill.
- Pavlica, T., & Rakić, R. (2019). Humana Biologija, Univerzitet u Novom Sadu, Prirodno-matematički fakultet, Departman za biologiju i ekologiju.

- Pavlov, M., Steiner, N., Kessous, R., Weintraub, A. Y., & Sheiner, E. (2014). Obstetric and neonatal outcome in patients with anxiety disorders. *Journal of Maternal and Neonatal Medicine*, 27, 1339–1342. PMID: 24219637, DOI: 10.3109/14767058.2013.858242.
- Perloff, D. (1998). Hypertension and pregnancy-related hypertension. *Cardiology Clinics*, 16, 79–101.
- Peeters, L.L.H, Sheldon, R.E. Jones, M.D. Makowsky, E.L. Meschia, G. (1979). Blood flow to fetal organs as a function of arterial oxygen content. *American Journal for Obstetrics and Gynecology*, 135:637-646.
- Piaget, J. (1977). *Epistemology and psychology of functions*. Dordrecht, Netherlands: D. Reidel Publishing Company
- Piaget J, & Inhelder B. (1988). *Intelektualni razvoj deteta*. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, četvrto izdanje, Beograd.
- Pinker, S., & Jackendoff, R. (2005). The faculty of language: what's special about it? *Cognition*, 95, 201–236. doi:10.1016/j.cognition.2004.08.004.
- Plamondon, A., Akbari, E., Atkinson, L., Steiner, M., Meaney, M. J., & Fleming, A. S. (2015). Spatial working memory and attention skills are predicted by maternal stress during pregnancy. *Early Human Development*, 91(1), 23–9. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2014.11.004.
- Plesinac, S., Jankovic, S., Plecas, D., Antonovic, O., Adamovic, T., & Sovilj, M. (2013). Change of pulsatility index of the fetal middle cerebral artery after auditory stimulation in no risk pregnancies and in pregnancies with gestational hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*, 35(8), 628–631. doi: 10.3109/10641963.2013.776571.
- Ponirakis, A., Susman, E. J., & Stifter, C. A. (1998). Negative emotionality and cortisol during adolescent pregnancy and its effects on infant health and autonomic nervous system reactivity. *Developmental Psychobiology*, 33, 163–174.
- Porter, R. H. (1991). *Mutual mother-infant recognition in humans*. In: Hepper, P.G. (Ed.) Kin recognition. Cambridge UK: Cambridge University Press.
- Pourcelot, L. (1974). Applications cliniques de l'examen Doppler transcutane. In: Pourcelot L. *Velocimetrie Ultrasonore Doppler*. Inserm, 34; 213-40.
- Prasad, S. S., Kojic, L. Z., Li, P., Mitchell, D. E., Hachisuka, A., Sawada, J., Gu, Q., Cynader, M. S. (2002). Gene expression patterns during enhanced periods of visual cortex plasticity. *Neuroscience*, 111, 35–45.
- Price, T., Robins, J., & Tangney, R. (2007). *The self-conscious emotions: theory and research*. Guilford Press. ISBN 9781593854867, OCLC 123029833.
- Pryds, O., Greisen, G., & Friis-Hansen, B. (1988). Compensatory increase of CBF in preterm infants during hypoglycemia. *Acta Paediatrica Scandinavica*, 77, 632–637.
- Qiu, A., Rifkin-Graboi, A., Chen, H., Chong, Y. S., Kwek, K., Gluckman, P. D., Fortier, M. V., & Meaney, M. J. (2013). Maternal anxiety and infants' hippocampal development: timing matters. *Translational Psychiatry*, 3, e306. DOI: 10.1038/tp.2013.79.
- Radičević, Z., Vujović, M., Jeličić, Lj., & Sovilj, M. (2008). Comparative findings of voice and speech: language processing at an early ontogenetic age in quantitative EEG mapping. *Experimental Brain Research*, 184, 529-532.
- Rahman, L. A., Hairi, N. N., & Salleh, N. (2008). Association between pregnancy induced hypertension and low birth weight: A population based case-control study. *Asia Pacific Journal of Public Health*, 20(2).
- Rakonjac, M., Cuturilo, G., Stevanovic, M., Jelacic, L., Subotic, M., Jovanovic, I., i sar. (2016a). Differences in speech and language abilities between children with 22q11.2 deletion syndrome and children with phenotypic features of 22q11.2 deletion syndrome but without microdeletion. *Research in Developmental Disabilities*, 255, 322–329. PMID: 27235769, DOI: 10.1016/j.ridd.2016.05.006.

- Rakonjac, M., Cuturilo, G., Stevanovic, M., Jovanovic, I., Jelacic-Dobrijevic, L., Mijovic, M., i sar. (2016b). Speech and language abilities of children with the familial form of 22q11.2 deletion syndrome. *Genetika*, 48(1), 57–72. Available from: <http://www.doiserbia.nb.rs/Article.aspx?ID=0534-00121601057R>
- Rasanen, J. (1990). The effect of ritrodine infusion on fetal myocardial function and fetal hemodynamics. *Acta Obstet Gynecol Scandinavica*, 69, 487–492.
- Rauch, S. L., Shin, L. M., & Phelps, E. A. (2006). Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research-past, present, and future. *Biological Psychiatry*, 60(4), 376–82.
- Rees, S., Channon, S., & Waters, C. S. (2019). The impact of maternal prenatal and postnatal anxiety on children’s emotional problems: a systematic review. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 28, 257–280. DOI: 10.1007/s00787-018-1173-5
- Ribeiro, L. A., Zachrisson, H. D., Gustavson, K., & Schjølberg, S. (2016). Maternal distress during pregnancy and language development in preschool age: A population-based cohort study. *European Journal of Developmental Psychology*, 13(1), 20–39.
- Richards, D. S., Frentzen, B., Gerhardt, K. J., McCann, M. E., & Abrams, R. M. (1992). Sound levels in the human uterus. *Obstetrics and Gynecology*, 80, 186–190.
- Risau, W. (1986). Developing brain produces an angiogenesis factor. *Developmental Biology*, 83, 3855–33859.
- Robinson, M., Mattes, E., Oddy, W. H., de Klerk, N. H., Li, J., McLean, N. J., i sar. (2009). Hypertensive diseases of pregnancy and the development of behavioural problems in childhood and adolescence: the Western Australian Pregnancy Cohort Study. *Journal of Pediatrics*, 154, 218–224.
- Rodríguez-Fornells, A., Cunillera, T., Mestres-Missé, A., & de Diego-Balaguer, R. (2009). Neurophysiological mechanisms involved in language learning in adults. *Phil. Trans. R. Soc. B* 364, 3711–3735. doi:10.1098/rstb.2009.0130.
- Santos, E., Noggle, C. A. (2011). Cephalocaudal Principle. In: Goldstein S., Naglieri J.A. (eds) *Encyclopedia of Child Behavior and Development*. Springer, Boston, MA
- Satoh, S., Kojanagi, T., Hara, K., Shimokawa, H., & Nakamo, J. (1988). Developmental characteristics of blood flow in the middle cerebral artery in the human fetus in utero, assessed using the linear assay-pulsed Doppler method. *Early Human Development*, 17, 195–203.
- Schneider, M. L. (1992). The effect of mild stress during pregnancy on birth weight and neuromotor maturation in rhesus monkey infants (*Macaca mulatta*). *Infant Behavior and Development*, 15, 389–403.
- Schneider, M. L., & Coe, C. L. (1993). Repeated social stress during pregnancy impairs neuromotor of the primate infant. *Journal of Developmental Behavioral Pediatrics*, 14, 81–87.
- Shahdullah, S., & Hepper, P.G. (1992). Hearing in the Fetuses: Prenatal detection of Deafness. *Int J Prenat Perinat Studies*, 4(3/4), 235 – 240.
- Shahhosseini, Z., Pourasghar, M., Khalilian, A., & Salehi, F. (2015). A Review of the Effects of Anxiety During Pregnancy on Children’ s Health. *Mater Sociomed.*;27, 200–202. PMID: 26236168, DOI: 10.5455/msm.2015.27.200-202.
- Sibai, B. M., Caritis, S. N., Hauth, J. C., MacPherson, C., VanDorsten, J. P., Klebanoff, M., i sar. (2000). Preterm delivery in women with pregestational diabetes mellitus or chronic hypertension relative to women with uncomplicated pregnancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 183, 1520–1524.
- Sjöström, K., Valentin, L., Thelin, T., & Marsal, K. (1997). Maternal anxiety in late pregnancy and fetal hemodynamics. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*, 74(2), 149–155.

- Smoller, J. W., Block, S. R., & Young, M. M. (2009). "Genetics of anxiety disorders: the complex road from DSM to DNA". *Depression and Anxiety*, 26(11), 965–975. doi:10.1002/da.20623.
- Solomon, R. C., & Stone, L. D. (2002). On "Positive" and "Negative" Emotions. *Journal for the Theory of Social Behaviour*, 32(4), 417-435. DOI:10.1111/1468-5914.00196.
- Sovilj, M. (2012). MD-Medical Data;4(3): 259-266.
- Sovilj, M. (2002). *Dečji govor – kvantitativni pratioci govora*. Zadužbina Andrejević, Beograd.
- Sovilj, M., Jeličić, Lj., Vujović, M., & Barlov, I. (2004). Razvoj čula i ponašanje fetusa i istraživanja auditivne percepcije i prenatalne auditivne stimulacije, U: Jovičić S, Sovilj M, (Eds), Monografija Govor i jezik, Interdisciplinarna istraživanja srpskog jezika: I, IEFPG, Beograd; p. 321-342.
- Sovilj, M., Ljubic, A., Milenkovic, V., & Djokovic, S. (1992). Possibilities of prenatal researches of reaction to sound in fetus with congenital infections. Collection of Abridged Works, X Jubilee Symposium – Section for Perinatal Medicine. S.L.D.: Belgrade; pp. 17-18.
- Subota, N. (2003). *Dečji crtež – govorno-jezički razvoj i kognitivno funkcionisanje*. Monografija. Zadužbina Andrejević, Beograd;
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R., Vagg, P. R., & Jacobs, G. A. (2000). Priručnik za Upitnik anksioznosti kao stanja i osobine ličnosti [State-Trait Anxiety Inventory (Form Y)]. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2000.
- Stiles, J. (2008). *The fundamentals of brain development: Integrating nature and nurture*. Cambridge: MA Harvard University Press
- Stiles J. (2010a). The basics of brain development. *Neuropsychol Rev* 20:327–348.
- Stiles J. (2010b). Brain development and the nature versus nurture debate. U: Stiles J, ur. The fundamentals of brain development integrating nature and nurture. London: Henry Stewart Talks; Str. 3-22.
- Suvisaari, J. M., Taxell-Lassas, V., Pankakoski, M., Haukka, J. K., Lonnqvist, J. K., Hakkinen, L. T. (2013). Obstetric complications as risk factors for schizophrenia spectrum psychoses in offspring of mothers with psychotic disorder. *Schizophr Bull*, 39, 1056–1066.
- Suzuki, S., Shinmura, H., & Kato, M. (2015). Maternal Uncontrolled Anxiety Disorders Are Associated With the Increased Risk of Hypertensive Disorders in Japanese Pregnant Women. *Journal of Clinical Medicine Research*, 7(10), 791–794. DOI: 10.14740/jocmr2284w.
- Takahashi, L. K. (1998). Prenatal stress: consequences of glucocorticoids on hippocampal development and function. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 16, 199–207. DOI: 10.1016/S0736-5748(98)00020-3.
- Talge, N. M., Neal, C., & Glover, V. (2007). Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: how and why? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48(3–4), 245–261.
- Testa, A., Giannuzzi, R., Daini, S., Bernardini, L., Petrongolo, L., & Silveri, N. (2013). Psychiatric emergencies (part III): psychiatric symptoms resulting from organic diseases. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 17, Suppl. 1, 86–99. PMID 23436670.
- Teixeira, J. M. A., Fisk, N. M., & Glover, V. (1999). Association between maternal anxiety in pregnancy and increased uterine artery resistance index: cohort based study. *BMJ*, 318, 153–157. DOI: 10.1136/bmj.318.7177.153
- Testa, A., Giannuzzi, R., Daini, S., Bernardini, L., Petrongolo, L., Gentiloni Silveri, N. (2013a). "Psychiatric emergencies (part III): psychiatric symptoms resulting from organic diseases". *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 17 Suppl 1: 86–99.

- Testa, A., Giannuzzi, R., Sollazzo, F., Petrongolo, L., Bernardini, L., & Daini, S. (2013b). *Psychiatric emergencies (part II): psychiatric disorders coexisting with organic diseases. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 17*(1), 65–85.
- Testa, A., Giannuzzi, R., Sollazzo, F., Petrongolo, L., Bernardini, L., & Daini, S. (2013c). *Psychiatric emergencies (part I): psychiatric disorders causing organic symptoms. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 17* (1), 55–64.
- Thomas, E. B., Ingersoll, E. W. (1993). Learning in premature infants. *Developmental Psychology, 29*, 692-700.
- Thompson, R. A., & Goodvin, R. (2005). *The Individual Child: Temperament, Emotion, Self and Personality*, in *Developmental Science: An Advanced Textbook* (Fifth edition). Edited by M. H. Bornstein and M. E. Lamb. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Todorovic, S. T., Hanna, F., Boskovic, K., Filipovic, D., Vidovic, V., & Filipovic, K. (2012). Motor Ability and emotions in rheumatoid arthritis patients. *Journal of Neurology and Neurophysiology, 3*, 137. doi:10.4172/2155-9562.1000137.
- Tranquilli, A., Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai B, Steyn W, i sar. (2014). The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: a revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertension, 4*(2), 97-104.
- Tranquilli, AL, Brown MA, Zeeman GG, Dekker G, Sibai BM. (2013). The definition of severe and early-onset preeclampsia. Statements from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Pregnancy Hypertension, 3*(1), 44-47.
- Tuovinen, S., Aalto-Viljakainen, T., Eriksson, J. G., Kajantie, E., Lahti, J., Pesonen, A. K., Heinonen, K., Lahti, M., Osmond, C., Barker, D. J. P., & Raikkonen, K. (2014). Maternal hypertensive disorders during pregnancy: adaptive functioning and psychiatric and psychological problems of the older offspring. *BJOG, 121*, 1482–1491.
- Tuovinen, S., Raikkonen, K., Pesonen, A. K., Lahti, M., Heinonen, K., Wahlbeck, K., i sar. (2012). Hypertensive disorders in pregnancy and risk of severe mental disorders in the offspring in adulthood: the Helsinki Birth Cohort Study. *Journal of Psychiatric Research, 246*, 303–10.
- Vallee, M., Mayo, W., Dellu, F., Le Moal, M., Simon, H., & Maccari, S. (1997). Prenatal stress induces high anxiety and postnatal handling induces low anxiety in adult offspring: Correlation with stress-induced corticosterone secretion. *The Journal of Neuroscience, 17*, 2626–2636.
- van Batenburg-Eddes, T., de Groot, L., Huizink, A. C., Steegers, E. A. P., Hofman, A., Jaddoe, V. W. V., Verhulst, F. C., & Tiemeier, H. (2009). Maternal Symptoms of Anxiety During Pregnancy Affect Infant Neuromotor Development: The Generation R Study. *Developmental Neuropsychology, 34*(4), 476–493.
- Van den Bergh, B. R. H., Mulder, E. J. H., Visser, G. H. A., Poelmann-Weesjes, G., Bekedam, D. J., & Prechtl, H. F. R. (1989). The effect of (induced) maternal emotions on fetal behaviour: a controlled study. *Early Human Development, 19*, 9–19. DOI: 10.1016/0020-7292(89)90437-2.
- Van den Bergh, B. R., Mulder, E. J., Mennes, M., & Glover, V. (2005). Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. A review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 29*, 237–258. DOI: 10.1016/j.neurobiorev.2004.10.007.
- Van Eyck, J., Wladimiroff, J. W., van den Wijngaard, J. A., Noordam, M. J. , & Prechtl, H. F. (1987). The blood flow velocity waveform in the fetal internal carotid and umbilical artery: Its relation to fetal behaviour in normal pregnancy at 37-38 weeks. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology, 94*, 736–741.

- Veille, J. C., Hanson, R., & Tatum, K. (1994). Longitudinal quantitation of middle cerebral artery blood flow in normal human fetuses. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *169*, 1393–1398.
- Vigotski, L. (1977). *Mišljenje i govor.*: Beograd: Nolit.
- Virgintino, D., Errede, M., Robertson, D., i sar. (2003). VEGF expression is developmentally regulated during human brain angiogenesis. *Histochem Cell Biology*, *119*(3), 227–232.
- Vladisavljević, S. (1997). *Patološki nerazvijen govor dece.* Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd.
- Vujović, M., Sovilj, M., Jeličić, L., Stokić, M., Plećaš, D., Plešinac, S., i sar. (2018). Correlation between maternal anxiety, reactivity of fetal cerebral circulation to auditory stimulation, and birth outcome in normotensive and gestational hypertensive women. *Developmental Psychobiology*, *60*(1), 15–29.
- Vreeburg, S. A., Zitman, F. G., van Pelt, J., Derijk, R. H., Verhagen, J. C., van Dyck, R. i sar. (2010). Salivary cortisol levels in persons with and without different anxiety disorders. *Psychosomatic Medicine*, *72*, 340–347.
- Weinstock, M. (2008). The long-term behavioural consequences of prenatal stress. *Neuroscience Biobehavioral Review*, *32*(6), 1073 – 1086.
- Williams, M. T., Hennessy, M. B., & Davis, H. N. (1996). Stress during pregnancy alters rat offspring morphology and ultrasonic vocalizations. *Physiology & Behavior*, *63*, 337–343.
- Winkel, S., Einsle, F., Pieper, L., Höfler, M., Wittchen, H. U., & Martini, J. (2015). Associations of anxiety disorders, depressive disorders and body weight with hypertension during pregnancy. *Archives of Womens Mental Health*, *18*, 473, doi:10.1007/s00737-014-0474-z.
- Wladimiroff, J. W., van den Wijngaard, J. A. G. W., Degani, S., Noordam, M. J., Van Eyck, J., & Tonge, H. M. (1987a). Cerebral and umbilical arterial blood flow velocity waveforms in normal and growth-retarded pregnancies. *Obstetrics and Gynecology*, *69*, 705–709.
- Wladimiroff, J. W., & Van Bel, F. (1987b). Fetal and neonatal cerebral blood flow. *Seminars in Perinatology*, *11*, 335–346.
- World Health Organization (2009). *Pharmacological Treatment of Mental Disorders in Primary Health Care.* Geneva. ISBN 978-92-4-154769-7. Archived (PDF) from the original on November 20, 2016.
- Xiong, X., & Fraser, W. D. (2004). Impact of pregnancy-induced hypertension on birthweight by gestational age. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, *18*(3), 186–191.
- Xiong, X., Mayes, D., Demianczuk, N., Olson, D. M., Davidge, S. T., Newburn-Cook, C., & Saunders, L. D. (1999). Impact of pregnancy-induced hypertension on fetal growth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *180*, 207–213.
- Young, E. A., Garfinkel, S. N., & Liberzon, I. (2010). Stress and anxiety disorders. In *Hormones, Brain and Behavior Online* (pp. 2875-2899). Elsevier Inc. DOI: 10.1016/B978-008088783-8.00091-7
- Zarolia, P., McRae, K. & Gross, J. J. (2015). Emotion regulation. In Scott, R. & Kosslyn, S. (Eds). *Emerging trends in social and behavioral sciences.* New York, NY: John Wiley and Sons.
- Zhang, J., Klebanoff, M. A., & Roberts, J. M. (2001). Prediction of adverse outcomes by common definitions of hypertension in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*, *97*, 261–267.
- Zhang, J., Jin, Z., & Bao, Z. (2004). Disruption of gradient expression of Zic3 resulted in abnormal intraretinal axon projection. *Development*, *131*, 1553–1562.

- Zietlow A-L, Nonnenmacher N, Reck C, Ditzen B and Müller M. (2019). Emotional Stress During Pregnancy – Associations with Maternal Anxiety Disorders, Infant Cortisol Reactivity, and Mother–Child Interaction at Pre-school Age. *Frontiers in Psychology*, 10:2179. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.02179
- Zuckerman, B., Bauchner, H., Parker, S., & Cabral, H. (1990). Maternal depressive symptoms during pregnancy and newborn irritability. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 11, 190–194.

8 BIOGRAFIJA I BIBLIOGRAFIJA

Marina I. Vujović je rođena 7.2.1977. godine u Beogradu gde je završila osnovnu i srednju školu. Diplomirala je logopediju na Defektološkom fakultetu Univerziteta u Beogradu 2000. godine. Stručnu i naučnu karijeru započinje 2003. godine na Institutu za eksperimentalnu fonetiku i patologiju govora u Beogradu gde i danas radi. Master akademske studije je završila 2009. godine na Fakultetu organizacionih nauka Univerziteta u Beogradu – menadžment ljudskih resursa. Doktorske akademske studije je upisala 2011. godine na Biološkom fakultetu Univerziteta u Beogradu, smer: Neuronauke, modul: Eksperimentalna naurobiologija.

Tokom dosadašnje karijere učestvovala je u brojnim nacionalnim i međunarodnim naučnim skupovima a rezultati njenih istraživanja publikovani su u međunarodnim i nacionalnim časopisima, zbornicima radova sa međunarodnih i nacionalnih konferencija i monografijama međunarodnog i nacionalnog značaja. Oblast njenog naučnog interesovanja jeste uticaj prenatalnih faktora na rani razvoj deteta.

Publikovani radovi iz uže oblasti doktorske disertacije

Rad u istaknutom međunarodnom časopisu (M22)

1. **Vujović, M.**, Sovilj, M., Jeličić, Lj., Stokić, M., Plećaš, D., Plešinac, S., & Nedeljković, N. (2018). Correlation between maternal anxiety, reactivity of fetal cerebral circulation to auditory stimulation, and birth outcome in normotensive and gestational hypertensive women. *Developmental Psychobiology*, 60(1), 15-29, DOI:10.1002/dev.21589.

Rad u međunarodnom časopisu (M23)

1. **Vujović, M.**, Sovilj, M., Plešinac, S., Rakonjac, M., Jeličić, Lj., Adamović, T., & Stokić, M. (2019). Effect of antenatal maternal anxiety on the reactivity of fetal cerebral circulation to auditory stimulation, and early child development. *Serbian Archives of Medicine*, 147(5-6), 327-334, DOI: 10.2298/SARH181002024V

Poglavlje u monografiji međunarodnog značaja (M14)

1. Dobrijević, Lj., & **Vujović, M.** (2011). Early auditory perception and adequate stimulation. *Verbal Communication Quality – Interdisciplinary research I*, LAAC, IEPSP, Belgrade 2011, (Eds. Jovicic S, Subotic M), pp. 189-217. (ISBN 978-86-81879-34-4).
2. Jeličić Dobrijević, Lj., & **Vujović, M.** (2013). The positive effects of prenatal communication. *Verbal Communication Quality – Interdisciplinary research II*, LAAC, IEPSP, Belgrade 2013, (Eds. Jovicic S, Subotic M), pp. 471-488 (ISBN 978-86-81879-46-7)
3. **Vujović, M.**, & Jeličić Dobrijević, Lj. (2013). Basal ganglia and stuttering. *Verbal Communication Quality – Interdisciplinary research II*, (Ed. Jovicic S, Subotic M), ISBN 978-86-81879-46-7, LAAC, IEPSP, Belgrade 2013, pp. 537-554.
4. Barlov, I., Jeličić, Lj., & **Vujović, M.** (2004). The appearance of nasal voices as single and in voice combinations from 0 to 12 months. II Internacionalna interdisciplinarna konferencija o fundamentalnim i primenjenim aspektima govora i jezika, Beograd, 29.11-01.12.2004. *Proceeding: Speech and Language: fundamental and applied*

aspects of speech and language, (Eds.: Jovicic S, Sovilj M), IEPSP, Beograd, 2005, pp. 207-211. (ISBN 86-81879-09-X).

5. Jeličić, Lj., Sovilj, M., **Vujović, M.**, & Radičević, Z. (2007). The examination of fetal auditory perception: possibilities and importance of prenatal auditory stimulation, "*The 17th International Congress of the International Society of Pre- and Perinatal Psychology & Medicine*", (ISPPM), Moscow, Russia, May 20-24, 2007, pp 215-219.
6. Barlov, I., Jeličić, Lj., Sovilj, M., & **Vujović, M.** (2007). Influence of risk factors during pregnancy on speech and language development, *The 17th International Congress of the International Society of Pre- and Perinatal Psychology & Medicine*", (ISPPM), Moscow, Russia, May 20-24, 2007, pp 172-177.
7. Dobrijević, Lj., Rakonjac, M., **Vujović, M.**, & Bogavac, I. (2013). Prenatal communication: how it reflects on early child development, *4th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Speech and Language: SPEECH AND LANGUAGE 2013*, Editors: M. Sovilj, M. Subotić, ISBN 978-86-81879-44-3, Belgrade, Serbia, pp.165-170.

Poglavlje u knjizi (M42) ili rad u tematskom zborniku nacionalnog značaja (M45)

1. Radičević, Z., **Vujović M.**, Jeličić, Lj., & Sovilj, M. (2007). Procesiranje govora i jezika kod odojčeta stimulisanog u prenatalnom periodu u mapama kvantitativnog EEG-a. *Poremećaji verbalne komunikacije – prevencija, dijagnostika i tretman*, (Urednik: Sovilj M), ISBN: 978-86-81879-16-0, IEFPG, Beograd, 2007, pp. 84-89.
2. Sovilj, M., Jeličić, Lj., **Vujović, M.**, & Barlov, I. (2004). Razvoj čula i ponašanja fetusa i istraživanje auditivne percepcije i prenatalne auditivne stimulacije. *Govor i jezik – interdisciplinarna istraživanja srpskog jezika I* (urednici: Jovičić S, Sovilj M), ISBN 86-81879-07-03, Beograd, 2004; pp. 321-342.
3. Јеличић Добријевић, Љ., & Вујовић, М. (2012). *Слух и рана аудитивна стимулација*, ЦУЖА-ИЕФПГ, Београд (ИСБН: 978-86-81879-41-2).

Kongresna saopštenja na skupovima međunarodnog značaja (M34)

1. Jeličić Dobrijević, Lj., Rakonjac, M., & **Vujović, M.** (2014). The estimation of speech and language subsystems, cognitive and socio-emotional maturity in children from high-risk pregnancies – II-26 P Abstract book, pp. 103, V Congress of the Serbian Genetic Society, September 28 – October 2, 2014, Kladovo, Serbia
2. Jeličić Dobrijević, Lj., **Vujović, M.**, & Sovilj M. (2013). Intellectual ability and emotional maturity in children from high risk pregnancies. 15th International Congress of ESCAP, 6-10 July 2013, *European Child and Adolescent Psychiatry*, 22(2), pp. 253.
3. **Vujović, M.**, & Jeličić Dobrijević, Lj. (2013). Critical period in speech and language development: the consequences of untimely stimulation. 15th International Congress of ESCAP, July 6-10, *European Child and Adolescent Psychiatry*, 22(2), pp. 286.

Saopštenje sa međunarodnog skupa štampano u celini (M33 = 1)

1. **Vujović, M.**, Jeličić, Lj., & Rakonjac, M. (2015). Correlation between maternal anxiety and fetal brain circulation after auditory stimulation. *1st International Congress on Psychological Trauma: Prenatal, Perinatal & Postnatal Aspects (PTPPA 2015)*,

Editors G Brekhman, Sovilj M, Raković D, ISBN978-86-89431-05-06, Blgrade; 2015, pp274-278.

2. Jeličić, Lj., **Vujović, M.**, Bogavac, I., & Rakonjac, M. (2015). The impact of prenatal auditory stimulation on early child psychophysiological development. *1st International Congress on Psychological Trauma: Prenatal, Perinatal & Postnatal Aspects (PTPPA 2015)*, Editors G Brekhman, Sovilj M, Raković D, ISBN978-86-89431-05-06, Blgrade; 2015, pp290-297.

Monografija nacionalnog značaja (M42=5)

1. Dobrijević, Lj., & **Vujović, M.** (2012). *Sluh i rana auditivna stimulacija*. Urednik Maksimović S, CUŽA-IEFPG. ISBN: 978-86-81879-41-2, Beograd, 106 strana.
2. Sovilj, M., Bedričić, B., Stokić, M., & **Vujović, M.** (2013). *Protokol za optimizaciju dečijih potencijala za učenje*, Urednik Sovilj M, CUŽA-IEFPG. ISBN: 978-86-81879-43-6, Beograd, 188 strana

9 PRILOZI

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписана: Марина Вујовић

број индекса: В 3038/2011

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

КОРЕЛАЦИЈА СТЕПЕНА АНКСИОЗНОСТИ ТРУДНИЦЕ И РЕАКЦИЈЕ ФЕТУСА НА ЗВУЧНИ СТИМУЛУС, КАО ИНДИКАТОР ПСИХОФИЗИОЛОШКОГ РАЗВОЈА ДЕТЕТА ТОКОМ РАНОГ ПОСТНАТАЛНОГ ПЕРИОДА

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршила ауторска права и користила интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 06.03.2020.



Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора: Марина Вујовић

Број индекса: В 3038/2011

Студијски програм : Експериментална неуробиологија

Наслов рада:

КОРЕЛАЦИЈА СТЕПЕНА АНКСИОЗНОСТИ ТРУДНИЦЕ И РЕАКЦИЈЕ ФЕТУСА НА
ЗВУЧНИ СТИМУЛУС, КАО ИНДИКАТОР ПСИХОФИЗИОЛОШКОГ РАЗВОЈА
ДЕТЕТА ТОКОМ РАНОГ ПОСТНАТАЛНОГ ПЕРИОДА

Ментор: проф. др. Надежда Недељковић, др. Љиљана Јеличић

Потписани/а _____

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предала за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 06.03.2020.



Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

КОРЕЛАЦИЈА СТЕПЕНА АНКСИОЗНОСТИ ТРУДНИЦЕ И РЕАКЦИЈЕ ФЕТУСА НА ЗВУЧНИ СТИМУЛУС, КАО ИНДИКАТОР ПСИХОФИЗИОЛОШКОГ РАЗВОЈА ДЕТЕТА ТОКОМ РАНОГ ПОСТНАТАЛНОГ ПЕРИОДА

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предала сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

У Београду, 06.03.2020.

Потпис докторанда

