

Utjecaj perinatalne hipoksije na razvoj mozga, te dugoročne posljedice na ponašanje, emocije i kogniciju

Matanović, Lucija

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Croatian Studies / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet hrvatskih studija**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:111:877015>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-28**



Repository / Repozitorij:

[Repository of University of Zagreb, Centre for Croatian Studies](#)





SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET HRVATSKIH STUDIJA

Lucija Matanović

**UTJECAJ PERINATALNE HIPOKSIJE NA
RAZVOJ MOZGA, TE DUGOROČNE
POSLEDICE NA PONAŠANJE, EMOCIJE
I KOGNICIJU**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2021.



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET HRVATSKIH STUDIJA
ODSJEK ZA PSIHOLOGIJU

Lucija Matanović

**UTJECAJ PERINATALNE HIPOKSIJE NA
RAZVOJ MOZGA, TE DUGOROČNE
POSLJEDICE NA PONAŠANJE, EMOCIJE
I KOGNICIJU**

DIPLOMSKI RAD

Mentorica: doc. dr. sc. Sanja Darmopil

Zagreb, 2021.

Utjecaj perinatalne hipoksije na razvoj mozga te dugoročne posljedice na ponašanje, emocije i kogniciju

Sažetak

Perinatalna hipoksija pojam je koji označava razdoblje prije, tokom i nakon poroda u kojem je fetus odnosno dijete izloženo smanjenoj količini kisika u stanicama i tkivima uslijed koje može doći do ozbiljnih kasnijih oštećenja mozga u razvoju. Cilj ovog rada je sistemski prikazati uzroke i posljedice ozljede mozga nastale uslijed hipoksije, te dugoročne promjene u ponašanju, emocijama i kogniciji pojedinaca koji su u ranom životnom razdoblju bili izloženi ovakvoj ozljedi. Ovaj pregledni rad nastojao je objediniti sve recentne humane studije u području istraživanja hipoksije i njoj sličnih ozljeda, poput ishemije, pregledom svih izvornih znanstvenih i preglednih radova iz područja biološke psihologije, neurobiologije i srodnih grana, poput medicine, na platformama *PubMed* i *APA PsycNet* baze podataka, kao i na platformi *Google znalac*. Pregledom studija utvrđene su značajne posljedice na kasniji razvoj pojedinca u bihevioralnom, emocionalnom i kognitivnom području. Kod pojedinaca s poremećajima iz spektra autizma kao i s dijagnosticiranim poremećajem pažnje s hiperaktivnošću uočena je pojava hipoksije u ranom djetinjstvu. Nadalje, pojedinci koji su doživjeli hipoksično – ishemičnu ozljedu mozga kasnije su postizali lošije rezultate na testovima koji mjere opće intelektualne sposobnosti, u odnosu na skupinu vršnjaka koji nisu doživjeli takvu ozljedu. Djeca koja su doživjela hipoksično – ishemičnu ozljedu mozga pokazala su probleme u emocionalnoj regulaciji i ponašanju kasnije u djetinjstvu kroz negativizam i otpor te probleme u prepoznavanju emocija kroz facijalne ekspresije i glas s obzirom na njihove vršnjake koji nisu doživjeli ozljedu mozga. Postoje istraživanja koja ukazuju na spolne razlike u prevalenciji hipoksične ozljede, međutim potrebno je provesti veći broj istraživanja s valjanim uzorkom kako bi donošenje ovakvih zaključaka bilo što validnije. Sve navedeno može poslužiti kao dobra osnova za izgradnju adekvatnog istraživačkog modela u ovom području, kao i razvitak strategije za sprečavanje nastanka ovakve ozljede i osmišljavanje valjane terapijske strategije u budućnosti.

Ključne riječi

Perinatalna hipoksija, kognitivne sposobnosti, razvoj mozga, autizam, emocije, ponašanje

Role of perinatal hypoxia in brain development and long term behavioral, emotional and cognitive outcome

Abstract

Perinatal hypoxia is a term that refers to the period before, during and after childbirth in which the fetus or child is exposed to a reduced amount of oxygen in the cells and tissues, which can later lead to serious brain damage in development. The aim of this paper is to systematically present the causes and consequences of brain injury caused by hypoxia, and long-term changes in behavior, emotions and cognition of individuals who were exposed to such an injury in early life. This review paper seeks to bring together all recent human studies in the field of hypoxia and related injuries, such as ischemia, by reviewing all original scientific and review papers in biological psychology, neurobiology and related fields, such as medicine, on *PubMed* and *APA PsycNet* databases, as well as on the *Google Scholar* platform. A review of the studies identified significant implications for the later development of the individual in the behavioral, emotional, and cognitive areas. Hypoxia in early childhood has been observed in individuals with autism spectrum disorders as well as those diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder. Furthermore, individuals who experienced hypoxic - ischemic brain injury later performed worse on tests measuring general intellectual ability, compared to a group of peers who did not experience such injury. Children who experienced hypoxic - ischemic brain injury showed problems in emotional regulation and behavior later in childhood through negativism and resistance, and problems in recognizing emotions through facial expressions and voice with respect to their peers who did not experience brain injury. There are studies that indicate gender differences in the prevalence of hypoxic injury, however, more research with a valid sample is needed to make such conclusions as valid as possible. All of the above can serve as a good basis for building an adequate research model in this area, as well as the development of a strategy to prevent the occurrence of such an injury and devise a valid therapeutic strategy in the future.

Key words: Perinatal hypoxia, cognitive ability, brain development, autism, emotions, behavior

Sadržaj

1. Uvod	2
2. Metoda	4
3. Uzroci perinatalne hipoksije	6
3.1. Vrsta ozljede s obzirom na vrijeme i mjesto nastanka.....	6
3.2. Biokemijski i molekularni mehanizmi hipoksije.....	7
3.3 Neuroplastičnost.....	9
4. Neuroanatomske promjene uslijed hipoksije	9
4.1. Animalne studije neuroanatomskih promjena nastalih uslijed hipoksije.....	9
4.2. Humane studije neuroanatomskih promjena nastalih uslijed hipoksije.....	10
5. Bihevioralne posljedice perinatalne hipoksije	11
5.1. Poremećaj pažnje s hiperaktivnošću (ADHD)	11
5.2. Poremećaji iz spektra autizma.....	13
6. Emocionalne posljedice perinatalne hipoksije	16
6.1. Animalne studije u području emocionalne regulacije uslijed hipoksije.....	16
6.2. Humane studije poteškoća u emocionalnoj regulaciji.....	17
7. Kognitivne posljedice perinatalne hipoksije	19
7.1. Animalne studije poteškoća u izvršavanju kognitivnih funkcija.....	20
7.2. Humane studije poteškoća u izvršavanju kognitivnih funkcija.....	20
8. Spolne razlike	21
8.1. Promjene moždanih struktura uslijed hipoksične ozljede.....	22
8.2. Utjecaj hormona na spolne razlike u prevalenciji ozljede.....	23
8.3. Razlike u prevalenciji neuroloških poremećaja.....	24
9. Kritički osvrt na dobivene rezultate	25
9.1. Problemi i nedostaci prikupljenih istraživanja.....	25
9.2. Sinteza dobivenih podataka.....	27
9.3. Preporuke za buduća istraživanja.....	30
10. Zaključak	30
11. Literatura	32
12. Zahvale	41

1. Uvod

Perinatalna hipoksija je patološko stanje koje je povezano s nedostatkom kisika tijekom trudnoće i ranog postnatalnog razdoblja, koje nastaje zbog smanjenja ili prekida dotoka kisika u tijelo fetusa i nakupljanja djelomično oksidiranih metabolita (Sukhanova, Sebentsova i Levitskaya, 2016). Tokom fetalnog razvoja, poroda i neonatalnog razdoblja mozak je pojačano osjetljiv te je iz tog razloga važno pratiti razvoj ploda kako bi se što ranije detektirala i prevenirala oštećenja živčanog sustava. Dojenčad koja preživi akutnu epizodu hipoksije pri porodu može pokazivati različite obrasce oštećenja mozga koji za posljedicu mogu ostaviti deficite u kognitivno-bihevioralnom razvoju pojedinca, a koji mogu biti prvi put uočeni godinama nakon inicijalne ozljede (Hogan, De Haan, Datta i Kirkham, 2006). Osim toga, djeca s perinatalnom hipoksijom kasnije mogu imati poremećaje lokomotornih funkcija, smanjene sposobnosti učenja, poremećaj pažnje, hiperaktivnost, povećanu anksioznost i druga kognitivna oštećenja (Sukhanova i sur., 2016). Nalazi prethodnih istraživanja ukazuju na to da je 5-10% novorođenčadi koji su preživjeli neonatalnu hipoksiju – ishemiju pokazalo trajne motoričke poteškoće, kod 1-18% pacijenata uočene su senzomotoričke poteškoće i poremećaji u učenju do dobi od 2-5 godina, dok je njih 20-50% pokazalo kognitivne i senzorne abnormalnosti koje su se održale do adolescencije (Millar, Shi, Hoerder-Suabedissen, i Molnár, 2017). Svega 50-60% pacijenata koji su preživjeli neonatalnu hipoksiju – ishemiju kasnije nisu imali poteškoće u prethodno nabrojanim područjima te se njihov razvoj smatrao normalnim (Dilenge, Majnemer, i Shevell, 2001). Rezultati istraživanja Nelsona i Bromana (1977) pokazali su da prenatalni rizični faktori koji imaju ulogu predviđanja komplikacija tijekom fetalnog razvoja i neonatalnog perioda ne predviđaju motoričke i kognitivne deficite kod djece izložene hipoksiji. Gottfried (1973) je u svom pregledu prethodnih studija zaključio da se intelektualna oštećenja koja su posljedica anoksije češće mogu pojaviti u novorođenčadi i predškolaca nego u starije djece i adolescenata. Pojam anoksije se u literaturi koristi uz pojmove hipoksije i asfiksije, a definiran je kao još ekstremnije smanjenje razine kisika ispod biofizioloških zahtjeva organizma (Gottfried, 1973). Međutim, teško je precizno odrediti granicu tih zahtjeva organizma, te se smatra da se smanjenje razine kisika, odnosno anoksija, kod novorođenčadi ogleda u poteškoćama ili nemogućnosti disanja, mišićnoj slabosti, cijanozi ili bljedilu (Graham, Ernhart, Thurston i Craft, 1962). Utvrđeno je da je povećanje rizika od

hipoksično - ishemične ozljede mozga tijekom porođaja povezano s proporcionalnim padom kvalitete intelektualnih performansi u ranoj školskoj dobi (Lauterbach, Raz i Sander, 2001).

Važno je napomenuti da se hipoksija može dogoditi akutno, kronično ili povremeno tijekom djetinjstva, te da može varirati u ozbiljnosti, od blagog pada do normalnog postotka zasićenja oksihemoglobina, sve do ozbiljne hipoksije povezane s ishemijom dovodeći čak do infarkta (Hogan i sur., 2006). Ključnu ulogu u daljnjem razvoju poteškoća ima trajanje hipoksične epizode, na način da epizoda kraća od jednog sata ne uzrokuje motoričke i kognitivne deficite, što je uočeno u istraživanju provedenom na 60 djece s biokemijskim dokazima prenatalne hipoksije, proučavajući razliku između djece bez i one s poteškoćama u motoričkom i kognitivnom razvoju (Low i sur., 1984).

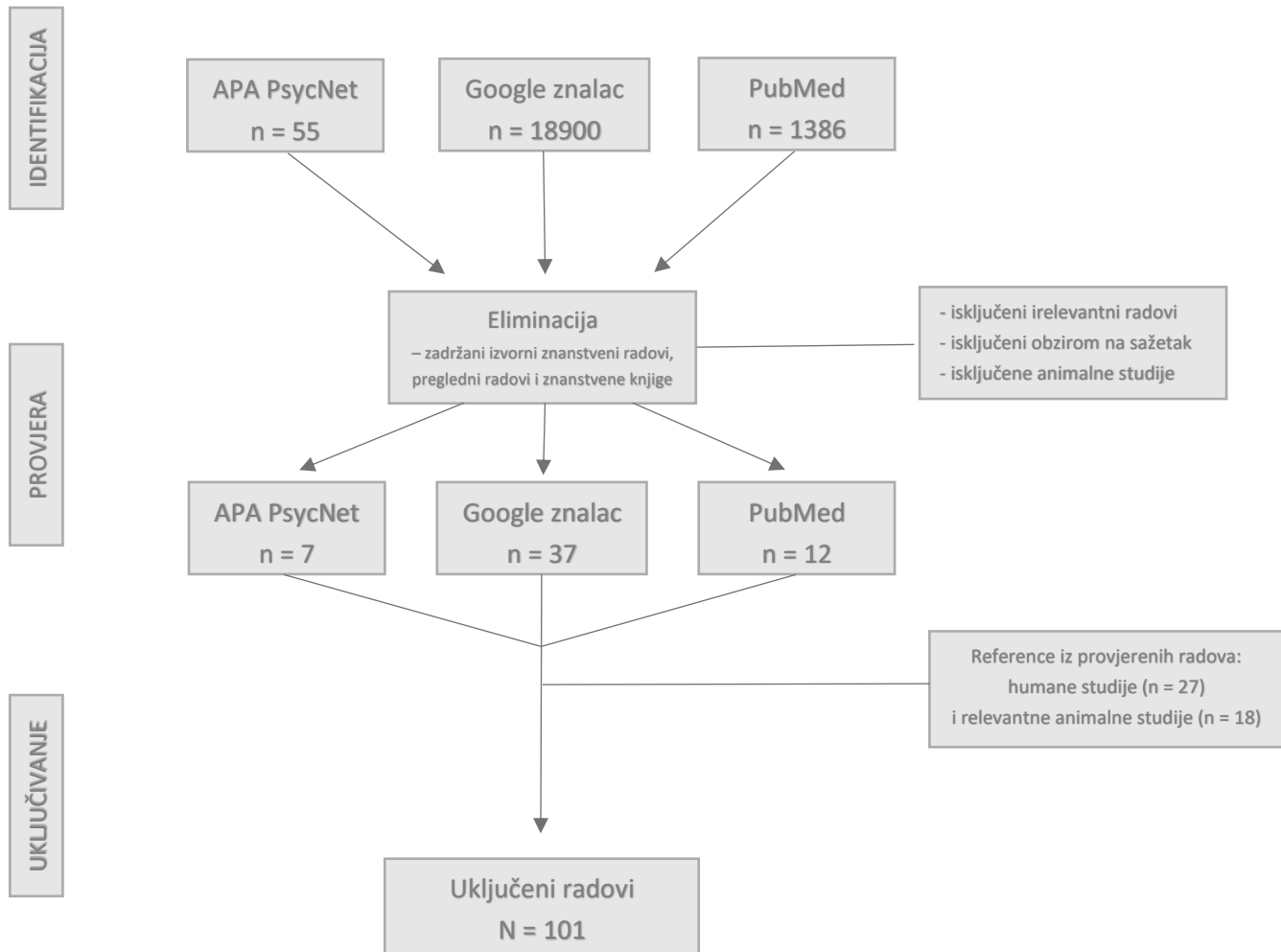
Nadalje, neka od istraživanja ukazuju i na spolne razlike, poput istraživanja Froehlich-Santino i suradnika (2014) provedenom na blizancima s dijagnozom autizma, u kojem su utvrdili da su respiratorni poremećaji, potreba za kisikom i ostali markeri hipoksije bili statistički značajno veći kod dječaka nego kod djevojčica, dok je studija Anastario i suradnika (2012) pokazala vidljive spolne razlike u inhibiciji i verbalnom IQ između dječaka i djevojčica s traumom mozga uzrokovanom prenatalnom hipoksijom, pri čemu su djevojčice pokazale veći nedostatak u tim ispitivanim područjima s obzirom na dječake. Smanjenje dostupnosti kisika u perinatalnom razdoblju ometa adekvatan razvoj i rast mozga, što može dovesti do dugoročnih neurofizioloških poremećaja (Sukhanova i sur., 2016). Eksperimentalna istraživanja ukazuju na spolne razlike u otpuštanju ekscitatornih neurotransmitera prilikom odgovora mozga na traumatičnu ozljedu, pri čemu najrizičniju skupinu čine tek rođeni dječaci sve do navršene četiri godine, jer su muški kortikalni neuroni osjetljiviji na izloženost glutamatu koji može djelovati putem sva tri tipa ionotropnih receptora, poput NMDA, kainatnih i AMPA receptora (Arambula, Reinl, El Demerdash, McCarthy i Robertson, 2019). Osim spolnih razlika u području kognicije, uočljive su i spolne razlike u prevalenciji poremećaja iz autističnog spektra među dječacima i djevojčicama. U nedavnoj meta analizi hipoksija je bila jedan od najrasprostranjenijih perinatalnih rizičnih faktora povezanih s poremećajima iz autističnog spektra (Kolevzon, Gross i Reichenberg, 2007).

Cilj ovog diplomskog rada je sustavni prikaz mehanizama nastanka perinatalne hipoksije kroz različite aspekte humanih studija te prikaz posljedica takvih ozljeda na razvoj mozga, kogniciju, emocije i ponašanje u kasnijem razvoju djeteta. Važnost ovog rada ogleda se u potrebi za boljim uvidom i razumijevanjem mehanizama koji leže u pozadini neuroloških ozljeda nastalih

uslijed perinatalne hipoksije te kritičko vrednovanje istih. Nadalje, cilj ovog rada je i napraviti usporedbu podataka iz humanih studija s podacima dobivenim u istraživanjima na različitim animalnim modelima perinatalne hipoksije. Također, važno je objasniti koje su posljedice takvih ozljeda na kasniji razvoj pojedinca kako bi se one što ranije detektirale i omogućile pravovremenu i adekvatnu terapijsku strategiju.

2. Metoda

Metoda pri izradi ovog diplomskog rada uključivala je pretragu relevantnih studija u području biološke psihologije, neurobiologije i srodnih grana, poput medicine, na platformama *PubMed* i *APA PsycNet* baze podataka relevantnih radova (Slika 1). Pregledom velikog broja radova postupkom eliminacije koja je vršena s obzirom na njihov naslov, sažetak te relevantnost za temu, znatno se smanjio broj onih koji su mogli biti uključeni. Radovi koji su uključeni u ovaj diplomski rad morali su biti izvorni znanstveni radovi, pregledni radovi i znanstvene knjige s ciljem uključivanja što recentnijih studija u rad. Nakon što su radovi bili provjereni s obzirom na eliminacijske kriterije, uslijedio je pregled njihove literature koja je prošla iste kriterije za odabir, te je na osnovu njih u provjerenim radovima izvučeno dodatnih 27 radova, te 18 relevantnih animalnih studija. Osim toga, internetski pretraživač znanstvene literature *Google znalac* također je bio izvor znanstvenih članaka uz pretraživanje ključnih riječi i izraza: *hipoksija*, *perinatalna hipoksija*, *posljedice perinatalne hipoksije*, *hipoksija i psihologija*, *perinatalna hipoksija i kognicija*, *perinatalna hipoksija i razvoj mozga*, *perinatalna hipoksija emocije i ponašanje*. Ovaj znanstveni pretraživač nudio je ogroman broj radova te se eliminacija vršila na isti način kao i na prethodno spomenutim platformama, međutim veći naglasak je bio na eliminaciji već pri čitanju naslova, a zatim čitanju sažetaka. S obzirom na prirodu ozljede, izravna eksperimentalna istraživanja u području perinatalne hipoksije nije moguće provoditi na ljudima te su se u tu svrhu koristile studije s adekvatnim animalnim modelima, koje će poslužiti kao nadopuna manjem, ali jednako značajnom broju humanih studija koje su bile glavni kriteriji odabira literature pri izradi ovog diplomskog rada. Animalne studije u ovom radu pretraživane su u predzadnjem koraku, a preuzete su pregledom literature provjerenih radova uključenih u daljnju analizu. Konačan broj radova uključenih u ovaj pregledni rad iznosio je $N = 101$.



Slika 1. Shematski prikaz odabira radova za pregled

3. Uzroci perinatalne hipoksije

3.1 Mjesto i vrijeme nastanka ozljede

Pojam perinatalna hipoksija odnosi se na gestacijsko razdoblje razvoja ploda od 22. tjedna trudnoće, razdoblje poroda te 7 dana nakon poroda i čini jedan od vodećih čimbenika koji negativno utječu na razvoj središnjeg živčanog sustava (Sukhanova i sur., 2016). Hipoksija se često javlja u okruženju ishemije, odnosno nije uvijek jasno definirano koje ozljede nastaju uslijed nedostatka kisika, a koje uslijed nedostatne krvne opskrbe fetalnih tkiva (Pearigen, Gwinn i Simon, 1996). Hipoksično-ishemijska encefalopatija (HIE) je naziv koji se koristi kako bi se opisali složeni procesi unutar organizma uslijed anoksične ozljede mozga u neonatalnom razdoblju te upućuje na to da se hipoksija ne pojavljuje samostalno već da često govorimo i o ishemiji (Greco i sur., 2020). Uzroci prenatalne hipoksije, koja se odnosi na ozljedu prije rođenja, mogu se podijeliti na okolinske uzroke, kojima su izloženi i majka i fetus, te fetalne, koji pogađaju samo plod. Fetalna hipoksija može se podijeliti na tri tipa: preplacentalnu, uteroplacentalnu i postplacentalnu (Hutter, Kingdom i Jaeggi, 2010). Hipoksična okolina (nadmorska visina), već postojeći zdravstveni problemi majke (srčane greške, kronične bolesti respiratornog sustava) ili oni nastali u trudnoći (anemija, teške akutne respiratorne infekcije) koji za posljedicu imaju smanjenu opskrbu majke i fetusa kisikom, smatraju se uzrocima preplacentalne hipoksije. U slučaju kada je oksigenacija majke normalna, ali postoje problemi u utero-placentalnoj cirkulaciji (insuficijencija placente i preeklampsija) govorimo o uteroplacentalnoj hipoksiji (Hutter i sur., 2010). Prilikom postplacentalne ozljede, samo fetus postaje hipoksičan. Uzroci postplacentalne hipoksije povezani su sa smanjenim protokom krvi kroz materničnu arteriju, progresivnim zatajenjem srca ili različitim genetskim anomalijama fetusa (Hutter i sur., 2010). Posljedica ovakvih ozljeda je nemogućnost fetusa da postigne svoj genetski predodređen potencijal za rast i razvoj, što ostavlja značajne posljedice u kasnijem rastu i razvoju pojedinaca.

Teško je razlučiti kada je točno nastala ozljeda, osim komplikacija pri porodu, mogući su i raniji problemi. Uočena je puno češća pojava hipoksično - ishemične ozljede kod prerano rođene djece, te je uočeno da ona dovodi do promjena u volumenu moždanih struktura i ostalih neuroanatomskih promjena kod nedonoščadi (Piešova i Mach, 2020). Iako je teško točno odrediti vremenski, smatra se da komplikacije uslijed hipoksično - ishemične ozljede nastaju unutar prvih

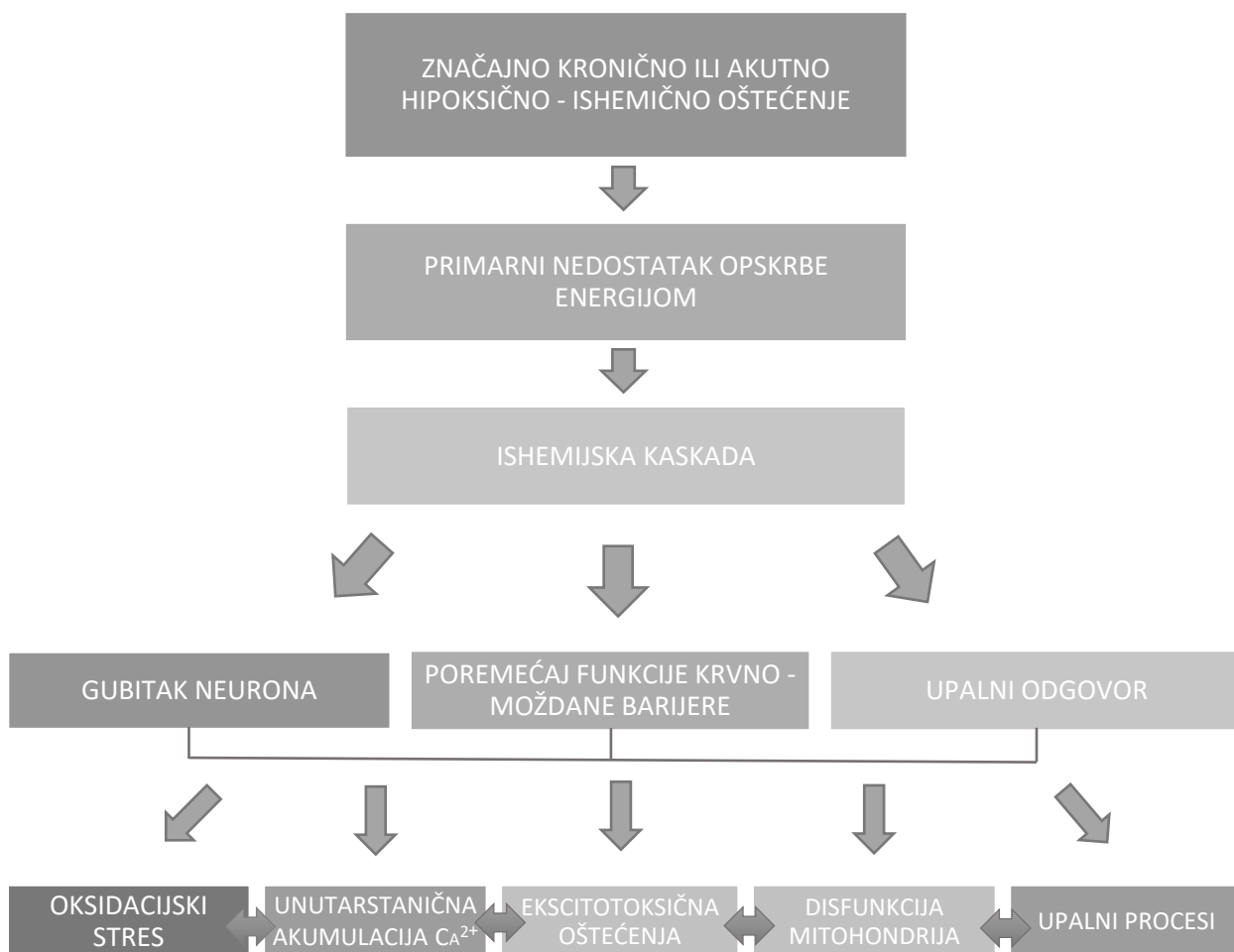
sat vremena od ozljede i upravo zbog svog brzog razvoja zaštitni mehanizmi unutar organizma nisu u potpunosti operativni te iz tog razloga mogu nastati kasnije komplikacije (Volpe, 2012). Važno je napomenuti da ozbiljnost hipoksično - ishemične ozljede ovisi o duljini i ozbiljnosti njenog trajanja, te zbog toga ona može zahvatiti različite moždane strukture, od najčešće zahvaćenih područja poput talamusa, do ozbiljnih oštećenja duboke sive tvari (Aslam, Strickland i Molloy, 2019).

3.2. Biokemijski i molekularni mehanizmi hipoksije

Različiti molekularni mehanizmi unutar stanica koji se aktiviraju uslijed hipoksije rezultiraju poremećajem homeostaze stanica. Greco i suradnici (2020) utvrdili su da se patofiziologija hipoksično - ishemične ozljede može koncipirati u pet glavnih, međusobno povezanih, simultanih događaja u organizmu: oksidacijski stres, akumulacija Ca^{2+} iona unutar stanica, smrt stanica, disfunkcija mitohondrija te upala (Slika 2).

U odnosu na odrasli, fetalni mozak bolje tolerira hipoksičnu - ishemičnu ozljedu zbog svoje sposobnosti čuvanja energije kada je to potrebno, no u slučaju kritičnog iscrpljenja energije mozak fetusa postaje veoma osjetljiv na ozljede koje dovode do kritičnog smanjenja ATP-a uzrokujući oštećenja protoka krvi bogate kisikom u mozak fetusa (Greco i sur., 2020). Uslijed hipoksije, u organizmu se aktiviraju obrambeni mehanizmi u stanicama koji zatim pridonose samom efektu hipoksije. Ishemijsku kaskadu pokreće glutamat te ona može dovesti do upalnog odgovora, poremećaja funkcije krvno – moždane barijere kao i do gubitka neurona (Slika 2). Oksidacijski stres definira se kao poremećaj ravnoteže prilikom pojačanog stvaranja reaktivnih spojeva kisika (ROS) ili smanjenja antioksidativne zaštite organizma što dovodi do oštećenja DNK, proteina i lipida stanične membrane (Curtis i sur., 2014). Glutamat je glavni ekscitatorni neurotransmitter u središnjem živčanom sustavu te čini najvažniji aminokiselinski neurotransmitter u čeonom režnju sisavaca (Piešova i Mach, 2020). Prenatalna hipoksija povećava broj receptora za glutamat u čeonom režnju i hipokampusu te onda ta područja postaju osjetljivija na njegovo citotoksično djelovanje (Howell i Pillai, 2014) što kasnije može dovesti do poteškoća u učenju i pamćenju, kao i do promjena u ponašanju (Piešova i Mach, 2020). Nadalje, NMDA receptori su tip glutamatnih

receptora koji igraju važnu ulogu tijekom razvoja mozgu te oni uslijed hipoksije i ishemije mogu doprinijeti većoj neravnoteži kalcija u stanicama. Povećan broj NMDA receptora pridonosi akumulaciji Ca^{2+} iona unutar stanice i naposljetku dovodi do smrti stanice (Herlenius i Lagercrantz, 2004). Mitohondriji proizvode energiju koja je neophodna za višestruke stanične aktivnosti te njihova disfunkcija uslijed hipoksične ozljede može dovesti do niza problema, poput unutar stanične akumulacije kalcijevih iona, oksidacijskog stresa te upalnih procesa (Greco i sur., 2020).



Slika 2. Shematski prikaz patofiziologije hipoksično – ishemične ozljede mozga (modificirano prema Greco i sur., 2020).

3.3. Neuroplastičnost

Mozak u razvoju razlikuje se od odraslog mozga, iz više razloga. Razlikuje se ne samo zato što mu nedostaju neke od istaknutih struktura u mozgu odrasle osobe, već zato što je tijekom postnatalnog razvoja u njemu prisutno dvostruko više sinapsi u određenim dijelovima moždane kore, ali i zato što posjeduje određene privremene strukture koje nestaju tijekom postnatalnog razvoja (Johnston, 1996). Iako je plastičnost mozga u razvoju, odnosno prvih nekoliko godina života, najveća i zbog tog se očekuje da će imati učinkovitije mehanizme oporavka nakon ozljede, čini se da ona ipak može imati i štetne posljedice (Piešova i Mach, 2019). Hipoksično - ishemijska ozljeda mozga kod novorođenčeta prekida oblikovanje središnjih živčanih puteva te može imati utjecaj na normalni razvoj plastičnosti mijenjajući neurotransmisiju, neuronsku povezanost i njihovu funkciju te može izazvati promjene u staničnoj signalizaciji (Rocha-Ferreira i Hristova, 2016).

4. Neuroanatomske promjene uslijed hipoksije

Hipoksija može imati značajan utjecaj na strukturne promjene određenih dijelova mozga, koje kasnije mogu dovesti do različitih poteškoća u odrasloj dobi. Kako je već ranije spomenuto, kod ljudi kao i kod glodavaca dolazi do privremenog porasta broja receptora za glutamat u određenim fazama razvoja, koji igra značajnu ulogu u razvoju plastičnosti mozga tokom rasta i razvoja. Tijekom prenatalnog razdoblja, propadanje neurona, poremećaji njihovog razvoja te neadekvatna uspostava njihovih veza može biti uzrok kasnijih promjena u kogniciji, pamćenju i ponašanju u životu pojedinca (Piešova i Mach, 2020).

4.1. Animalne studije neuroanatomskih promjena nastalih uslijed hipoksije

Velika većina istraživanja strukturnih promjena nastalih uslijed hipoksične ozljede provedena su na životinjama kako bi se etičkim eksperimentalnim postupcima dokazao utjecaj hipoksije na različite moždane strukture. U istraživanju provedenom na nedonoščadi ovce 4 tjedna nakon hipoksično – ishemične ozljede, *ex vivo* magnetskom rezonancom uočeno je značajno

smanjenje volumena kortikalnog i subkortikalnog područja sive tvari, uključujući bazalne ganglije, hipokampus i talamus, kao i značajan gubitak neurona u kori velikog mozga prilikom tehnika snimanja mozga (McClendon i sur., 2014). U istraživanjima utjecaja prenatalne ishemije na nedonoščadi štakora, uočeno je da je blago oštećenje bijele tvari povezano s poremećajima u kognitivnim sposobnostima i ponašanju, malim deficitima u propriocepciji, ali rijetko kada s velikim motoričkim nedostacima (Delcour i sur., 2012). U istraživanju provedenom na miševima kojima je inducirana prenatalna hipoksija uočeno je značajno smanjenje protoka krvi u hipokampusu, ali bez značajnije promjene volumena mozga (Howell i Pillai, 2014). Neuronske promjene uslijed doživljene perinatalne hipoksije uočene su u ipsilateralnoj kori velikog mozga, strijatumu i hipokampusu (Rice, Vanucci i Brierley, 1981), kao i nekroza bijele tvari (Sheldon, Chuai i Ferriero, 1996), te deficiti u somatosenzornim i motoričkim područjima mozga štakora izloženih ozljedi (Quairiaux i sur., 2010).

4.2. Humane studije neuroanatomskih promjena nastalih uslijed hipoksije

Uočeno je da je hipokampus, koji je odgovoran za adekvatno funkcioniranje pamćenja, sklon ozljedama uslijed hipoksije. Istraživanje provedeno na 40 djece koja su pri rođenju doživjela hipoksičnu ozljedu te su podvrgnuta testiranju godinama kasnije, u razdoblju između 8-15 navršenih godina, pokazalo je značajno smanjenje volumena hipokampusu u odnosu na normalne kontrolne vrijednosti, što je također dovelo i do statistički značajno lošijih rezultata na testovima pamćenja (Cooper i sur., 2015). Nadalje, volumen bijele tvari u mozgu također je bio statistički značajno smanjen dok je volumen sive tvari zajedno s rezultatima testova koji mjere mnemotehniku, ostao u granicama normale (Cooper i sur., 2015). Dojenčad s istaknutim ozljedama talamusa odnosno bazalnih ganglija, pokazuju najlošiji motorički i kognitivni ishod (Volpe, 2012). Uočene su i strukturalne promjene strijatuma, koji je pretežno sačinjen od velikog broja srednje velikih neurona s dendritičkim trnovima, spinama (engl. medium spiny neurons, MSN) posebno osjetljivih na hipoksiju zbog velikog broja glutamatnih sinapsi, a ima značajnu ulogu u formiranju svijesti pojedinca (Lou, 1996). Iako niti jedno područje mozga nije uvijek oštećeno prilikom hipoksije – ishemije, postoje nalazi različitih istraživanja koji ukazuju na određena područja koja su najčešće zahvaćena. Pregledom istraživanja provedenih putem strukturalne magnetske rezonance mozga novorođenčadi s akutnom hipoksijom (unutar dva tjedna nakon rođenja), uočeno

je da je u 15-30% pretraga rezultat bio normalan, lezije u bazalnim ganglijima i talamusu bile su prisutne u 40-80% slučajeva, dok su abnormalnosti bijele tvari i korteksa bile prisutne u 40-60% sudionika (Volpe, 2012).

5. Bihevioralne posljedice perinatalne hipoksije

S obzirom na kompleksnost hipoksično – ishemijske ozljede i širokog spektra područja funkcioniranja pojedinca koje takva ozljeda zahvaća, teško je jasno odrediti razliku između posljedica na kognitivnom, bihevioralnom i socijalnom planu. Ta tri sustava usko su povezana i nije lako jasno odrediti na koji način su nastali deficiti u tim područjima nakon ozljede mozga uslijed hipoksije. Poteškoće u regulaciji osnovnih fizioloških funkcija poput spavanja ili hranjenja mogu poremetiti upravljanje negativnim emocijama, razvoj kontrole inhibitornih procesa koje se izražava kroz ponašanje, ili prouzročiti probleme u socijalnom području, a može čak dovesti i do poremećaja hiperaktivnosti ili deficita pažnje u svojim kasnijim fazama (Geva i Feldman, 2008).

Ako središnji živčani sustav nije u potpunosti razvijen, ozljede uzrokuju pojačano otpuštanje glutamata što može rezultirati ekscitotoksičnim oštećenjem neurona u razvoju, što naposljetku dovodi do promjena u prelimbičkom i prefrontalnom području mozga, uzrokujući povećanu reaktivnost i hiperaktivnost (Risterucci, Terramorsi, Nieoullon i Amalric, 2003). Rezultati istraživanja Miguel i suradnika (2015) na životinjama pokazali su da štakori koji su podvrgnuti hipoksično – ishemičnoj ozljedi mozga 7 dana nakon okota pokazuju kognitivne smetnje u usvajanju zadataka, trajne deficite pažnje te povećanje impulzivnosti uz vidljiva oštećenja u obliku smanjenog volumena mozga cijele hemisfere (moždanoj kori, bijeloj tvari, hipokampusu i strijatumu).

5.1. Poremećaj pažnje s hiperaktivnošću (ADHD)

Deficit pažnje s hiperaktivnošću – ADHD (*eng. Attention Deficit Hiperactivity disorder = ADHD*) jedan je od najčešćih neurorazvojnih poremećaja dječje dobi, ali i adolescencije. Procjenjuje se da ADHD pogađa 3-10% školske djece (Ivančević, Rumboldt i Bergovec, 2010). Specifičan i jedinstveni uzrok ADHD-a još uvijek nije poznat, no osim genetskih, biokemijskih,

fizioloških, senzoričko – motoričkih i bihevioralnih čimbenika, važnu ulogu u nastanku poremećaja imaju i rizični čimbenici u trudnoći, tokom poroda kao i nakon rođenja djeteta.

Ovaj kognitivni i bihevioralni poremećaj karakterizira hiperaktivnost, impulzivnost i nedostatak pozornosti, pri čemu se on pojavljuje tri puta češće kod dječaka nego kod djevojčica (Barkley, 1998). Smanjena pažnja, hiperaktivnost i impulzivnost izraženiji su kod pojedinaca s ovim poremećajem nego što bi se očekivalo s obzirom na razvojnu dob i ometaju adekvatan razvoj školskih i socijalnih vještina, a sukladno tome utječu na motivaciju i prilagodbu pojedinca za dodatni napredak u akademskim i društvenim sferama života. Točan uzrok ovog poremećaja i dalje ostaje nerazriješen, međutim uočena je njegova povećana učestalost kod djece s ozljedama nastalim u trudnoći, prilikom i nakon poroda. Uočeno je da djeca koja su tijekom porođaja preživjela hipoksiju – ishemiju imaju poremećaj deficita pažnje s hiperaktivnošću (ADHD), probleme u učenju i prepoznavanju predmeta te probleme s različitim izvršnim funkcijama kao što su selektivna pažnja, planiranje, kontrola ponašanja i donošenje odluka (Delcour i sur., 2012). Iako su novije animalne studije na štakorima potvrdile pozitivnu povezanost hipoksije – ishemije s ADHD-om (Miguel i sur., 2015), uloga perinatalne hipoksije – ishemije prilikom nastanka ADHD-a kod ljudi još uvijek nije jasna (Zhu i sur., 2016). Velik broj istraživanja ukazuje na abnormalnosti noradrenergičkog i dopaminergičkog sustava, što dovodi do smanjene stimulacije i aktivnosti frontalnih i središnjih regija mozga te gornjeg dijela moždanog debla (Ivančević i sur., 2010).

Strijatum je dio mozga smješten na subkortikalnoj razini koji čini ulazni modul za bazalne ganglije uključen u regulaciju namjernih i automatskih pokreta (Hikosaka, Takikawa i Kawagoe, 2000). Istraživanja pomoću fMRI-a u okviru neurofiziologije pokazuju da se živčana aktivnost u strijatumu modulira socijalnim nagradama i učenjem u društvenom kontekstu (npr. učenje o preferencijama drugih) te on ima značajnu ulogu u socijalnim situacijama i njegovo adekvatno funkcioniranje uspješno pridonosi kvaliteti socijalnih interakcija (Báez-Mendoza i Schultz, 2013). S obzirom da je strijatum većinski građen od MSN neurona koji su bogati glutamatnim receptorima, veoma je podložan hipoksično – ishemičnoj ozljedi nastaloj zbog pojačanog oslobađanja glutamata (Benveniste, Drejer, Schousboe i Diemer, 1984). Činjenica da strijatum ima važnu ulogu u komunikaciji moždanih struktura i primanju važnih informacija iz cijelog moždanog sustava kroz velik broj sinapsi na svojim MSN neuronima, upravo je ono što ovu strukturu čini iznimno ranjivom i sklonom ozljedama te povećava mogućnost pojave impulzivnosti, nepažnje i

hiperaktivnosti kao skupa simptoma poremećaja deficita pažnje s hiperaktivnošću kod nedonoščadi koja dožive hipoksično – ishemičnu ozljedu mozga (Lou, 1996). Istraživanje provedeno na djeci s novorođenačkom encefalopatijom uslijed doživljene hipoksično – ishemične ozljede mozga, utvrdilo je prisutnost problema u ponašanju, koji se očituju kao hiperaktivnost ili nepažnja kod djece s ozbiljnijim oštećenjima (Marlow, Rose, Rands i Draper, 2005). U istraživanju provedenom na djeci koja su doživjela hipoksičnu ozljedu mozga, uočene su razlike u usporedbi s kontrolnom skupinom, na način da su djeca s doživljenom ozljedom pokazala značajne poteškoće u održavanju pažnje, odnosno brzo smanjenje perceptivne osjetljivosti kroz vrijeme, pri čemu se smatra da štetne posljedice kronične hipoksije mogu biti umanjene uspostavom normalne oksigenacije nakon doživljene ozljede (O'Dougherty, Neuchterlein i Drew, 1984).

5.2. Poremećaji iz spektra autizma

Psihičko zdravlje pojedinca obuhvaća više životnih komponenata, te ga najjednostavnije možemo shvatiti kao ravnotežu između funkcioniranja pojedinca s njegovom okolinom. Ravnotežu u takvom odnosu možemo gledati kroz kognitivno, emocionalno i bihevioralno funkcioniranje pojedinca, kroz njegove socijalne odnose, potrebe za prihvaćanjem, ponašanja u socijalnim situacijama te ukupnog shvaćanje signala koje pojedinac primi iz svoje okoline. Međutim, kod djece koja boluju od poremećaja iz spektra autizma ovakav oblik ravnoteže biva narušen bez jedinstvenog uzroka, te se smatra da se radi o više uzročnih čimbenika koji daju kompleksnu kliničku sliku (Bujas - Petković, 2000). Autizam je kronična neurorazvojna bolest čiji simptomi se pojavljuju već u ranom djetinjstvu do 3. godine života, a karakteriziraju ga oštećenja u socijalnom i jezičnom funkcioniranju, te stereotipni i ponavljajući uzorci ponašanja uz često prisutan smanjen intelektualni razvoj i duševno zaostajanje (Bailey, Phillips i Rutter, 1996). Autizam promatramo kao spektar poremećaja jer ne postoje jasne razlike između različitih tipova bolesti slične simptomatike, te tako osim autizma možemo razlikovati i atipični autizam, Aspergerov sindrom, Rettov sindrom, dječji dezintegrativni poremećaj i pervazivni razvojni poremećaj bez drugih posebnosti. Autizam se pojavljuje 2 do 4 puta češće u dječaka nego djevojčica te je procjena njegove prevalencije u rasponu od 5 na 10000 do 5 na 1000, a uočen je nagli porast dijagnoza iz tog spektra unazad deset godina (Fombonne, 2003). Prema zadnjem izvještaju Centra za sprečavanje i suzbijanje bolesti Sjedinjenih Američkih Država (2012), bilježi

se stalan porast broja poremećaja iz spektra autizma, a najnovija istraživanja navode podatke da poremećaj iz spektra zahvaća svako 88. dijete u Americi.

Hipokampus i bazalni gangliji posebno su osjetljivi na perinatalna oštećenja (Murray i Harvey, 1989). Neka od istraživanja su uočila da skup perinatalnih stanja koja ukazuju na akutni ili produljeni nedostatak kisika kod fetusa, odnosno hipoksiju, može biti glavni čimbenik rizika za razvoj neuropsiholoških smetnji (Msall, Bier, LaGasse, Tremont i Lester, 1998; Robertson i Finer, 1993). Utvrđena je povećana učestalost pojave autizma i ostalih pervazivnih razvojnih poremećaja kod novorođenčadi podvrgnutoj terapiji kisikom nakon rođenja (Juil-Dam, Townsend i Courchesne, 2001). Iako je većina prethodnih studija u svoje istraživanje uključila samo nekolicinu hipoksičnih stanja, utvrđena je značajna povezanost pojave autizma s hipertenzijom izazvanom trudnoćom, carskim rezom, krvarenjem u trudnoći, urođenim malformacijama i svakodnevnim pušenjem tokom trudnoće (Hultman, Sparén i Cnattingius, 2002) kao i fetalnim distresom (Glasson i sur., 2004).

Važno istraživanje u području otkrivanja uzroka poremećaja iz spektra autizma provedeno je na blizancima kako bi jasno mogli razlikovati zajedničke (roditeljska dob, konzumiranje lijekova u trudnoći, krvarenje iz maternice, preuranjeni porod) i individualne faktore (niska porođajna težina, određeni znaci hipoksije) koji bi mogli pridonijeti razvitku poremećaja kasnije u djetinjstvu. Iako je evidentno da postoji genetska komponenta kod nastanka poremećaja iz spektra autizma, postotak podudaranja između jednojajčanih blizanaca iznosi 70% (Smalley, Asarnow i Spence, 1988), sugerirajući da okolišni čimbenici također mogu igrati ulogu. Takav ishod može se potvrditi nedavnim istraživanjem koje je pokazalo da oko 55% podudaranja u riziku za nastanak poremećaja iz spektra autizma među jednojajčanim blizancima mogu objasniti zajednički čimbenici iz okoliša, dok genetika i dalje igra važnu ulogu u određivanju sklonosti pojave autizma uz potencijalne okolišne uzroke (Hallmayer i sur., 2011).

U studiju Froehlich – Santino i suradnika (2014) uključeni su jednojajčani i dvojajčani blizanci kod kojih je barem jedan pojedinac iz para imao dijagnozu iz poremećaja spektra autizma, a roditelji su popunjavali upitnik povijesti bolesti koji je uključivao pitanja vezana uz trudnoću, porod i komplikacije tijekom i nakon rođenja. Kako bi se utvrdila povezanost pojave poremećaja iz spektra autizma i hipoksije, uvedeni su markeri hipoksije, odnosno ako su roditelji u upitniku zabilježili bilo što od sljedećeg: zaostajanje u rastu, prisutnost mekonija u plodnoj vodi, fetalni

distres, neplanirani carski rez zbog blagog fetalnog srčanog zatajenja i/ ili distresa, komplikacije s pupčanom vrpcom, respiratorni distres ili probleme s disanjem, potrebe za kisikom nakon rođenja, oživljavanje ili niski APGAR rezultat (Froehlich – Santino i sur., 2014). Rezultati ovog istraživanja pokazali su da zajednički faktori (roditeljska dob, majčina uporaba lijekova u trudnoći, preuranjeni porod i krvarenje iz maternice) nisu bili statistički značajno povezani s dijagnozom poremećaja iz autističnog spektra kod blizanaca, dok su respiratorni distres, novorođenačka žutica, potreba za kisikom nakon rođenja i prisutnost markera za hipoksiju bili značajno češći kod blizanaca s poremećajem od blizanaca bez poremećaja iz spektra autizma. Nadalje, respiratorni distres i markeri hipoksije bili su značajni čimbenici rizika za razvoj poremećaja iz spektra autizma samo među muškarcima, dok je žutica bila značajan faktor rizika kod žena, ali ne i kod muškaraca (Froehlich – Santino i sur., 2014). Ovaj podatak je važno interpretirati s oprezom jer je u uzorku bio značajno manji broj žena nego muškaraca. Zhang i suradnici (2010) također su utvrdili značajnu veću pojavnost novorođenačke žutice u skupini ispitanika s poremećajem iz spektra autizma (11%) u usporedbi s kontrolnom skupinom (1%). Utvrđena je višestruka povezanost prenatalnih i perinatalnih čimbenika s razvojem poremećaja iz autističnog spektra, od kojih je važno istaknuti 2, a to su niska porođajna težina i intrapartalna hipoksija (Kolevzon, Gross i Reichenberg, 2007). Istraživanjem prevalencije pre- i perinatalnih čimbenika rizika u skupini djece s poremećajima iz spektra autizma u usporedbi sa zdravom populacijom New Jerseyja, koje se temeljilo na podacima iz upitnika za roditelje o kliničkoj slici djeteta, otkriveno je da su prerano rođenje, vaginalno krvarenje tijekom trudnoće, mala porođajna težina, hipoksija, produženi porod te višestruka trudnoća bili čimbenici povezani sa znatno većim rizikom od razvitka poremećaja iz spektra autizma (Maramara, He i Wing, 2014).

6. Kognitivne posljedice perinatalne hipoksije

Kognitivne funkcije odnose se na pojam mentalnih procesa kojima primamo i obrađujemo informacije, percipiramo i razumijemo ideje te ona uključuju pažnju, pamćenje, jezik, percepciju, rješavanje problema i donošenje odluka (Zadro, Šimleša, Olujić i Kuvač Kraljević, 2016). Kognitivne funkcije igraju značajnu ulogu u adekvatnom razvoju pojedinca, od najranije dobi do

starosti, od usvajanja osnovnih funkcija učenja, pamćenja, jezika, socijalnih vještina, do kompleksnijih radnji u području planiranja, pažnje, igre i organizacije cjelokupnog života. Izmjene nastale u tim područjima mogu narušiti socijalni, akademski i profesionalni razvoj pojedinca stoga je važno odrediti koji su uzroci nastanka oštećenja ovih funkcija kako bi se osigurala prevencija na vrijeme ili mogla pružiti adekvatna pomoć pojedincu.

Perinatalna hipoksično – ishemična ozljeda mozga jedna je od najčešće prepoznatih uzroka neprogresivnih deficita uočenih kasnije u djetinjstvu kod pojedinaca koji su doživjeli intrauterinu fetalnu hipoksiju (Hill i Volpe, 1982). Istraživanja su pokazala da uslijed asfiksije kod određenog broja djece može doći do oštećenja motoričkih i kognitivnih funkcija (Low i sur., 1984). Gottfried (1973) je u svom pregledu prethodnih studija zaključio da je hipoksija povezana s intelektualnim deficitima te da može povećati vjerojatnost mentalnih poteškoća. Kao što je već ranije spomenuto, ozbiljnost ozljede i njene posljedice ovise o više kompleksnih faktora te se stoga trajna oštećenja i posljedice ne pojavljuju u svim slučajevima ozljede mozga uslijed hipoksije. S obzirom na to, nije čudno da postoji stupanj hipoksije koja zbog kompenzacijskih metaboličkih mehanizama ne rezultira ozljedom središnjeg živčanog sustava i naknadnim motoričkim i kognitivnim deficitima (Low i sur., 1984).

6.1. Animalne studije poteškoća u izvršavanju kognitivnih funkcija

Propadanje neurona, poremećaji njihovog razvoja te neadekvatna uspostava njihovih veza tijekom prenatalnog razdoblja može biti uzrok promjena u ponašanju, pamćenju i kognitivnim procesima u kasnijem životu pojedinca (Piešová i Mach, 2020). Golan i suradnici (2009) su u svojem istraživanju na miševima primijetili da je majčina akutna hipoksija utjecala na migraciju neurona u mozgu fetusa, kao i na značajno povećanje smrti stanica 12 dana nakon hipoksične ozljede. Istraživanje na štakorima pokazalo je da neurokemijske promijene u hipokampusu tijekom faze njegovog brzog razvoja, koja se kod štakora odvija u prva 4 tjedna života i odgovara prve tri godine postnatalnog razvoja hipokampusu u ljudi, može biti temelj nekih kognitivnih deficita kod životinja, ali i ljudi s kroničnom hipoksijom (Raman i sur., 2005). U istraživanju Dubrovskaye i Zhuravin (2010) na štakorima izloženima hipoksiji utvrđeno je da je kod odraslih štakora, bez obzira na vrijeme izlaganja hipoksiji, sposobnost učenja bila smanjena, a dugoročno i kratkotrajno

pamćenje je bilo oštećeno. Testiranjem štakora starih 30 dana koji su doživjeli perinatalnu hipoksično – ishemičnu ozljedu, uočene su dugoročne kognitivne disfunkcije na način da su štakori koji su bili podvrgnuti ozljedi 10-15 minuta imali veće poteškoće s pamćenjem odnosno prisjećanjem puta potrebnog za izlazak iz labirinta od kontrolne skupine te skupine koja je kraće bila izložena ozljedi (Huang i sur., 2013). Istraživanje provedeno na štakorima kojima je inducirana neonatalna anoksija prvog dana nakon okota, odnosno potpuni gubitak kisika u stanicama i tkivu, utvrdilo je deficit u prostornom pamćenju štakora, no nisu uočeni senzorni ili motorički deficiti (Takada i sur., 2015). Istraživanjem razlike u bihevioralnim posljedicama štakora okoćenih ranije i na vrijeme, podvrgnutih perinatalnoj hipoksično – ishemičnoj ozljedi, uočeno je da ozljede nastale kod štakora okoćenih u terminu ostavljaju ozbiljnije i dugoročnije deficite u ponašanju i pažnji u usporedbi s onima rođenim ranije (Alexander, Garbus, Smith, Rosenkrantz i Fitch, 2014).

6.2. Humane studije poteškoća u izvršavanju kognitivnih funkcija

Oštećenja mozga mogu nastati u bilo kojem životnom razdoblju, a njihova težina ovisi o posljedicama koje ostave za sobom, a znatno se razlikuju među pojedincima i nemaju jedinstvenu jasnu kliničku sliku. Sumnju u organsko oštećenje mozga može probuditi deficit u izvršnim funkcijama pojedinca s obzirom na očekivano funkcioniranje u skladu s dobi. Izvršne kognitivne funkcije obuhvaćaju više procesa, no pregledom literature utvrđeno je da se one mogu podijeliti u 4 glavne funkcije, a to su: radno pamćenje, planiranje, inhibicija i kognitivna fleksibilnost (Packwood, Hodgetts i Tremblay, 2011). Radno pamćenje odnosi se na moždani sustav koji služi za privremenu pohranu i manipulaciju informacija koje su potrebne za daljnje složenije kognitivne zadatke poput razumijevanja jezika, učenja i rasuđivanja (Baddeley, 2002). Kognitivna inhibicija je zaustavljanje ili nadjačavanje mentalnih procesa koje može biti djelomično ili potpuno, te namjerno ili bez namjere (MacLeod, 2007). Planiranje se odnosi na sposobnost organizacije i donošenja odluka o redosljedu izvršenja određenih zadataka u svrhu postizanja određenog cilja (Dawson i Guare, 2018). Kognitivna fleksibilnost odnosi se na mogućnost mijenjanja plana s obzirom na neke nove informacije, greške ili prepreke, a uključuje inhibiciju i radno pamćenje kako bi bila uspješno izvedena (Diamond, 2013).

Istraživanje mjerenja svih generalnih i neurorazvojnih aspekata kod djece koja su doživjela hipoksično – ishemičnu ozljedu mozga utvrdilo je značajne razlike među skupinama kod kojih su uočene blage, umjerene i teže ozljede, na način da su sva djeca s blagom ozljedom bila bez hendikepa te su postigla prosječne rezultate na testu mjerenja inteligencije, dok su djeca s teškim ozljedama imala znatno niže rezultate od djece koja su doživjela blagu ili umjerenu hipoksično – ishemičnu ozljedu mozga (Robertson i Finer, 1985). U istraživanju provedenom na novorođenčadi čiji je arterijski pH bio ispodprosječan, što se smatra biokemijskim indeksom hipoksično – ishemijske ozljede mozga, utvrđena je statistički značajna povezanost razvojnih ishoda u području kognitivnih sposobnosti i doživljene perinatalne hipoksije mozga (Stevens, Raz i Sander, 1999). Ozljeda mozga fetusa uslijed hipoksije sredinom ili u kasnom gestacijskom razdoblju rezultirala je spolnim razlikama u inhibiciji i verbalnom IQ-u u dobi od 7 godina, pri čemu su djevojčice pokazale veće nedostatke u tom području nego dječaci (Anastario i sur., 2012).

Povećanje rizika za hipoksično – ishemičnu ozljedu mozga tijekom poroda povezano je s lošijim postignućem u ranijoj školskoj dobi. Kao što je već ranije spomenuto, postoji određena veza između hipoksične ozljede mozga i volumena bijele tvari mozga pojedinaca s takvom ozljedom (Volpe, 2012). S obzirom na ta saznanja, pronađeni su specifični deficiti u izvršnim funkcijama kod predškolske djece rođene prerano, točnije dokazani su loša inhibicijska kontrola i kognitivna fleksibilnost, ali s dokazima o određenoj stabilnosti oštećenog izvršnog funkcioniranja, posebno među onima s blagim i umjereno-teškim abnormalnostima bijele tvari vidljivim na MRI snimkama (Edgin i sur., 2008). Hipoksično – ishemična ozljeda mozga čest je oblik oštećenja mozga koji može nastupiti nakon preranog rođenja, kao i kod komplikacija nakon rođenja (Smith i sur., 2014). S obzirom na tu poveznicu, istraživanje usporedbe adolescenata koji su rođeni prerano s onima rođenih u terminu pokazalo je značajne deficite u izvršnim funkcijama na zadacima koji mjere verbalnu fluentnost, inhibiciju, kognitivnu fleksibilnost, planiranje i organizaciju, radno pamćenje te verbalne i vizuo-spacijalne sposobnosti (Luu, Ment Allan, Schneider i Vohr, 2011). Istraživanje provedeno na pojedincima koji su nakon rođenja doživjeli hipoksično – ishemičnu ozljedu mozga, pokazalo je jasnu bilateralnu atrofiju hipokampusa, čiji rezultat je bio teško oštećenje epizodičkog pamćenja (pamćenje životnih događaja), s relativno očuvanim semantičkim pamćenjem (pamćenje činjenica) što se objasnilo stupnjem ozbiljnosti ozljede koja je rezultirala oštećenjem samo određenih funkcija (Gadian i sur., 2000). Procjenom

trenutne razine intelektualnog funkcioniranja djece oboljele od novorođenačke encefalopatije, kao posljedice hipoksično – ishemične ozljede mozga, utvrđene su znatno lošije kognitivne sposobnosti djece s teškom novorođenačkom encefalopatijom u usporedbi s vršnjacima kojima se ta ozljeda nije dogodila, ili je bila umjerena (Marlow i sur., 2005). Kognitivne sposobnosti u ovom istraživanju osim trenutnog intelektualnog funkcioniranja odnosile su se na pamćenje, učenje, vizualno-spacijalnu obradu, pažnju i jezične sposobnosti. Još jedno istraživanje općih kognitivnih sposobnosti provedeno je na djeci predškolske i rane školske dobi koja su rođena ranije, a njihove arterijske pH vrijednosti su smatrane rizičnim čimbenikom za perinatalnu hipoksiju, te je utvrđena razlika u usporedbi s vršnjacima rođenim na vrijeme. Ovim istraživanjem utvrđena je mala, ali značajna razlika u kognitivnim postignućima između te dvije skupine djece, na način da je skupina prerano rođene djece u usporedbi s djecom rođenom na vrijeme postigla lošije rezultate na Wechslerovoj predškolskoj i primarnoj ljestvici inteligencije (Hopkins-Golightly, Raz i Sander, 2003).

7. Emocionalne posljedice perinatalne hipoksije

Emocije su tjelesni i mentalni odgovori koji se aktiviraju automatski kada organizam prepozna da situacija opravdava takvu određenu reakciju (Damasio, 1996). Biološki gledano, emocije koordiniraju višesistemske odgovore na značajne događaje iz okoline te ih organiziraju u smislenu cjelinu (Levenson, 1988). Ljudi, za razliku od životinja imaju sposobnost regulacije svojih emocija. Emocionalna regulacija pojam je koji se odnosi na unutarnje i vanjske procese koji prate, nadgledaju i upravljaju emocionalnim reakcijama pojedinca (Thompson, 1991). Emocionalna regulacija je vještina koju pojedinac uči i usvaja od najranije dobi od svoje okoline. U ranoj dobi ovaj oblik učenja reguliran je od strane roditelja koji nastoje prepoznati nelagodu djeteta i usmjeriti ponašanje prema funkcionalnim odgovorima, dok kasnije taj proces postaje sve više samoreguliran, kao rezultat neurofiziološkog, kognitivnog i jezičnog rasta i razvoja kroz učenje (Thompson, 1991). Prilikom ozljede mozga kod pojedinca se može pojaviti veliki broj poteškoća u motoričkom, kognitivnom i emocionalnom funkcioniranju. Emocije, sjećanja i ponašanje proizlaze iz koordiniranih aktivnosti regija povezanih limbičkim sustavom (Catani, Dell'Acqua i De Schotten, 2013) te se on može smatrati primarnom odgovornom strukturom

mozga u emocionalnoj regulaciji, a posredno tome oštećenje središnjeg živčanog sustava može imati jasan utjecaj na različite emocionalne procese kod pojedinca.

7.1. Animalne studije u području emocionalne regulacije uslijed hipoksije

Upravo nam životinjski modeli služe kao dokaz neurobiološke osnove izravno povezane s oštećenjem mozga te bi stoga studije na životinjama mogle predstavljati koristan pristup proučavanja mehanizama traumatske ozljede mozga. U istraživanju provedenom na miševima kojima je inducirana traumatska ozljeda mozga nakon koje su podvrgnuti nizu testova ponašanja, utvrđena je prisutnost kognitivnih i emocionalnih promjena koje su usporedive s posljedicama viđenim kod ljudske traumatske ozljede mozga (Schwarzbold i sur., 2010). Prenatalna hipoksija ima utjecaj na emocionalne odgovore kod štakora podvrgnutih testiranju 60 dana nakon rođenja. Istraživanjem je utvrđeno da štakori koji su podvrgnuti traumatskoj ozljedi mozga pri kraju gestacije (19. i 20. gestacijskog dana, imajući na umu da gestacija štakora traje 21-23 dana), pokazuju ponašanja okarakterizirana kao tjeskoba i depresivnost (Sedláčková i sur., 2014). Štakori zahvaćeni perinatalnom hipoksijom pokazuju smanjeni broj socijalnih kontakata (Nyakas i sur., 1996, prema Dubrovskaya i Zhuravin, 2010), promjene u seksualnom ponašanju kod muških štakora (Hermans i sur., 1993, prema Dubrovskaya i Zhuravin, 2010), smanjeni kognitivni kapacitet (Golan i Hueihel, 2006, prema Dubrovskaya i Zhuravin, 2010) te smanjene aktivne i pasivne reflekse izbjegavanja (Vatava i sur., 2004, prema Dubrovskaya i Zhuravin, 2010).

7.2. Humane studije poteškoća u emocionalnoj regulaciji

Snimke mozga odraslih pojedinaca omogućile su spoznaju o ulozi moždanog debla u procesima percepcije, iskustva, obrade i samoregulacije emocija (Damasio i sur., 2000). Ozljede moždanog debla u ranoj životnoj dobi mogu ostaviti trajne posljedice na mogućnost regulacije pažnje, kognitivnu, bihevioralnu i emocionalnu regulaciju procesa kao i socio-emocionalno funkcioniranje pojedinca (Sigman, Cohen i Beckwith, 1997). Izloženost novorođenčeta perinatalnoj hipoksičnoj ozljedi ima znatan utjecaj na emocionalno ponašanje i regulaciju kasnije u djetinjstvu, manifestirano kao krajnji negativizam ili otpor suradnji, ekstremna asertivnost kao svojevoljnost ili silovitost koje može dovesti i do neprijateljskog ponašanja (Anastario i sur., 2012). Pregledom većeg broja istraživanja u okviru ozljede mozga i regulacije emocija, utvrđeno

je da se emocionalni i socijalni deficiti kod pojedinaca mogu pojaviti kao posljedica ozljede mozga, a razlikuju s obzirom na vrijeme nastanka ozljede (Tonks, Williams, Frampton, Yates, i Slater, 2007). Istraživanje emocionalne regulacije kod djece koja su doživjela ozljedu mozga pokazalo je da su djeca s ozljedom mozga bila manje vješta u prepoznavanju emocija na temelju facijalnih ekspresija i glasa u usporedbi s djecom koja nisu imala ozljedu mozga, pri čemu se te vještine klasificirane u studiji znatno razlikuju od kognitivnih vještina (Tonks, Williams, Frampton, Yates, i Slater, 2007). Važno je uzeti u obzir da se u okviru ovog istraživanja, traumatska ozljeda mozga nije dubinski klasificirala kao hipoksično – ishemična ozljeda mozga, te ovi podaci mogu poslužiti kao nadopuna manjem broju istraživanja potencijalno narušene emocionalne regulacije zbog trajnih oštećenja uzrokovanih hipoksijom mozga. Istraživanje provedeno na pacijentima koji su doživjeli perinatalnu asfiksiju i koji boluju od bipolarnog poremećaja utvrdilo je značajno smanjen volumen lijeve amigdale, za razliku od zdravih pojedinaca, dok su pacijenti koji su doživjeli perinatalnu asfiksiju, a boluju od nepsihotičnog bipolarnog poremećaja pokazali manji volumen desnog hipokampusa, na taj način ukazujući na povezanost perinatalnih ozljeda mozga i kasnijih poteškoća u emocionalnoj regulaciji (Haukvik i sur., 2014).

8. Spolne razlike

Unatoč malom broju studija u području hipoksično – ishemijske ozljede mozga, postoje dokazi koji upućuju na značajne spolne razlike u sklonosti ozljedi kao i ozbiljnosti dugoročnih posljedica. Stopa smrtnosti muške novorođenčadi prilikom ozljeda mozga mnogo je veća od ženske, što jasno upućuje da je jedan od rizičnih čimbenika upravo spol (Murden i sur., 2019). Rezultati istraživanja na štakorima podvrgnutim neonatalnoj hipoksično – ishemičnoj ozljedi mozga pokazuju dvostruko veću vjerojatnost da će tek okoćeni mladunci doživjeti prenatalnu anoksiju, krvarenje i rizik od infekcije uslijed porođajne traume što podupire ideju da spolni hormoni mogu modulirati razvojni odgovor na ozljedu (Hill i Fitch, 2012). Smatra se da je razvoj mozga fetusa spolno dimorfan. Tijekom razvoja postoje kritična razdoblja koja označavaju vrijeme tijekom kojeg se niz razvojnih događaja mora dogoditi ili biti zauvijek isključen, dok su osjetljiva razdoblja varijanta kritičnih jer označavaju vrijeme tijekom kojeg mozak reagira na određene

podražaje, neovisno o tom javljaju li se oni prirodno ili su nametnuti i mogu ozbiljno i trajno utjecati na mozak u razvoju, dok zreli mozak u takvim situacijama ostaje očuvan (Arambula i sur., 2019).

8.1. Strukturalne promjene moždanih struktura uslijed hipoksične ozljede

Pronađene su jasne strukturalne promjene u mozgu nakon hipoksično – ishemične ozljede kod tek okoćenih mladunaca štakora, s vidljivim značajno većim gubitkom volumena hipokampusa i smanjenom mijelinizacijom u usporedbi sa ženkama (Mayoral, Omar, i Penn, 2009). Također, utvrđene su i regionalne spolne razlike u volumenu i gustoći tkiva, a uključuju amigdalnu, hipokampus i inzulu, koji se smatraju važnim u razvoju neuropsihijatrijskih poremećaja i stvaranju spolnih razlika u prevalenciji istih (Ruigrok i sur., 2014). Iako se ranije vjerovalo da je veća sklonost muške djece neurorazvojnim poremećajima posljedica razlike spolnih hormona, danas postoji vjerovanje da su ti procesi nijansirani, uključuju više faktora i ovise o specifičnim područjima u mozgu. Smatra se da stanični mehanizmi koji posreduju u maskulinizaciji mozga često uključuju neuroinflamaciju i neuronsku ekscitabilnost, što može povećati ranjivost muškaraca na neuropsihijatrijske i neurološke poremećaje (Arambula i sur., 2019). U kliničkom istraživanju djece koja su doživjela traumatsku ozljedu mozga, koja ima histološke sličnosti s hipoksično – ishemičnom ozljedom mozga, utvrđene su povišene razine glutamata i glicina kao i njihova povezanost s lošijim ishodom kasnije u razvoju (Ruppel i sur., 2001). Povezujući saznanje prethodnog istraživanja s istraživanjem Duu i suradnika (2004), provedenom na embrijima štakora, koje je potvrdilo osjetljivost muških neurona na izloženost glutamatu i glicinu, za razliku od ženskih, možemo uočiti jedan od razloga spolnih razlika u odgovoru na traumatsku ozljedu mozga. Muški mozak tokom perioda kritičnog razvoja ima visoke razine medijatora upale i reaktivnih mikroglia stanica (Johnston, Trescher, Ishida, i Nakajima, 2001) te su tokom traumatske ozljede mozga muški neuroni osjetljiviji na ekscitotoksičnost glutamata pri izloženosti sva tri tipa receptora za glutamat ,a to su NMDA, kainitni i AMPA receptori (Arambula i sur., 2019). Istraživanje provedeno na djeci u dobi od 7 godina koja su doživjela perinatalnu hipoksičnu ozljedu mozga, koja je dovela do poteškoća u kasnijim životnim postignućima, odražavaju nedovoljnu razinu kisika u središnjem živčanom sustavu tijekom kritičnih razdoblja spolne

diferencijacije mozga, što rezultira različitim ishodima kod dječaka i djevojčica (Anastario i sur., 2012).

8.2. Utjecaj hormona na spolne razlike u prevalenciji ozljede

Istraživanje provedeno na miševima nakon inducirane traumatske ozljede mozga pokazalo je spolno specifične promjene u neuroplastičnosti i socijalnim ishodima, na način da je uočena smanjena složenost neurona u prefrontalnom korteksu i hipokampusu nekoliko tjedana nakon ozljede kod muških miševa (Semple, Dixit, Shultz, Boon, i O'Brien, 2017). Izlučivanje hormona testosterona, koje je najviše u razdoblju između 10. i 20. gestacijskog tjedna, utječe na razvoj mozga te može utjecati na pojačavanje procesa neurotoksičnosti i samim tim povećati stopu smrtnosti muške novorođenčadi nakon ozljede mozga (Murden i sur., 2019). Pregledom velikog broja studija uočena je uključenost testosterona u stvaranju spolnih razlika u ključnim područjima ponašanja i spoznaje u općoj populaciji, od razvoja jezika, empatije, socijalnih vještina te pažnje, kao i u utjecaju na strukturu mozga i broj simptoma povezanih s poremećajima iz spektra autizma (Baron-Cohen i sur., 2011). Meta analiza humanih studija pokazala je da su visoke razine testosterona povezane s maskulinizacijom neuralne morfologije i ponašanja te mogu dovesti do pogoršanog ishoda promjena u ponašanju nakon neonatalne hipoksično – ishemične ozljede mozga kod muškaraca u odnosu na žene (Smith, Alexander, Rosenkrantz, Sadek, i Fitch, 2014). Istraživanje provedeno na štakorima utvrdilo je jasne razlike u razinama hormona tokom razvoja mozga, s najuočljivijom razlikom među spolovima u podregijama međumozga, a postoje i jasno utvrđene spolne razlike u količini testosterona i estradiola koje su izmjerene u hipotalamusu i preoptičkom području tijekom perinatalnog razdoblja (Konkle, i McCarthy, 2011). Također, amigdala, područje u mozgu zaduženo za regulaciju emocija, učenja i pamćenja, strukturalno se brže razvija kod djevojčica nego dječaka i svoj puni potencijal rasta postiže otprilike 1,5 godinu ranije nego kod dječaka te upravo takva razlika u kritičnim razvojnim razdobljima može imati utjecaj na posljedice hipoksije (Ardalan, Chumak, Vexler, i Mallard, 2019).

8.3. Razlika u prevalenciji neuroloških poremećaja

Ranije studije na životinjama potvrdile su postojanje spolnih razlika u hipoksično – ishemičnoj ozljedi, na način da su ozljede kod muških potomaka bile značajnije nego kod ženki, te su uočili smanjenje oštećenja hipokampusa kada su u tretman liječenja nakon poroda uključili estradiol (Nuñez, 2012). Iako su humana istraživanja u području hipoksične ozljede oskudnija od animalnih, nekolicina podataka može se smatrati veoma značajnim za bolje razumijevanja ove pojave.

Istraživanje provedeno na djeci koja su doživjela perinatalnu ozljedu mozga potvrdilo je prednost djevojčica u odnosu na dječake u očuvanju kognitivnih sposobnosti prilikom perinatalne ozljede mozga, na način da je učinak spola bio značajan prilikom šireg mjerenja općih intelektualnih sposobnosti u korist djevojčica, dok su mjere verbalnih i neverbalnih sposobnosti bile manje u odnosu na kontrolnu skupinu, ali bez značajnih razlika među spolovima (Raz i sur., 1995). Takvi rezultati mogu navesti na zaključak da dječaci prilikom neonatalne ozljede mozga koja je usporediva među spolovima, imaju veći rizik odstupanja od kasnijeg normalnog razvoja. U istraživanju provedenom na djeci s različitim stupnjevima doživljenog respiratornog distresa u neonatalnom razdoblju, stanje za koje se smatra da povećava rizik od hipoksično – ishemične ozljede mozga, uočene su spolne razlike u izvršavanju kognitivnih funkcija, pri čemu su djevojčice pokazale bolje rezultate u subtestovima koji mjere neverbalne sposobnosti (WPSI-R i WISC III), pri čemu je efekt spola na testovima inteligencije bio značajno veći u neverbalnim nego verbalnim subtestovima (Lauterbach, Raz, i Sander, 2001).

Poremećaj iz spektra autizma pojavljuje se puno češće u dječaka nego djevojčica, te postoji mali, ali značajan, broj istraživanja čiji rezultati upućuju na postojanje većeg rizika za pojavu poremećaja iz spektra autizma kod dječaka koji su doživjeli hipoksiju tokom rođenja. Jedno od takvih istraživanja pokazalo je veću stopu pojave poremećaja iz spektra autizma među dječacima koji su doživjeli perinatalnu hipoksiju, dok je ta stopa bila značajno manja kod dječaka koji nisu doživjeli takvu ozljedu, a uočeno je da je pojava poremećaja iz spektra autizma među djevojčicama koje su doživjele perinatalnu hipoksiju bila značajno manja u usporedbi s dječacima (Burstyn i sur., 2011). Meta analizom humanih studija utvrđene su jasne spolne razlike u rezultatima na testovima koji mjere opće intelektualne sposobnosti, na način da su žene pokazale kognitivnu prednost u ukupnoj mjeri, međutim spolna razlika se pokazala zanemarivom u području mjerenja

verbalnih sposobnosti (Smith i sur., 2014). Prethodno spomenuta studija provedena na blizancima s poremećajima iz spektra autizma pokazala je statistički značajne razlike u prevalenciji ovih poremećaja, odnosno respiratorni distres i markeri hipoksije pokazali su se kao značajni čimbenici rizika za oboljenje od poremećaja iz spektra autizma samo među muškarcima (Froehlich – Santino i sur., 2014). Zanimljivo istraživanje provedeno na djeci u dobi do 7 godina koja su doživjela placentalu hipoksičnu ozljedu mozga ili akutnu hipoksiju mozga, utvrdilo je da je hipoksija imala značajan utjecaj na kognitivne sposobnosti i više bihevioralnih komponenti (poput inhibicije u ponašanju, pažnji, sklonosti distresu te neadekvatnoj samoregulaciji). Utvrđeno je da je kronična placentalna hipoksija utjecala na smanjenje intelektualnih sposobnosti i inhibiciju kod žena za razliku od muškaraca, međutim u slučaju akutne perinatalne hipoksije, spolne razlike su bile zanemarive, ali su posljedice na intelektualno i bihevioralno funkcioniranje i dalje bile značajne (Anastario i sur., 2012).

9. Kritički osvrt na dobivene rezultate

Uzimajući u obzir manji broj provedenih humanih studija, ipak postoje znakovi koji upućuju na povezanost hipoksije i kasnijih poteškoća u kognitivnom, emocionalnom i bihevioralnom razvoju. Problem prilikom izrade ovog rada svakako je predstavljao malen broj humanih studija koje su se isključivo bavile istraživanjem hipoksije i njenih mogućih posljedica na kasniji razvoj pojedinca. S obzirom na kompleksnost ozljede i tešku distinkciju između njoj srodnih ozljeda bilo je izazovno pronaći podatke koji bi ukazali na jasnu povezanost hipoksije i poremećaja u razvoju. Bez obzira na to, neke zaključke je ipak bilo moguće donijeti.

9.1. Problemi i nedostaci prikupljenih istraživanja

Nedostatak prilikom istraživanja svakako je nemogućnost provedbe eksperimenta zbog očitih etičkih razloga, te je stoga nemoguće govoriti o uzročno posljedičnoj vezi poremećaja i doživljene hipoksije. Ovaj pregledni rad nije bio pretjerano ograničen na studije s posebnim metodološkim snagama i važno je naglasiti da su postojale razlike u dijagnostičkim kriterijima među spomenutim istraživanjima, te se neki od njih danas mogu smatrati zastarjelima. Većina istraživanja uključenih u ovaj rad imala su problem sa standardizacijom uzorka, ponajviše u

području spola, točnije s nedostatkom sudionika ženskog spola. Iako su nastojali izjednačiti što više varijabli među sudionicima, razlike su uvijek postojale, kao i mogućnost utjecaja upravo tih razlika na samo ishode istraživanja. Osim toga u analizu su uključeni radovi s nekim zajedničkim karakteristikama i nalazima različitih uzroka i ishoda, od ozljeda koje uključuju isključivo hipoksiju, zatim hipoksiju i ishemiju te njima slične traumatske ozljede mozga, sve sa svrhom maksimizacije podataka koji su mogli biti uključeni u pregled i naposljetku donošenje validnih zaključaka. Takav oblik prikupljanja podataka zasigurno za sobom povlači određene slabosti, međutim treba imati na umu kompleksnost ozljede i trenutnu znanstvenu ograničenost u polju istraživanja iste. Osim toga, važno je napomenuti da postoji i određen broj istraživanja koja nisu pronašla značajna oštećenja u bihevioralnom, kognitivnom i emocionalnom funkcioniranju pojedinaca koji su doživjeli hipoksičnu ozljedu mozga, i njoj srodne ozljede te samim time pridonose kompleksnosti ove teme.

Ograničenja u provedenim istraživanjima ogledaju se i u činjenici da određeni važni podaci o sudionicima istraživanja svoju valjanost temelje na izjavama roditelja putem različitih upitnika. Takav način prikupljanja informacija je vrlo koristan jer su upravo roditelji oni koji pored medicinskih stručnjaka znaju najviše bitnih informacija vezanih uz njihovu djecu. Međutim ograničenja podataka prikupljenih iz dosjećanja roditelja nose sa sobom određeni rizik, pogotovo kada se radi o roditeljima djece koja su starija i od traženih bitnih informacija ključnih za istraživanje je prošao veći broj godina.

Naposljetku, mogućnost generalizacije dobivenih rezultata je ograničena, iz razloga što su podaci u ovom radu dobiveni iz istraživanja koja su uključivala pojedince iz različitih etničkih skupina. Osim toga, važno je napomenuti kompleksnost donošenja zaključka na temelju raznolikog uzorka u području izrazito heterogene bolesti kao što su to poremećaji iz spektra autizma. Konačno, specifičnost rezultata i valjanost zaključaka donesenih na temelju pregleda niza istraživanja spomenutih u ovom radu može biti upitna jer se još veliki niz neurorazvojnih bolesti može povezati s identificiranim rizičnim čimbenicima u ovom radu.

9.2. *Sinteza dobivenih podataka*

U ovom području najviše je istraživana dugoročni učinak ozljede uzrokovane hipoksijom na razvoj kognitivnih sposobnosti pojedinca. Kognitivni deficiti česta su posljedica hipoksične ozljede, na način da pojedinci koji su doživjeli perinatalnu hipoksiju postižu slabije rezultate na testovima općih intelektualnih sposobnosti u odnosu na pojedince koji nisu doživjeli spomenutu ozljedu (Slika 3). Osim intelektualnih sposobnosti uočene su, i svrstane na Slici 3, poteškoće i oštećenje epizodičkog pamćenja (pamćenje životnih događaja), s relativno očuvanim semantičkim pamćenjem (pamćenje činjenica). Također, uočljive su i spolne razlike u rezultatima na populaciji koja je doživjela hipoksiju, odnosno djevojčice su postizale bolje rezultate u odnosu na dječake, na način da je učinak spola bio značajan prilikom šireg mjerenja općih intelektualnih sposobnosti u korist djevojčica, dok su mjere verbalnih i neverbalnih sposobnosti bile manje u odnosu na kontrolnu skupinu, ali bez značajnih razlika među spolovima.

Nadalje, osim istraživanja kognitivnih sposobnosti veliki fokus u ovom području stavljen je na istraživanje bihevioralnih posljedica hipoksije (Slika 3). Uočena je povezanost hipoksije prilikom ranog razdoblja djece kojima je kasnije dijagnosticiran ADHD, na način da su djeca s doživljenom ozljedom pokazala značajne poteškoće u održavanju pažnje, odnosno brzo smanjenje perceptivne osjetljivosti kroz vrijeme. Osim toga, veoma važne studije provedene na blizancima kojima je dijagnosticiran poremećaj iz spektra autizma utvrdile su njegovu povezanost s ranije doživljenom hipoksijom. Također, poremećaj iz spektra autizma pojavljuje se puno češće u dječaka nego djevojčica, te postoji mali značajni broj istraživanja koji to potvrđuju. Istraživanjima u području spolnih razlika u prevalenciji određenih bihevioralnih poteškoća, uočeno je da postoje određene indikacije da hormoni i razlike u kritičnim razdobljima tijekom razvoja mogu služiti kao ključan faktor prilikom nastanka hipoksične ozljede i na taj način pridonijeti ovoj spolnoj razlici.

Iako se promatra odvojeno, emocionalne poteškoće često idu ruku pod ruku s kognitivnim i bihevioralnim poteškoćama kod pojedinaca. Postoji određen broj istraživanja koji je utvrdio značajnost ozljede mozga u kasnijem emocionalnom razvoju (Slika 3). Iako ne postoji egzaktna studija o utjecaju hipoksije na emocionalni razvoj pojedinca, utvrđeno je da se emocionalni i socijalni deficiti kod pojedinaca mogu pojaviti kao posljedica traumatske ozljede mozga, koju možemo promatrati kao širi pojam od hipoksične ozljede mozga. Naposljetku, važno je spomenuti indikacije o postojanju spolnih razlika kada govorimo o nastanku hipoksične ozljede te njenim

posljedicama. Premda postoji mali broj istraživanja koji govore o manjoj prevalenciji djevojčica s poteškoćama u kasnijem razvoju nakon ozljede spram dječaka, nekolicina istraživanja ukazuje i na nepostojanje spolnih razlika, te je potrebno staviti dodatan fokus u budućim istraživanja upravo na spol.

Uvidom u tablični prikaz nalaza dobivenih iz animalnih studija u području hipoksično – ishemične ozljede (Slika 4), uočene su sličnosti s nalazima dobivenih iz humanih studija. Štakori koji su podvrgnuti ozljedi pokazuju probleme s impulzivnošću i pažnjom te pojavu simptoma ADHD-a što uočavamo i kod sinteze nalaza humanih istraživanja. Nadalje, poteškoće u pamćenju i usvajanju zadataka (Slika 4) uočljive su kod štakora podvrgnutih hipoksičnoj ozljedi i usporedive su s ozljedama koje se pojavljuju kod djece koja su doživjela perinatalnu hipoksičnu ozljedu (Slika 3). Osim već spomenutih poteškoća, uočljive su i sličnosti u nalazima mogućnosti emocionalne regulacije kod štakora (Slika 4) i kod djece koja su doživjela perinatalnu hipoksično – ishemičnu ozljedu (Slika 3), kao i smanjen broj socijalnih kontakta. S obzirom na ovu usporedbu nalaza istraživanja, možemo zaključiti da su animalni modeli koji se danas koriste u znanstvenom području istraživanja ove kompleksne teme adekvatni i valjani te pružaju mogućnost za dobru nadopunu oskudnog broja podataka dobivenih iz humanih studija. Prednost animalnih studija svakako je mogućnost provedbe eksperimentalnih istraživanja i mogućnost kontrole svih varijabli. Upravo u području spolnih razlika možemo uočiti korisnost animalnih modela koji nam pružaju informacije o procesima unutar organizma koji stvaraju razlike i mogu nam pomoći u stvaranju pravovaljanih preventivnih koraka već u ranijim stadijima razvoja ljudskog života. Zahvaljujući mogućnosti valjane usporedbe animalnih modela i humanih nalaza, podatke dobivene iz takvih studija možemo koristiti kao adekvatno proširenje ograničenih informacija dobivenih proučavanjem posljedica ozljede kod ljudi.

Bihevioralne poteškoće	Kognitivne poteškoće	Emocionalne poteškoće
povećana mogućnost pojave impulzivnosti, nepažnje i hiperaktivnosti kao skupa simptoma ADHD-a	djeca s teškim ozljedama postižu znatno niže rezultate na testu općih kognitivnih sposobnosti u odnosu na kontrolnu skupinu	trajne posljedice na mogućnost regulacije pažnje, kognitivnu, bihevioralnu i emocionalnu regulaciju procesa kao i socio-emocionalno funkcioniranje pojedinca
značajne poteškoće u održavanju pažnje, odnosno brzo smanjenje perceptivne osjetljivosti kroz vrijeme	loša inhibicijska kontrola i kognitivna fleksibilnost, ali određena stabilnost oštećenog izvršnog funkcioniranja	krajnji negativizam ili otpor suradnji, ekstremna asertivnost kao svojevolsnost ili silovitost koja može dovesti i do neprijateljskog ponašanja
veća pojavnost poremećaja iz spektra autizma	deficit u izvršnim funkcijama na zadacima koji mjere verbalnu fluentnost, planiranje i organizaciju, radno pamćenje te verbalne i vizuo-spacijalne sposobnosti	djeca s ozljedom mozga bila su manje vješta u prepoznavanju emocija na temelju facijalnih ekspresija i glasa
inhibicija u ponašanju, pažnji, sklonosti distresu te neadekvatna samoregulacija	teško oštećenje epizodičkog pamćenja (pamćenje životnih događaja), s relativno očuvanim semantičkim pamćenjem (pamćenje činjenica)	
veća stopa pojave poremećaja iz spektra autizma među dječacima koji su doživjeli perinatalnu hipoksiju u odnosu na djevojčice	prednost djevojčica u odnosu na dječake u očuvanju kognitivnih sposobnosti	
	veća pojavnost kognitivnih deficita kod djevojčica s obzirom na vrijeme nastanka ozljede	

Slika 3. Tablični prikaz utjecaja hipoksije na bihevioralni, kognitivni i emocionalni razvoj pojedinca

Bihevioralne poteškoće	Kognitivne poteškoće	Emocionalne poteškoće
ozljede nastale kod štakora okoćenih u terminu ostavljaju ozbiljnije i dugoročnije deficite u ponašanju i pažnji u usporedbi s onima rođenim ranije	kod odraslih štakora, bez obzira na vrijeme izlaganja hipoksiji, sposobnost učenja bila smanjena, a dugoročno i kratkotrajno pamćenje je bilo oštećeno.	štakori koji su podvrgnuti traumatskoj ozljedi mozga pri kraju gestacije pokazuju ponašanja okarakterizirana kao tjeskoba i depresivnost
uočena je povezanost doživljene hipoksije i simptoma ADHD-a kod štakora koji su doživjeli takvu ozljedu	štakori koji su bili podvrgnuti hipoksičnoj ozljedi 10-15 minuta imali su veće poteškoće s pamćenjem odnosno prisjećanjem puta potrebnog za izlazak iz labirinta od kontrolne skupine te skupine koja je kraće bila izložena ozljedi	štakori zahvaćeni perinatalnom hipoksijom pokazuju smanjeni broj socijalnih kontakata
7 dana nakon okota štakori pokazuju trajne deficite pažnje te povećanje impulzivnosti	7 dana nakon okota štakori pokazuju kognitivne smetnje u usvajanju zadataka	promjene u seksualnom ponašanju kod muških štakora te smanjeni pasivni i aktivni refleksi izbjegavanja

Slika 4. Tablični prikaz utjecaja hipoksije na bihevioralni, kognitivni i emocionalni razvoj štakora podvrgnutih testiranju

9.3. Preporuke za buduća istraživanja

Istraživanje utjecaja hipoksije na daljnji razvoj pojedinca započelo bi vođenjem dnevnika tokom trudnoće svake buduće majke neovisno o potencijalnom ishodu te jasan i transparentan opis poroda i svih važnih parametara tokom istog. Važno je napomenuti da ključnu ulogu u valjanosti ovakvog istraživanja zasigurno igra i broj sudionika, odnosno bilo bi potrebno uzeti što veći broj djece u istraživanje neovisno o ozljedi kako bi se mogla provesti valjana usporedba. Nadalje, porodi kod kojih bi postojale naznake hipoksije bili bi klasificirani na određeni način te bi se dalje provela adekvatna provjera pojedinaca koji su doživjeli takvu ozljedu tokom njihovog daljnjeg razvoja. To bi bilo izvedivo na način da bi se vodio dnevnik o rastu i razvoju pojedinca s doživljenom ozljedom, kao i provođenje adekvatnih razvojnih testova, testova sposobnosti s ciljem praćenja bihevioralnog, emocionalnog i kognitivnog razvoj. Osim toga, sistematski pregledi koji bi uključivali snimanje mozga i mjerenje ostalih fizioloških čimbenika bili bi ključni u ovakvom istraživanju. Na temelju velikog niza podataka dobivenih ovakvim cjelovitim, dugim i iscrpnim postupkom, mogli bi se donijeti važni i valjani zaključci o utjecaju hipoksije na rast i razvoj pojedinca kroz život.

10. Zaključak

Svrha ovog diplomskog rada bila je sistematizacija i prikaz mehanizama nastanka perinatalne hipoksije kroz različite aspekte humanih studija te prikaz posljedica takvih ozljeda na razvoj mozga, kogniciju, emocije i ponašanje u kasnijem razvoju pojedinca. Iako je broj humanih studija na ovu temu ograničen, određene zaključke ipak je moguće donijeti. Neovisno o gore spomenutim poteškoćama i nedostacima provedenih istraživanja moguće je govoriti o učestalim posljedicama koje se pojavljuju tokom kasnijeg rasta i razvoja pojedinaca koji je doživio hipoksiju prije, tijekom ili nakon poroda. Zahvaljujući dobro razvijenim animalnim modelima u području istraživanja perinatalne hipoksije, moguće je govoriti o određenim uzrocima i mehanizmima nastanka ozljede. Uslijed hipoksične ozljede, opskrba mozga kisikom je narušena te se uključuju različiti kompenzacijski mehanizmi koji ponekad mogu dovesti do većeg oštećenja mozga i njegovih funkcija, što naposljetku može rezultirati trajnim deficitima u kasnijem bihevioralnom, emocionalnom i kognitivnom razvoju pojedinca. Pojedinci koji tokom perinatalnog razdoblja

dožive hipoksiju kasnije mogu imati dijagnosticiran poremećaj pažnje s hiperaktivnošću, poremećaje iz spektra autizma, postizati slabije rezultate na testovima kognitivnih sposobnosti, imati probleme s pamćenjem te probleme u emocionalnoj regulaciji i prepoznavanju emocija. Nadalje, postoje istraživanja koja ukazuju na razlike u prevalenciji posljedica hipoksične ozljede s obzirom na spol, na način da djevojčice pokazuju bolji uspjeh u testovima općih kognitivnih sposobnosti u usporedbi s dječacima, te je postotak djevojčica kojima je dijagnosticiran poremećaj iz spektra autizma značajno manji nego postotak dječaka. Međutim, upravo ove rezultate važno je uzeti s oprezom i provesti dodatna istraživanja s većim fokusom na spol, jer se radi o malom broju kontradiktornih istraživanja i s malim uzorkom.

Pregledom velikog broja istraživanja, njihovih prednosti i nedostataka, moguće je osmisliti adekvatan nacrt istraživanja koji bi na minimalno invazivan način pokušao utvrditi jasnu poveznicu doživljene hipoksije i njenog mogućeg daljnjeg utjecaja na rast i razvoj pojedinca. Nažalost i u okviru ovakvog pristupa ne postoji mogućnost da se jasno isključe genetski čimbenici, kao ni utjecaj ostalih vanjskih čimbenika na razvoj pojedinca i samim tim istraživanje i razvoj idealnog modela za mjerenje utjecaja hipoksije na kasniji život pojedinca ostaje veliki izazov za znanstvenike. Na temelju ovih rezultata vidljiva je kompleksnost ozljede i postojanje velikih interindividualnih razlika. Upravo iz tih razloga možemo zaključiti da se radi o nizu kompleksnih i međusobno povezanih čimbenika koji mogu, ali ne moraju, dovesti do određenih blagih ili teških oštećenja u budućnosti, ukazujući na interakciju genetskih i vanjskih čimbenika i važnost provedbe daljnjih istraživanja upravo u ovom znanstvenom području.

11. Literatura

- Alexander, M., Garbus, H., Smith, A. L., Rosenkrantz, T. S. i Fitch, R. H. (2014). Behavioral and histological outcomes following neonatal HI injury in a preterm (P3) and term (P7) rodent model. *Behavioural Brain Research*, 259, 85-96.
- Anastario, M., Salafia, C. M., Fitzmaurice, G. i Goldstein, J. M. (2012). Impact of fetal versus perinatal hypoxia on sex differences in childhood outcomes: developmental timing matters. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 47(3), 455-464.
- Arambula, S. E., Reinl, E. L., El Demerdash, N., McCarthy, M. M. i Robertson, C. L. (2019). Sex differences in pediatric traumatic brain injury. *Experimental Neurology*, 317, 168-179.
- Ardalan, M., Chumak, T., Vexler, Z. i Mallard, C. (2019). Sex-dependent effects of perinatal inflammation on the brain: implication for neuro-psychiatric disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(9), 2270.
- Aslam, S., Strickland, T. i Molloy, E. J. (2019). Neonatal encephalopathy: need for recognition of multiple etiologies for optimal management. *Frontiers in Pediatrics*, 7, 142.
- Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science*, 255(5044), 556-559.
- Báez-Mendoza, R. i Schultz, W. (2013). The role of the striatum in social behavior. *Frontiers in Neuroscience*, 7, 233.
- Bailey, A., Phillips, W. i Rutter, M. (1996). Autism: towards an integration of clinical, genetic, neuropsychological, and neurobiological perspectives. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 37(1), 89-126.
- Barkley, R. A. (1998). Attention-deficit hyperactivity disorder. *Scientific American*, 279(3), 66-71.
- Baron-Cohen, S., Lombardo, M. V., Auyeung, B., Ashwin, E., Chakrabarti, B. i Knickmeyer, R. (2011). Why are autism spectrum conditions more prevalent in males?. *PLoS Biology*, 9(6), e1001081.
- Benveniste, H., Drejer, J., Schousboe, A. i Diemer, N. H. (1984). Elevation of the extracellular concentrations of glutamate and aspartate in rat hippocampus during transient cerebral ischemia monitored by intracerebral microdialysis. *Journal of Neurochemistry*, 43(5), 1369-1374.

- Bujas-Petković, Z. (2000). Autizam i autizmu slična stanja (Pervazivni razvojni poremećaji). *Paediatrica Croatica*, 44, 217-222.
- Burstyn, I., Wang, X., Yasui, Y., Sithole, F. i Zwaigenbaum, L. (2011). Autism spectrum disorders and fetal hypoxia in a population-based cohort: accounting for missing exposures via Estimation-Maximization algorithm. *BMC Medical Research Methodology*, 11(1), 1-9.
- Catani, M., Dell'Acqua, F. i De Schotten, M. T. (2013). A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(8), 1724-1737.
- Center for Disease Control and Prevention. Prevalence of autism spectrum disorder—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 Sites, United States, 2008, (2012). *MMWR*, 61(3), 1-16.
- Curtis, D. J., Sood, A., Phillips, T. J., Leinster, V. H., Nishiguchi, A., Coyle, C., Lacharme-Lora L., Beaumont, O., Kemp H., Goodall R., Cornes L., Giugliano M., Barone R. A., Matsusaki M., Akashi M., Tanaka H. Y., Kano M., McGarvey, J., Halemani N. D., Simon, K., Keehan, R., Ind, W., Masters, T., Grant, S., Athwal, S., Collett, G., Tannetta, D., Sargent, I. L., Scull-Brown, E., Liu, X., Aquilina, K., Cohen, N., Lane, J. D., Thoresen, M., Hanley, J., Randall, A. i Case, C. P. (2014). Secretions from placenta, after hypoxia/reoxygenation, can damage developing neurones of brain under experimental conditions. *Experimental Neurology*, 261, 386-395.
- Cooper, J.M., Gadian, D.G., Jentschke, S., Goldman, A., Munoz, M., Pitts, G., Banks, T., Chong, W.K., Hoskote, A., Deanfield, J. i Baldeweg, T., (2015). Neonatal hypoxia, hippocampal atrophy, and memory impairment: evidence of a causal sequence. *Cerebral Cortex*, 25(6), 1469-1476.
- Damasio, A. R. (1996). The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 351(1346), 1413-1420.
- Damasio, A. R., Grabowski, T. J., Bechara, A., Damasio, H., Ponto, L. L., Parvizi, J. i Hichwa, R. D. (2000). Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nature Neuroscience*, 3(10), 1049-1056.
- Dawson, P. i Guare, R. (2018). *Executive skills in children and adolescents: A practical guide to assessment and intervention*. Guilford Publications.

- Delcour M, Olivier P, Chambon C, Pansiot J, Russier M, Liberge M, Xin D, Gestreau C, Alescio-Lautier B, Gressens P. i Verney C. (2012). Neuroanatomical, sensorimotor and cognitive deficits in adult rats with white matter injury following prenatal ischemia. *Brain Pathology*, 22(1), 1-6.
- Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*, 64, 135-168.
- Dilenge, M. E., Majnemer, A. i Shevell, M. I. (2001). Topical review: Long-term developmental outcome of asphyxiated term neonates. *Journal of Child Neurology*, 16(11), 781-792.
- Dubrovskaya, N. M. i Zhuravin, I. A. (2010). Ontogenetic characteristics of behavior in rats subjected to hypoxia on day 14 or day 18 of embryogenesis. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 40(2), 231-238.
- Du, L., Bayir, H., Lai, Y., Zhang, X., Kochanek, P. M., Watkins, S. C., Graham, S. H. i Clark, R. S, (2004). Innate gender-based proclivity in response to cytotoxicity and programmed cell death pathway. *Journal of Biological Chemistry*, 279(37), 38563-38570.
- Edgin, J. O., Inder, T. E., Anderson, P. J., Hood, K. M., Clark, C. A. i Woodward, L. J. (2008). Executive functioning in preschool children born very preterm: relationship with early white matter pathology. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14(1), 90-101.
- Fombonne, E. (2003). The prevalence of autism. *Jama*, 289(1), 87-89.
- Froehlich-Santino, W., Tobon, A. L., Cleveland, S., Torres, A., Phillips, J., Cohen, B., Torigoe, T., Miller, J., Fedele, A., Collins, J., Smith, K., Lotspeich, L., Croen, L.A., Ozonoff, S., Lajonchere, C., Grether, J. K., O'Hara, R. i Hallmayer, J. (2014). Prenatal and perinatal risk factors in a twin study of autism spectrum disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 54, 100-108.
- Gadian, D. G., Aicardi, J., Watkins, K. E., Porter, D. A., Mishkin, M. i Vargha-Khadem, F. (2000). Developmental amnesia associated with early hypoxic–ischaemic injury. *Brain*, 123(3), 499-507.
- Glasson, E. J., Bower, C., Petterson, B., de Klerk, N., Chaney, G. i Hallmayer, J. F. (2004). Perinatal factors and the development of autism: a population study. *Archives of General Psychiatry*, 61(6), 618-627.

- Golan M. H., Mane R., Molczadzki G., Zuckerman M., Kaplan-Louison V., Huleihel M. i Perez-Polo J. R. (2009). Impaired migration signaling in the hippocampus following prenatal hypoxia. *Neuropharmacology* 57, 511-522.
- Gottfried, A. W. (1973). Intellectual consequences of perinatal anoxia. *Psychological Bulletin*, 80(3), 231.
- Graham, F. K., Ernhart, C. B., Thurston, D. i Craft, M. (1962). Development three years after perinatal anoxia and other potentially damaging newborn experiences. *Psychological Monographs: General and Applied*, 76(3), 1.
- Greco, P., Nencini, G., Piva, I., Scioscia, M., Volta, C. A., Spadaro, S., Neri, M., Bonaccorsi, G., Greco, F., Coco, I., Sorrentino F., D'Antonio F. i Nappi, L. (2020). Pathophysiology of hypoxic–ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future. *Acta Neurologica Belgica*, 120(2), 277-288.
- Haukvik, U. K., McNeil, T., Lange, E. H., Melle, I., Dale, A. M., Andreassen, O. A. i Agartz, I. (2014). Pre-and perinatal hypoxia associated with hippocampus/amygdala volume in bipolar disorder. *Psychological Medicine*, 44(5), 975-985.
- Hallmayer, J., Cleveland, S., Torres, A., Phillips, J., Cohen, B., Torigoe, T., Miller, J., Fedele, A., Collins, J., Smith, K. i Lotspeich, L. (2011). Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Archives of General Psychiatry*, 68(11), 1095-1102.
- Herlenius, E. i Lagercrantz H. (2004). Development of neurotransmitter systems during critical periods. *Experimental Neurology* 190, 8-21.
- Hikosaka, O., Takikawa, Y. i Kawagoe, R. (2000). Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. *Physiological Reviews*, 80(3), 953-978.
- Hill, C. A. i Fitch, R. H. (2012). Sex differences in mechanisms and outcome of neonatal hypoxia-ischemia in rodent models: implications for sex-specific neuroprotection in clinical neonatal practice. *Neurology Research International*, 2012.
- Hill, A. i Volpe, J.J. (1982). Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn, *Seminars Perinatology*, 6, 25.
- Hogan, A. M., De Haan, M., Datta, A. i Kirkham, F. J. (2006). Hypoxia: an acute, intermittent and chronic challenge to cognitive development. *Developmental Science*, 9(4), 335-337.

- Hopkins-Golightly, T., Raz, S. i Sander, C. J. (2003). Influence of slight to moderate risk for birth hypoxia on acquisition of cognitive and language function in the preterm infant: A cross-sectional comparison with preterm-birth controls. *Neuropsychology*, 17(1), 3.
- Howell K. R. i Pillai A. (2014). Effects of prenatal hypoxia on schizophrenia-related phenotypes in heterozygous reeler mice: A gene×environment interaction study. *European Neuropsychopharmacology* 24, 1324-1336.
- Huang, Y., Lai, H., Xu, H., Wu, W., Lai, X., Ho, G. i Chen, Y. (2013). Impact of perinatal systemic hypoxic–ischemic injury on the brain of male offspring rats: An improved model of neonatal hypoxic–ischemic encephalopathy in early preterm newborns. *PLoS ONE*, 8(12), e82502.
- Hultman, C. M., Sparén, P. i Cnattingius, S. (2002). Perinatal risk factors for infantile autism. *Epidemiology*, 13(4), 417-423.
- Hutter, D., Kingdom, J. i Jaeggi, E. (2010). Causes and mechanisms of intrauterine hypoxia and its impact on the fetal cardiovascular system: A review. *International Journal of Pediatrics* 2010.
- Ivančević, Ž., Rumboldt, Z. i Bergovec, M. (2010). MSD priručnik dijagnostike i terapije. 18. izd. *Placebo doo*.
- Johnston, M. V. (1995). Neurotransmitters and vulnerability of the developing brain. *Brain and Development*, 17(5), 301-306.
- Kolevzon, A., Gross, R. i Reichenberg, A. (2007). Prenatal and perinatal risk factors for autism: A review and integration of findings. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 161(4), 326-333.
- Konkle, A. T. i McCarthy, M. M. (2011). Developmental time course of estradiol, testosterone, and dihydrotestosterone levels in discrete regions of male and female rat brain. *Endocrinology*, 152(1), 223-235.
- Johnston, M. V., Trescher, W. H., Ishida, A. i Nakajima, W. (2001). Neurobiology of hypoxic-ischemic injury in the developing brain. *Pediatric Research*, 49(6), 735-741.
- Juul-Dam, N., Townsend, J. i Courchesne, E. (2001). Prenatal, perinatal, and neonatal factors in autism, pervasive developmental disorder-not otherwise specified, and the general population. *Pediatrics*, 107(4), e63-e63.

- Lauterbach, M. D., Raz, S. i Sander, C. J. (2001). Neonatal hypoxic risk in preterm birth infants: The influence of sex and severity of respiratory distress on cognitive recovery. *Neuropsychology*, 15(3), 411.
- Lou, H. C. (1996). Etiology and pathogenesis of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): Significance of prematurity and perinatal hypoxic-haemodynamic encephalopathy. *Acta Paediatrica*, 85(11), 1266-1271.
- Low, J. A., Galbraith, R. S., Muir, D. W., Killen, H. L., Pater, E. A. i Karchmar, E. J. (1984). Factors associated with motor and cognitive deficits in children after intrapartum fetal hypoxia. *American journal of obstetrics and gynecology*, 148(5), 533-539.
- Luu, T. M., Ment, L., Allan, W., Schneider, K. i Vohr, B. R. (2011). Executive and memory function in adolescents born very preterm. *Pediatrics*, 127(3), e639-e646.
- MacLeod, C. M. (2007). *The concept of inhibition in cognition*. American Psychological Association.
- Maramara, L. A., He, W. i Ming, X. (2014). Pre-and perinatal risk factors for autism spectrum disorder in a New Jersey cohort. *Journal of child neurology*, 29(12), 1645-1651.
- Marlow, N., Rose, A. S., Rands, C. E., & Draper, E. S. (2005). Neuropsychological and educational problems at school age associated with neonatal encephalopathy. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 90(5), F380-F387.
- Mayoral, S. R., Omar, G. i Penn, A. A. (2009). Sex differences in a hypoxia model of preterm brain damage. *Pediatric research*, 66(3), 248-253.
- McClendon, E., Chen, K., Gong, X., Sharifnia, E., Hagen, M., Cai, V., Shaver, D.C., Riddle, A., Dean, J.M., Gunn, A.J. i Mohr, C. (2014). Prenatal cerebral ischemia triggers dysmaturation of caudate projection neurons. *Annals of neurology*, 75(4), 508-524.
- Miguel, P.M., Schuch, C.P., Rojas, J.J., Carletti, J.V., Deckmann, I., Martinato, L.H.M., Pires, A.V., Bizarro, L. i Pereira, L.O. (2015). Neonatal hypoxia-ischemia induces attention-deficit hyperactivity disorder-like behavior in rats. *Behavioral neuroscience*, 129(3), 309.
- Millar, L. J., Shi, L., Hoerder-Suabedissen, A. i Molnár, Z. (2017). Neonatal hypoxia ischaemia: Mechanisms, models, and therapeutic challenges. *Frontiers in cellular neuroscience*, 11, 78.
- Mosby's Medical Dictionary, 8th edition*. (2009). St. Louis: Mosby Elsevier. Mrežna stranica: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/cognitive+function>. posjećeno 23.6.2021.

- Msall, M. E., Bier, J. A., LaGasse, L., Tremont, M. i Lester, B. (1998). The vulnerable preschool child: The impact of biomedical and social risks on neurodevelopmental function. *Seminars in Pediatric Neurology* 5, 52-61.
- Murden, S., Borbelyova, V., Laštůvka, Z., Mysliveček, J., Otahal, J. i Riljak, V. (2019). Gender differences involved in the pathophysiology of the perinatal hypoxic-ischemic damage. *Physiological Research*, 68, 207-217.
- Murray, R. M. i Harvey, I. (1989). The congenital origins of schizophrenia. *Psychiatric Annals*, 19, 525-529.
- Nelson, K. B. i Broman, S. H. (1977). Perinatal risk factors in children with serious motor and mental handicaps. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 2(5), 371-377.
- Núñez, J. (2012). Sex and steroid hormones in early brain injury. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 13(3), 173-186.
- O'Dougherty, M., Neuchterlein, K. H. i Drew, B. (1984). Hyperactive and hypoxic children: Signal detection, sustained attention, and behavior. *Journal of Abnormal Psychology*, 93(2), 178.
- Packwood, S., Hodgetts, H. M. i Tremblay, S. (2011). A multiperspective approach to the conceptualization of executive functions. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 33(4), 456-470.
- Pearigen, P., Gwinn, R. i Simon, R. P. (1996). The effects in vivo of hypoxia on brain injury. *Brain Research*, 725(2), 184-191.
- Piešová, M. i Mach, M. (2020). Impact of perinatal hypoxia on the developing brain. *Physiological Research*, 69(2).
- Piven, J., Arndt, S., Bailey, J., Haverkamp, S., Andreasen, N. C. i Palmer, P. (1995). An MRI study of brain size in autism. *The American Journal of Psychiatry*, 152, 1145-1149.
- Quairiaux, C., Sizonenko, S. V., Mégevand, P., Michel, C. M. i Kiss, J. Z. (2010). Functional deficit and recovery of developing sensorimotor networks following neonatal hypoxic–ischemic injury in the rat. *Cerebral Cortex*, 20(9), 2080-2091.
- Raman, L., Tkac, I., Ennis, K., Georgieff, M. K., Gruetter, R. i Rao, R. (2005). In vivo effect of chronic hypoxia on the neurochemical profile of the developing rat hippocampus. *Developmental Brain Research*, 156(2), 202-209.

- Raz, S., Lauterbach, M. D., Hopkins, T. L., Glogowski, B. K., Porter, C. L., Riggs, W. W. i Sander, C. J. (1995). A female advantage in cognitive recovery from early cerebral insult. *Developmental Psychology*, 31(6), 958.
- Rice, J. E., Vannucci, R. C. i Brierley, J. B. (1981). The influence of immaturity on hypoxic-ischemic brain damage in the rat. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 9(2), 131-141.
- Risterucci, C., Terramorsi, D., Nieoullon, A. i Amalric, M. (2003). Excitotoxic lesions of the prelimbic-infralimbic areas of the rodent prefrontal cortex disrupt motor preparatory processes. *European Journal of Neuroscience*, 17(7), 1498-1508.
- Robertson, C. i Finer, N. (1985). Term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: Outcome at 3.5 years. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 27(4), 473-484.
- Robertson, C. M. i Finer, N. N. (1993). Long-term follow-up of term neonates with perinatal asphyxia. *Clinics in Perinatology*, 20(2), 483-499.
- Rocha-Ferreira, E. i Hristova, M. (2016). Plasticity in the neonatal brain following hypoxic-ischaemic injury. *Neural Plasticity*.
- Ruigrok, A. N., Salimi-Khorshidi, G., Lai, M. C., Baron-Cohen, S., Lombardo, M. V., Tait, R. J. i Suckling, J. (2014). A meta-analysis of sex differences in human brain structure. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 39, 34-50.
- Ruppel, R. A., Kochanek, P. M., Adelson, P. D., Rose, M. E., Wisniewski, S. R., Bell, M. J., Clark, R. S., Marion, D. W. i Graham, S. H., (2001). Excitatory amino acid concentrations in ventricular cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in infants and children: The role of child abuse. *The Journal of Pediatrics*, 138(1), 18-25.
- Schwarzbold, M. L., Rial, D., De Bem, T., Machado, D. G., Cunha, M. P., dos Santos, dos Santos D. B., Figueiredo, C. P., Farina M., Goldfeder E. M., Rodrigues A. S., Prediger R. D. S. i Walz, R. (2010). Effects of traumatic brain injury of different severities on emotional, cognitive, and oxidative stress-related parameters in mice. *Journal of Neurotrauma*, 27(10), 1883-1893.
- Sedláčková, N., Krajčiová, M., Koprdoová, R., Ujházy, E., Brucknerová, I. i Mach, M. (2014). Subchronic perinatal asphyxia increased anxiety-and depression-like behaviors in the rat offspring. *Neuroendocrinology Letters*, 35(2).

- Semple, B. D., Dixit, S., Shultz, S. R., Boon, W. C. i O'Brien, T. J. (2017). Sex-dependent changes in neuronal morphology and psychosocial behaviors after pediatric brain injury. *Behavioural brain research*, 319, 48-62.
- Sheldon, A., Chuai, J. i Ferriero, D. M. (1996). A rat model for hypoxic-ischemic brain damage in very premature infants. *Neonatology*, 69(5), 327-341.
- Sigman, M., Cohen, S. E. i Beckwith, L. (1997). Why does infant attention predict adolescent intelligence?. *Infant Behavior and Development*, 20(2), 133-140.
- Smalley, S. L., Asarnow, R. F. i Spence, M. A. (1988). Autism and genetics: A decade of research. *Archives of general psychiatry*, 45(10), 953-961.
- Smith, A. L., Alexander, M., Rosenkrantz, T. S., Sadek, M. L. i Fitch, R. H. (2014). Sex differences in behavioral outcome following neonatal hypoxia ischemia: Insights from a clinical meta-analysis and a rodent model of induced hypoxic ischemic brain injury. *Experimental neurology*, 254, 54-67.
- Stevens, C. P., Raz, S. i Sander, C. J. (1999). Peripartum hypoxic risk and cognitive outcome: A study of term and preterm birth children at early school age. *Neuropsychology*, 13(4), 598.
- Sukhanova, I. A., Sebentsova, E. A. i Levitskaya, N. G. (2016). The acute and delayed effects of perinatal hypoxic brain damage in children and in model experiments with rodents. *Neurochemical Journal*, 10(4), 258-272.
- Takada, S. H., dos Santos Haemmerle, C. A., Motta-Teixeira, L. C., Machado-Nils, A. V., Lee, V. Y., Takase, L. F. i Nogueira, M. I. (2015). Neonatal anoxia in rats: Hippocampal cellular and subcellular changes related to cell death and spatial memory. *Neuroscience*, 284, 247-259.
- Thompson, R. A. (1991). Emotional regulation and emotional development. *Educational Psychology Review*, 3(4), 269-307.
- Tonks, J., Williams, W. H., Frampton, I., Yates, P. i Slater, A. (2007). Reading emotions after child brain injury: A comparison between children with brain injury and non-injured controls. *Brain Injury*, 21(7), 731-739.
- Tonks, J., Williams, W. H., Frampton, I., Yates, P. i Slater, A. (2007). The neurological bases of emotional dys-regulation arising from brain injury in childhood: A 'when and where' heuristic. *Brain Impairment*, 8(2), 143-153.

- Volpe, J. J. (2012). Neonatal encephalopathy: An inadequate term for hypoxic–ischemic encephalopathy. *Annals of Neurology*, 72(2), 156-166.
- Zadro, P., Šimleša, S., Olujić, M. i Kuvač Kraljević, J. (2016). Promjene kognitivnih funkcija u odrasloj dobi. *Logopedija*, 6(2), 53-61.
- Zhang, X., Lv, C. C., Tian, J., Miao, R. J., Xi, W., Hertz-Picciotto, I. i Qi, L. (2010). Prenatal and perinatal risk factors for autism in China. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 40(11), 1311-1321.
- Zhu, T., Gan, J., Huang, J., Li, Y., Qu, Y. i Mu, D. (2016). Association between perinatal hypoxic-ischemic conditions and attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analysis. *Journal of Child Neurology*, 31(10), 1235-1244.

12. Zahvale

Zahvaljujem mojoj mentorici doc. dr. sc. Sanji Darmopil na strpljenju, savjetima i trudu prilikom izrade ovog rada.

Posebne zahvale mojim roditeljima i bratu Nikoli na podršci, ljubavi i vjeri u moj uspjeh.

Zahvaljujem svojim prijateljima, obitelji i kolegama na pomoći i bodrenju tokom cijelog školovanja.

Hvala mojoj Josipi što je bila velika podrška i uz mene svih ovih godina studija.