

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

ZAKLJUČNA NALOGA
VPLIV ZLORABE KOKAINA MED NOSEČNOSTJO NA
RAZVOJ OTROKA

MONIKA FICJAN

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

Zaključna naloga

Vpliv zlorabe kokaina med nosečnostjo na razvoj otroka

(Effects of prenatal cocaine abuse on child development)

Ime in priimek: Monika Ficjan
Študijski program: Biopsihologija
Mentor: prof. dr. Gorazd Drevenšek
Somentor: asist. dr. Vesna Jug

Koper, avgust 2017

Ključna dokumentacijska informacija

Ime in PRIIMEK: Monika FICJAN

Naslov zaključne naloge: Vpliv zlorabe kokaina med nosečnostjo na razvoj otroka

Kraj: Koper

Leto: 2017

Število listov: 44

Število slik: 11

Število tabel: 1

Število referenc: 138

Mentor: prof. dr. Gorazd Drevenšek

Somentor: asist. dr. Vesna Jug

Ključne besede: kokain, posteljica, živčni prenašalci, možgani, otrokov razvoj, biopsihosocialna obravnava

Izvleček:

V zaključni nalogi obravnavamo neposredne in posredne vplive prenatalne zlorabe kokaina na otroka. Predstavimo osnovne mehanizme delovanja kokaina na posameznika in izpostavimo tiste, ki še posebej škodujejo otroku. Z normalnim otrokovim razvojem primerjamo spremembe, ki se pojavijo, kadar je otrok prenatalno izpostavljen kokainu. Kokain enostavno prehaja skozi biološke membrane, med drugim tudi skozi posteljico. Na razvoj plodovih možganov vpliva preko treh patofizioloških poti, neposredno preko neurotransmiterskega sistema in posredno preko vazokonstriktorskih učinkov in fetalnega programiranja. Kokain pomembno vpliva na fizični in nevrološki razvoj, kjer se spremembe pojavljajo predvsem na področju dopaminskega nagrajevalnega sistema, izvršilnih funkcij, čustvenega uravnavanja in kognitivnih sposobnosti. Določene spremembe so pogojene s spolom, večina pa se pojavlja pri obeh spolih podobno. Veliko sprememb, ki se pojavijo s prenatalno izpostavljenostjo kokainu, vpliva na otrokov razvoj skozi vsa razvojna obdobja ter se pogosto ohrani v mladostništvo in odraslost. Otroci, ki so bili prenatalno izpostavljeni kokainu, imajo lahko težave z vključevanjem v družbo in šolo, zato je pomembno, da jim posvetimo celostno biopsihosocialno obravnavo, ki vključuje individualne in družinske terapije, pravno in socialno svetovanje, vključevanje v predšolske programe in posebne oblike pomoči pri učenju.

Key words documentation

Name and SURNAME: Monika FICJAN

Title of the final project paper: Effects of prenatal cocaine abuse on child development

Place: Koper

Year: 2017

Number of pages: 44

Number of figures: 11

Number of tables: 1

Number of references: 138

Mentor: Prof. Gorazd Drevenšek, PhD

Co-Mentor: Assist. Vesna Jug, PhD

Keywords: cocaine, placenta, neurotransmitters, brain, child development, biopsychosocial treatment

Abstract:

In the Final project paper we present the direct and indirect effects of prenatal cocaine abuse on child development. We present the basic mechanisms of cocaine to the individual and highlight those that are particularly harmful to the child. We compare normal child's development with the development of children, who have been prenatally exposed to cocaine. Cocaine can simply spread through membranes, including placenta. It can influence the development of child's brain through three pathophysiological pathways; directly via the neurotransmitter system and indirectly through vasoconstrictive effects and fetal programming. Cocaine has a significant influence on physical and neurological development, where changes occur primarily in the field of dopamine rewarding system, executive functions, emotional regulation, and cognitive abilities. Certain changes are gender-dependent, although most of them consistently appear in both sexes similarly. Many of the changes that occur with prenatal exposure to cocaine affect children's development through all developmental periods and are often preserved in adolescence and adulthood. Children who have been prenatally exposed to cocaine may have problems with social integration into society and school, so it is important to offer them a comprehensive biopsychosocial treatment involving individual and family therapies, legal and social counseling, admission to pre-school programs and special forms of assistance in learning.

ZAHVALA

Iskeno se zahvaljujem mentorju, *dr. Gorazdu Drevenšku*, za prijazno strokovno vodenje pri ustvarjanju zaključne naloge in somentorici, *dr. Vesni Jug*, za pomoč in usmerjanje.

Zahvaljujem se svoji *družini*, predvsem *mami* za neprestano spodbudo med študijem, *Davidu* za potrpežljivost in ljubezen ter *Evi* za vso podporo, prijazne besede ter neskončne konstruktivne diskusije.

KAZALO VSEBINE

1	UVOD.....	1
2	RAZVOJ PLODA V NOSEČNOSTI.....	2
2.1	Obdobje zarodka	2
2.2	Teratogeni dejavniki	5
2.3	Obdobje ploda.....	5
2.4	Posteljica.....	6
3	OTROKOV RAZVOJ PO PRENATALNI IZPOSTAVLJENOSTI KOKAINU	7
3.1	Prenatalni vplivi	7
3.1.1	BDNF	10
3.1.2	CART	10
3.1.3	Oksitocin.....	13
3.2	Perinatalni in postnatalni vplivi	15
3.2.1	Fiziološke spremembe	15
3.2.2	Hiperkinetičnost	19
3.2.3	Izvršilne funkcije	19
3.2.4	Kognitivne spremembe.....	20
3.3	Dolgoročni učinki v obdobju odraščanja	20
3.3.1	Dopaminska nagrajevalna pot in zloraba drog v mladostništvu.....	20
3.3.2	Razlike v spolu	24
3.3.3	Razlike v puberteti.....	24
3.3.4	Kognitivne spremembe.....	25
4	BIOPSIHOSOCIALNA OBRAVNAVA KOKAINU IZPOSTAVLJENIH OTROK	26
4.1	Okoljski dejavniki.....	26
4.2	Biopsihosocialna obravnava	27
4.2.1	Predšolsko obdobje.....	29
4.2.2	Šolsko obdobje	29
5	SKLEPI.....	30
6	LITERATURA IN VIRI.....	31

KAZALO PREGLEDNIC

Tabela 1: Tabela otrokove čuječnosti (Paro Panjan in Neubauer, 2010)	16
--	----

KAZALO SLIK IN GRAFIKONOV

Slika 1: Proces gastrulacije.....	2
Slika 2: Razvoj živčne plošče in živčne cevi.....	3
Slika 3: Zgornji razvoj možganov	4
Slika 4: Medresični prostor.....	8
Slika 5: Prehod serotonina in noradrenalina čez posteljico.....	8
Slika 6: Povezava med CART in TRH v hipotalamusu in hipofizi.....	12
Slika 7: Vpliv oksitocina na prenašanje višjega tveganja za razvoj odvisnosti skozi generacije.....	15
Slika 8: Specifični vpliv kokaina na frontalni del amigdale, v primerjavi s kontrolno skupino in skupino otrok, izpostavljenih drugim drogam.....	17
Slika 9: Potek dopaminske nagrajevalne poti od VTA do NAcc in PFK.....	20
Slika 10: Mezokortikolimbčna dopaminska pot.....	21
Slika 11: Faze razvoja odvisnost	21

SEZNAM KRATIC

BDNF – možganski nevrotrofični dejavnik

CART – s kokainom in amfetaminom regulirani transkript

CREB – transkripcijski dejavnik, ki uravnava ekspresijo genov

CŽS – centralni živčni sistem

DA – dopamin

DAT – dopaminski prenašalec

GABA – nevrotransmitter z zaviralnim delovanjem na osrednje živčevje

GLU – glutamat

HPA os – hipotalamus-hipofiza-nadledvična stresna os

NA – noradrenalin

NAcc – nucleus accumbens

OFK – orbitofrontalni korteks

PFK- prefrontalni korteks

PIK – prenatalna izpostavljenost kokainu

PVN – hipotalamični paraventricularni nukleus

TRH – sproščevalni hormon tirotropina (TSH)

TSH – ščitnico spodbujajoči hormon, tirotropni hormon

VTA – ventralno tegmentalno območje

1 UVOD

V današnjem času se z drogami srečamo skoraj na vsakem koraku. Pri zdravniku, v lekarni, na zabavi in na ulici. Beseda »droga« ima v pogovornem jeziku negativni prizvok, saj ta ponavadi pomeni učinkovino, ki spada med nedovoljene droge. Po definiciji je droga vsaka snov rastlinskega, živalskega ali rudninskega izvora, ki se v naravni obliki ali skupaj z drugo snovjo uporablja v zdravilne namene (Žunkovič, 2012 v Posavec, 2012). Vsaka droga, tako ali drugače, pozitivno ali negativno deluje na naše telo in naše počutje. Specifično za kokain sem se odločila zato, ker je ena izmed najpogosteje zlorabljenih drog, med drugim pa je tudi močno zasvojljiva, kar prinaša večjo verjetnost za dolgotrajno zlorabo.

Kokain je močan stimulan, ki deluje na CŽS tako, da sprošča živčne prenašalce, dopamin, noradrenalin in serotonin, iz presinaptične celice ter preprečuje njihov ponovni privzem (Žigon, 2005). Z blokiranjem ponovnega privzema je sinapsam na voljo več omenjenih živčnih prenašalcev, kar poveča aktivnost CŽS (Auer, 2001). Za zasvojenost je najpomembnejši njegov učinek na dopaminski sistem v mezolimbicnem delu možganov. Do poželenja in večje nagnjenosti k rabi drog lahko vodi premajhna aktivnost dopaminskih nagrajevalnih sistemov. Sicer pa poželenja ne moremo razložiti samo z dopaminskim krogom nagrajevanja, ampak vključuje še druge možganske mehanizme (Auer, 2001). Ljudje, ki postanejo zasvojeni s kokainom, pogosto trpijo za raznimi zdravstvenimi težavami, kot posledica pa se lahko pojavijo tudi finančne in pravne težave in vsekakor tudi težave v medosebnih odnosih (Rang idr., 2007).

Vse težave, s katerimi se srečuje nosečnica med zlorabljanjem kokaina, se skozi posteljico prenašajo na še nerejenega otroka. Ker se otrok in njegovi organi šele razvijajo, je velika verjetnost, da bo kokain nanj še močnejše vplival. Namen in cilj naše naloge je ugotoviti, kakšen vpliv ima zloraba kokaina med nosečnostjo na prenatalni, neonatalni in postnatalni razvoj otroka.

V drugem poglavju bomo na kratko razložili, kako poteka normalni otrokov nevrobiološki razvoj, medtem ko se bomo v tretjem poglavju osredotočili na razlago vplivov kokaina na otroka. Opisali bomo perinatne, neonatalne in postnatalne vplive izpostavljenosti kokainu, prav tako pa se bomo posebej dotaknili tistih, ki vztrajajo še v mladostništvo in odraslost. V četrtem poglavju bomo poskušali predstaviti, kako bi se morali lotiti biopsihosocialne obravnave otroka, prenatalno izpostavljenega kokainu.

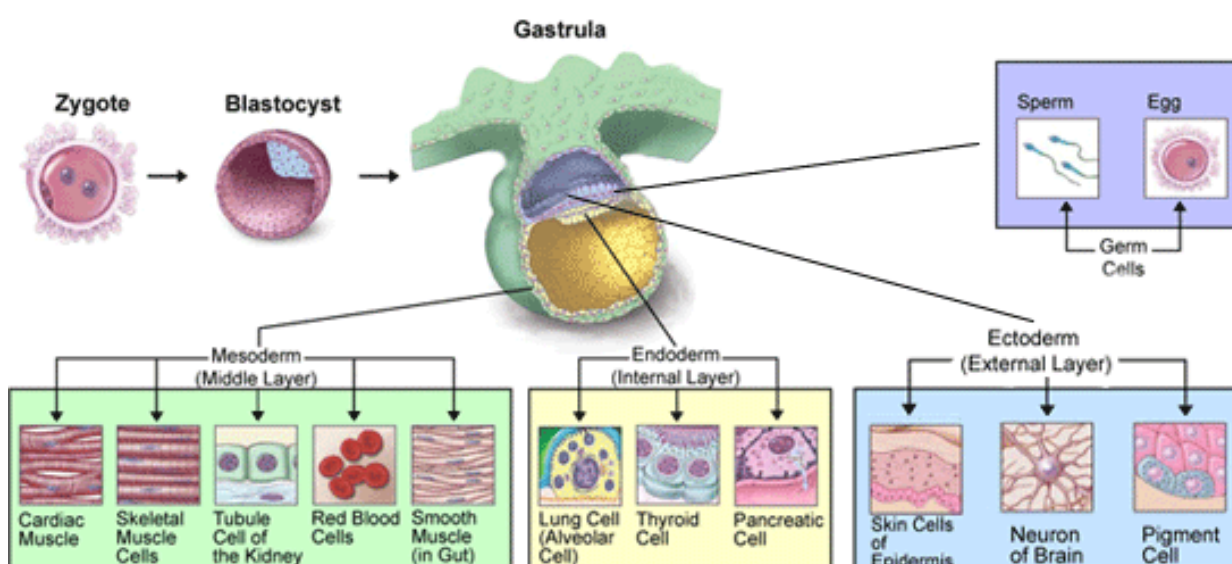
2 RAZVOJ PLODA V NOSEČNOSTI

Prenatalni razvoj tipično delimo na tri obdobja; obdobje zigote (predembrionalno obdobje), obdobje zarodka (embrija) in obdobje ploda. Ta tri obdobja so dejansko kontinuirane faze razvoja, v katerem organizem doživi sistematične zaporedne spremembe (Child Psychology, 2017).

Obdobje zigote, ki traja približno dva tedna, se razteza od oploditve do vsaditve zigote v maternico (Child Psychology, 2017).

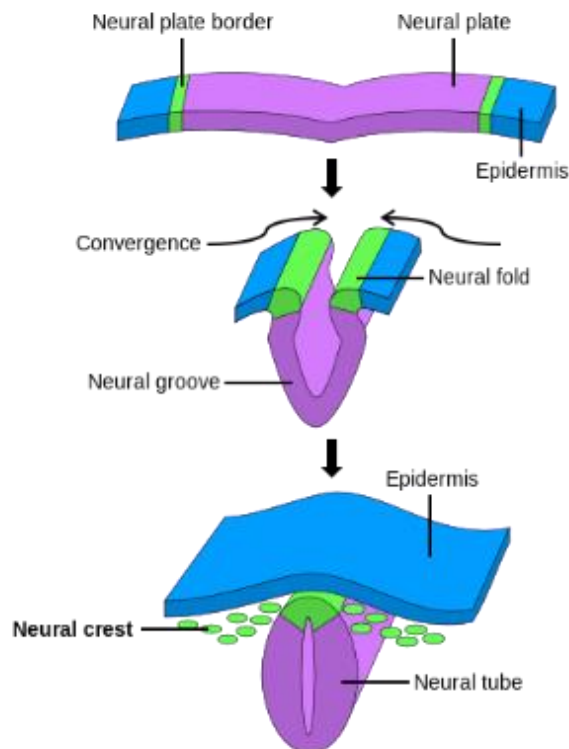
2.1 Obdobje zarodka

Na tej točki se prične obdobje zarodka, ki traja vse do konca osmega tedna (Child Psychology, 2017). Hitro po vsaditvi celice nadaljujejo s hitro delitvijo in skupki celic pričnejo z diferenciacijo, kar pomeni, da se sprejmejo različne, točno določene funkcije. V procesu gastrulacije, kot lahko vidimo na Sliki 1, se oblikujejo tri ločene plasti, imenovane klični listi oz. zarodne pole; ektoderm (zunanja plast), mezoderm (srednja plast) in endoderm (notranja plast). Z razvojem zarodka se vsaka plast razvije v različno tkivo in strukture. Ektoderm tako s časom tvori osrednje in periferno živčevje, kožo, nohte, lase, ušesa, nos, sinuse, usta, zobe, dojki, hipofizo in podkožne žleze. Mezoderm se razvije v mišice, kosti, hrustanec, srčno tkivo, pljuča, ledvice, spolne organe in limfna tkiva, medtem ko endoderm tvori luminalni del pljuč, mehur, prebavni trakt, ščitnico, obščitnico, priželjc, jetra in trebušno slinavko, jezik in mandlje (Bratanič, 2004; Sherk, 2004).



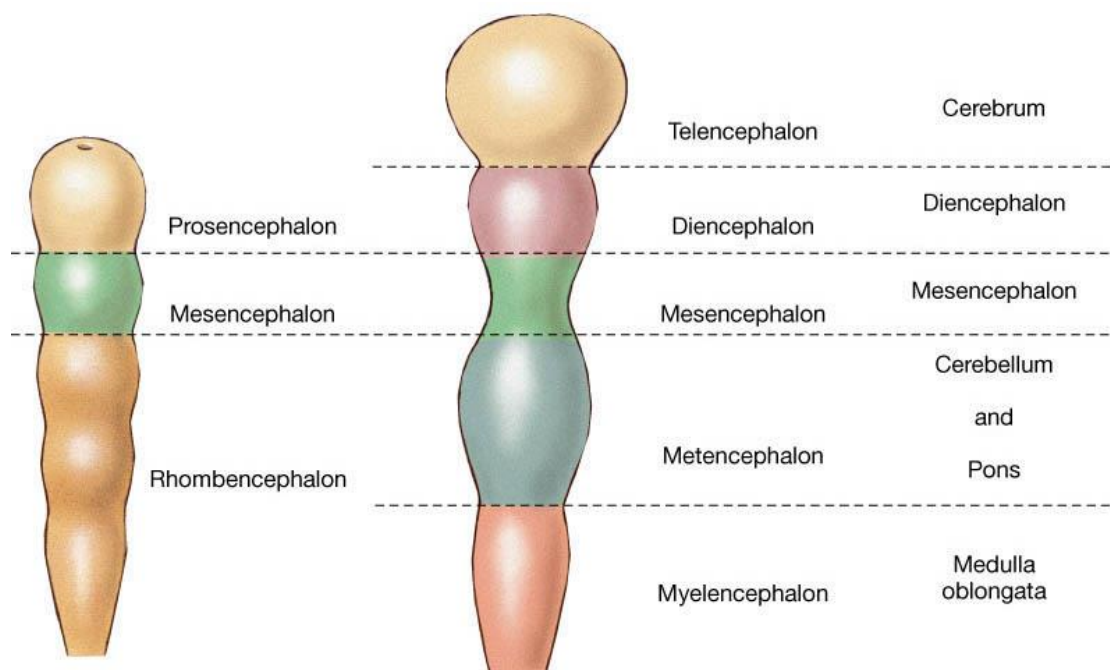
Slika 1: Proces gastrulacije, v katerem se razvijejo klični listi: mezoderm, endoderm in ektoderm. Vsak klični list se nato razvije v različno tkivo in strukture.

V tretjem tednu človeškega razvoja se pojavi neuroektoderm, ki oblikuje živčno ploščo. Leta je vir večine nevronskih in glijalnih celic v CŽS. Vzdolž dolge osi nevrnalne plošče se oblikuje utor in v četrtem tednu se nevrnalna plošča uviha in tvori nevrnalno cev, ki je napolnjena s cerebrospinalno tekočino.



Slika 2: Razvoj živčne plošče in živčne cevi, z uvihavanjem (Wikipedia, 2017).

Medtem ko se zarodek razvija, nevrnalna cev tvori niz treh zavihkov; prozencefalon (sprednji možgani), mezencefalon (srednji možgani) in rombencefalon (rombasti možgani). Iz prozencefalona se razvijeta dva stranska zavihka, imenovana telencefalon (bodoči cerebralni korteks in bazalni gangliji), prvotni srednji del prozencefalona se preobrazi v diencefalon (bodoči talamus in hipotalamus), rombencefalon pa v metencefalon (bodoči pons in mali možgani) in mielencefalon (bodoča medula). Mezencefalon se ne deli. Votlina, napolnjena s cerebrospinalno tekočino, se začne v telencefalonu in se nadaljuje do hrbtenjače (Stiles in Jernigan, 2010).



Slika 3: V zgodnjem razvoju možganov nevalna cev tvori tri pomembne možganske zavihke, to so prozencefalon, mezencefalon in rombencefalon. Vsak izmed mehurčkov se v nadaljevanju razvoja razvija v različne strukture. Prozencefalon se tako razdeli na telencefalon in diencefalon, ki bosta v nadaljevanju tvorila cerebralni korteks, bazalne ganglije, talamus in hipotalamus. Mezencefalon se ne deli, njegov razvoj se nadaljuje v enaki liniji. Rombencefalon se preobrazi v metencefalon in mielencefalon, ki se razvijeta v pons in male možgane ter medulo.

V nevrogenezi se razvijajo nevroni, ki nastanejo iz živčnih matičnih celic. Po nastanku, v procesu nevronske migracije, nevroni potujejo od mesta nastanka do končnega položaja v možganih. Preživetje nevronov uravnavajo dejavniki preživetja, imenovani nevrotropni dejavniki. Med te spada npr. družina živčnih rastnih dejavnikov (BDNF, NGF, NT-3, NT-4), ki uravnavajo preživetje različnih nevronskih populacij (Bratanič, 2004). Možganski nevrotrofični dejavnik (BDNF) je v osrednjem in perifernem živčevju povezan z razvojem živčnih celic in sinaptičnih povezav, njihovim preživetjem in popravo po poškodbi. Posebej izražen je v hipokampusu, korteksu in bazalnih ganglijih, področjih, ki so pomembna za učenje, spomin in višje kognitivne funkcije, prav tako pa je izražen tudi v motoričnih nevronih (American Heart Association, 2013). Tudi endokrini sistem je eden izmed prvih sistemov, ki se razvijejo v prenatalnem razvoju, saj se njegov razvoj prične že v 4. tednu po oploditvi. V kolikor ni težav z nosečnostjo, lahko prvo bitje srca zaznamo približno v četrtem tednu, prve možganske valove v sedmem tednu, medtem ko so v osmem tednu možgani že sposobni pošiljati signale do mišic. Sočasno z organi se razvijata tudi posteljica in popkavnica (Campbell, 2005). Zarodek je v tem obdobju najbolj občutljiv za škodljive vplive teratogenov, zato ni presenetljivo, da so spontani splavi najpogostejši prav v tem obdobju; v številnih primerih se mati niti ne zaveda, da je noseča (Campbell, 2005; Child Psychology, 2017).

2.2 Teratogeni dejavniki

Teratogeni dejavniki so snovi oz. pojavi, ki pri zarodku ali plodu povzročijo strukturne in funkcijske nepravilnosti. Delijo se na genetske dejavnike ter dejavnike iz okolja, med katera spadajo npr. kemične snovi, stresorji, določena zdravila, virusi, droge, sevanje ter vnetja pri materi. Najmočnejši vpliv imajo med 3. in 8. tednom nosečnosti, ko se razvijajo vsi pomembnejši organi. Vpliv teratogenih dejavnikov je odvisen od trajanja izpostavljenosti, količine teratogene snovi in stopnja embrionalnega razvoja pri otroku, prinašajo pa lahko fizične malformacije ali psihološke in kognitivne težave, splav ali prezgodnji porod (Tantibanchachai, 2014). Kakršen koli prenatalni stres, ki bi ga lahko mati občutila, lahko ima negativne posledice na različnih področjih otrokovega razvoja, prav tako pa lahko škoduje materi. Medtem ko je mati pod stresom, se v telesu pojavijo fiziološke spremembe, ki lahko škodujejo plodu. Posredni vpliv, ki ga lahko sproži izpostavljenost stresu, je višje tveganje, da se mati vključi v vedenja, ki lahko negativno vplivajo na plod, kot je npr. zloraba drog, kajenje, alkohol ipd. (Boundless, 2017). Močni teratogeni dejavniki lahko uničijo zarodek kot celoto, lahko pa vplivajo zgolj na posamezne celice. Zarodkove celice se v obdobju od prvega do petega tedna še ne razlikujejo bistveno, zato zdrave celice lahko nadomestijo propadle. Po petem tednu po oploditvi se v resicah posteljice začnejo pojavljati prve krvne kapilare, ki se kmalu zatem povežejo z ožiljem ploda, takrat pa vpliv teratogenov narašča (Geršak, 2000, v Rudolf, 2000). Kokain je pogojni teratogen, saj ne prinaša hujših razvojnih težav. S toksičnostjo povzroča nevrorazvojne motnje ali dolgoročne psihogene učinke.

2.3 Obdobje ploda

Obdobje ploda traja od pričetka tretjega meseca do rojstva (Child Psychology, 2017). Čeravno so glavni organski sistemi že diferencirani, se nadalje še vedno razvijajo ČŽS, refleksni razvoj, dihalni sistem ter zunanji organi. V 13.–15. tednu se pri otroku pojavi lanugo, zaščitni puh na koži, prav tako pa se razvijejo goltalni in sesalni refleksi. V 16.–20. tednu se prične razvijati maščobno tkivo pod kožo, prav tako se pojavijo obrvi in trepalnice. V tem obdobju otrok postaja aktivnejši in tako lahko mati prične čutiti otrokove premike. V 25.–28. tednu je značilen hiter možganski in nevrološki razvoj, kjer otrok pridobi nadzor nad določenimi gibi, kot so npr. odpiranje in zapiranje oči. Pljuča so se do tega obdobja razvila dovolj, da je dihanje zraka mogoče. Med 33. in 38. tednom plod pridobi visoko stopnjo nadzora nad telesnimi funkcijami, kosti, lasje in nohti so trdni in vsi organski sistemi pravilno delujejo (Sherk, 2004). Ob rojstvu so tako možgani in hrbtenjača že precej dobro razviti in imajo visoke funkcionalne sposobnosti, čeprav se strukturni razvoj možganov nadaljuje še približno 2 leti po rojstvu. V tem obdobju imajo teratogeni na plod manjši vpliv, saj je nastajanje organov že zaključeno (Bratanič, 2004). Če se otrok rodi predčasno, torej pred 28. tednom, je možno, da telo ni dovolj razvito za preživetje (Child Psychology, 2017).

2.4 Posteljica

Posteljica nima le pasivne vloge obdajanja ploda, temveč igra aktivno vlogo v modulaciji fizioloških procesov pri razvoju ploda (Ganapathy, 2011). Funkcionalna celica posteljice je trofoblast in ima vlogo pri spodbujanju rasti in razvoja ploda (Gude, Roberts, Kalionis in King, 2004, po Ganapathy, 2011). Prenaša hranilne snovi od matere do fetusa in ima ključno vlogo pri izločanju odpadnih produktov presnove iz fetusa. Odpadni produkti presnove so transportirani iz obtoka ploda v materin krvni obtok, preko posteljice, in nato odstranjeni preko materinih jeter in ledvic (Desforges in Sibley, 2010; Ganapathy, 2011). Posteljica prav tako opravlja izmenjavo dihalnih plinov, kar pomeni, da dovaja kisik plodu in odvaja ogljikov dioksid. Je prav tako pomemben endokrini organ, saj proizvaja veliko količino steroidnih hormonov (progesteron in estrogen), ki so ključni za vzdrževanje nosečnosti. Normalno delovanje posteljice je potrebno za optimalno rast in razvoj ploda, zato lahko kakršnekoli farmakološke motnje v delovanju posteljice ogrožajo rast in razvoj ploda (Ganapathy, 2011).

3 OTROKOV RAZVOJ PO PRENATALNI IZPOSTAVLJENOSTI KOKAINU

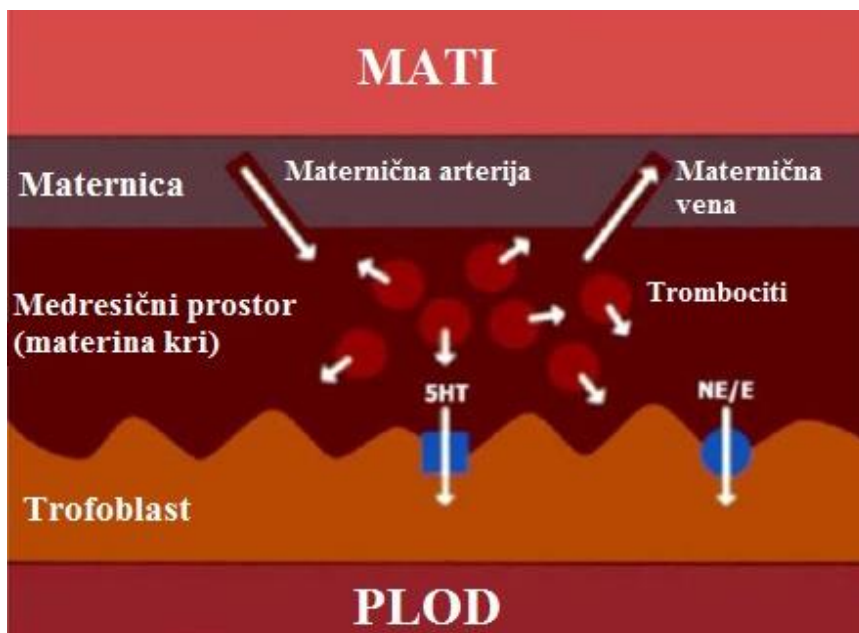
3.1 Prenatalni vplivi

Spremembe, ki se pojavijo med prenatalno zlorabo drog, se pogosto razlikujejo pri posameznikih, glede na spol, starost in količino izpostavljenosti (Williams in Johns, 2014). Droge lahko vplivajo na plod posredno ali neposredno. Posredno vplivajo na materino fiziologijo, npr. s povišanjem količine stresnega hormona ali z bolezenskimi znaki materine odvisnosti. Jakost učinkov vpliva droge pri prenatalni izpostavljenosti je odvisna od količine droge, časa izpostavljenosti ter postnatalne oskrbe otroka (Ross, Graham, Money in Stanwood, 2015). Pri odvisnikih se pogosto pojavijo tudi infekcijska obolenja, kot so hepatitis B in C ter okužba z virusom HIV (aids). Bolezni, kot so hepatitis A, B, C, D, E in G, prav tako pa virus HIV, se med nosečnostjo prenašajo iz matere na otroka (Auer, 2001).

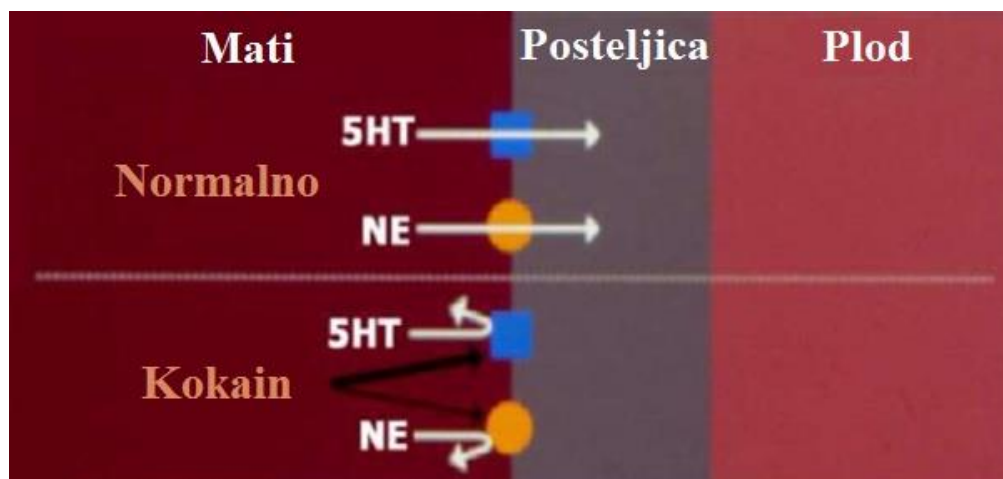
Kokain je sestavljen iz treh kemično različnih delov; lipofilne skupine, hidrofilne skupine in alifatske skupine, ki drži prvi dve skupini skupaj. Takšna sestava mu omogoča enostavno in hitro prehajanje skozi biološke membrane, predvsem krvno-možgansko bariero in posteljico, tudi v najbolj kritičnem obdobju embrionalnega in fetalnega razvoja (Ganapathy, 2011; Guardian Recovery Network, b. d.; MethOIDE, b. d.; Min idr., 2014; Schenker idr., 1993; Woods, Plessinger in Clark, 1987). Kokain in nekateri njegovi metaboliti so shranjeni v placentalni membrani, kar pomeni, da se počasi sproščajo in tako plod dobiva počasno in stalno dozo kokaina (Mardini idr., 2017).

Medresični prostor, med materjo in posteljico, deluje podobno kot sinapsa, kar pomeni, da je tudi potek delovanja neurotransmiterskega sistema podoben. Hormonsko najdejavnejši del posteljice je sincitiotrofoblast. Ko je npr. serotonin v le-tem, je presnovljen z monoaminsko oksidazo, torej sincitiotrofoblast deluje kot odtok za serotonin. Če je njegova funkcija zavrta zaradi kokaina, bo serotonin ostal v medresičnem prostoru in bo sprožal vazokonstrikcijo in krče, posledično lahko to privede do prezgodnjega poroda, zmanjšanjega krvnega pretoka v posteljici ter zaviranje rasti ploda (Ganapathy, 2011). Zaviranje dopaminskega in noradrenalinskega ponovnega privzema pripelje do povečane dejavnosti simpatičnega živčevja, kar povzroči srčno stimulacijo in vazokonstrikcijo pri materi. Ta povzroči pomembno manjši krvni pretok v materničnem tkivu in zmanjša krvni pretok hranilnih snovi in kisika do ploda. Blokiranje ponovnega privzema noradrenalina v materničnih mišicah poveča motorične krče, ti pa povzročajo prezgodnji porod, nevarno krvavitev iz posteljice in retardacije v rasti, vključno z zmanjšano poporodno težo, manjšo dolžino telesa ter manjšim obsegom glave, povečanje števila spontanih splavov ter mrtvorojenih otrok (Bigsby idr., 2015; Covington, Nordstrom-Klee, Ager, Sokol in Delaney-Black, 2002, po Ross, Graham, Money in Stanwood, 2015; Guin, Murphy in Shah, 2011, po Ross idr., 2015; Kaltenbach, 2000, po Ganapathy, 2011; Lees, Reynolds in McCartan, 1999; Mayes, Cicchetti, Acharyya in Zhang, 2003, po Ross idr., 2015; Plessinger in Woods, 1998,

po Ganapathy, 2011; Volpe, 1992, po Ganapathy, 2011, Žigon, 2005). Funkcije noradrenalina so podobne funkcijam serotonina, vendar ima kokain večji vpliv na serotonin, medtem ko na noradrenalin močnejše vplivajo amfetamini (Ganapathy, 2011).



Slika 4: Medresični prostor je prostor med materjo in plodom, skozi katero, s pomočjo trofoblasta kot odtoka, prehajata serotonin in noradrenalin (Ganapathy, 2011).



Slika 5: Če je funkcija trofoblasta zavrnjena zaradi kokaina, bo serotonin ostal v medresičnem prostoru in bo sprožal vazokonstrikcijo in krče (Ganapathy, 2011).

Kokain predstavlja pomembni dejavnik tveganja za napake v razvoju centralnega živčnega sistema, vključno s kognitivnimi sposobnostmi (Bennett, 2008). Možgani se v prenatalnem obdobju drastično funkcionalno razvijajo, tako da je velika verjetnost, da bo kokain pustil velik odtis v funkcionalni organizaciji možganov že pred rojstvom otroka (Salzwedel idr., 2015). Obstajajo tri pomembne patofiziološke poti, skozi katere prenatalna izpostavljenost kokainu (v nadaljevanju PIK) vpliva na razvoj možganov. Prva takšna je neposredni vpliv

kokaina na neurotransmiterski sistem. Monoaminski neurotransmiterski receptorji (NA, 5-HT in DA) so prisotni že zgodaj v razvoju korteksa, zato so območja, kjer se ti neurotransmiterski sistemi izražajo, lahko še posebej dovzetna za povišano število monoaminov v sinapsi. Kokain prav tako blokira ponovni privzem teh monoaminov na presinaptičnem območju. Ker monoaminski neurotransmiterji igrajo ključno trofično vlogo v razvoju možganov, lahko prenatalna izpostavljenost kokainu spremeni normalne mehanizme, ki modulirajo nevronske proliferacije, migracijo, rast dendritov in aksonsko elongacijo ter vpliva na kasnejši razvoj neurotransmiterskih sistemov, z dolgotrajnimi učinki na njihov razvoj in učinkovito delovanje (Levitt, Harvey, Friedman, Simansky in Murphy, 1997; Malanga in Kosofsky, 1999; Mayes, 1999; Mayes, 2002; Popolo, McCharty in Bhide, 2004; Riccio idr., 2012; Salisbury, Ponder, Padbury in Lester, 2009; Salzwedel idr., 2015; Žigon, 2005). PIK negativno vpliva na kognitivni razvoj otrok preko vpliva na neurotransmiterski sistem, ki je vključen v nevronske diferenciacije in oblikovanje možganskih struktur. Zaradi blokiranja ponovnega privzema živčnih prenašalcev se pojavijo napake v razvoju živčnih povezav v plodu ter v strukturnem in funkcionalnem razvoju možganov (Grewen idr., 2014; Harvey, 2004; Morrow, Elsworth & Roth, 2003). Druga pomembna patofiziološka pot vključuje vazokonstriktorske učinke, ki posredno vplivajo na fetalni razvoj možganov skozi spremembe v placentalnem ožilju. Ta vpliv lahko zmanjša krvni pretok do ploda ter tako pritok kisika in hrane plodu, kar prinaša zmanjšano rast, hipoksijo ter možno kap (Koegler, Seidler, Spencer in Slotkin, 1991; Lipton idr., 2002; Woods, Plessinger in Clark, 1987). Tretja pot se imenuje fetalno programiranje. To pomeni, da prenatalna izpostavljenost kokainu lahko spreminja izražanje ključnih genov in genskih omrežij, ki so pomembni pri placentalnih funkcijah v pozni nosečnosti (Lester in Padbury, b. d., po Derauf, Kekatpure, Neyzi, Lester in Kosofsky, 2009). Fetalno programiranje spremeni znotrajmaternično neuroendokrino okolje in povzroča dolgotrajne posledice. Pri tej poti kokain vpliva na ekspresijo ključnih kandidatnih genov in genskih omrežij, ki so pomembni v pozni nosečnosti, še posebej noradrenalski transporter NET in steroidni metabolični encim 11- β -HSD-2. Placentalni NET in 11- β -HSD-2 ščitita razvijajoči se plod pred viškom kateholaminov in glukokortikoidov, ki lahko plodu škodujejo. Placentarno izražanje 11- β -HSD-2 znižuje noradrenalin, katerega pa nadzoruje NET. PIK sproža znižanje ravni NET, kar pa prinese močnejše kroženje kateholaminov in glukokortikoidov (Salisbury idr., 2009).

Apoptoza je ključni molekularni proces, saj je odgovorna za sprotne popraviljanje napak pri plodu z odstranjevanjem odvečnih celic med razvojem določenega tkiva ali organa. Apoptoza ob normalni ravni, v zgodnjem embrionalnem in postanatalnem razvoju, prispeva k normalnemu razvoju kardiovaskularnega tkiva, vendar pa kokain povišuje apoptozo do zelo visokih vrednosti. Previsok delež apoptoze lahko vodi do srčnih napak in postnatalnega zastoja srca. Izpostavljenost kokainu oslabi zmoglosti srca, da se bori proti ishemičnemu napadu po rojstvu. Takšen vpliv se pojavi že pri zelo nizki izpostavljenosti kokainu, tudi ko se druge razvojne nepravilnosti na srcu ne kažejo. Torej so lahko otroci, ki so bili izpostavljeni kokainu in so se rodili z normalno srčno strukturo, bolj dovzetni za ishemične poškodbe tudi v odraslosti (Feng, 2005).

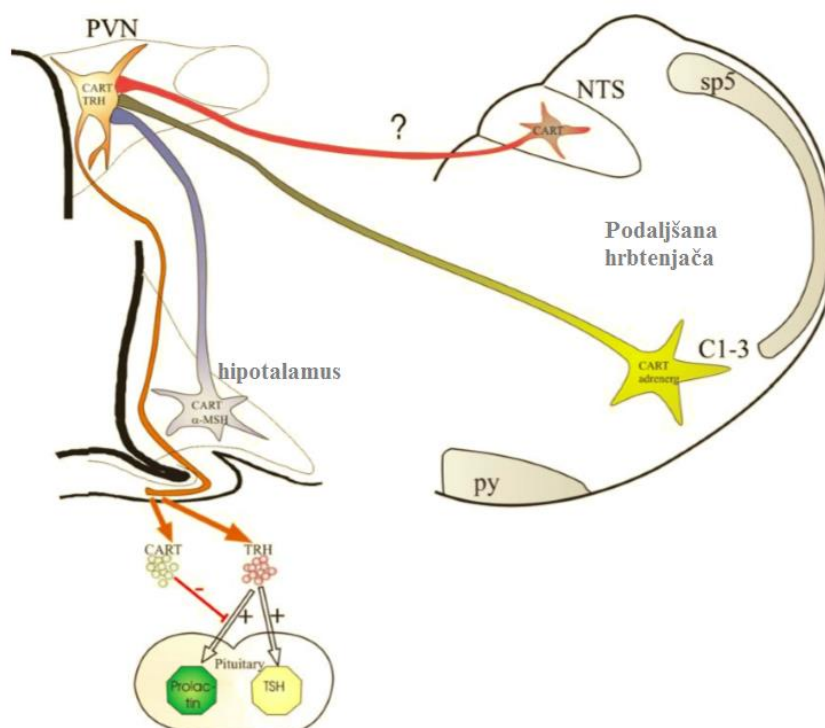
3.1.1 BDNF

BDNF igra pomembno vlogo pri razvoju in vzdrževanju CŽS in lahko vpliva na formacijo in eliminacijo nevronske povezave. V študiji so podgane, ki so prejemale kokain, imele povišano količino BDNF v prefrontalnem korteksu. Razumljivo je torej sklepati, da PIK lahko zmoti normalno delovanje nevronske povezave. Višja raven BDNF pri izpostavljenih novorojenčkih lahko nakazuje akutno stresno reakcijo, dolgotrajno povišane ravni BDNF pa lahko vplivajo na nevronske migracije in rast skozi različna razvojna obdobja. Te spremembe lahko privedejo do napak v možganskih funkcijah tudi v odraslosti, kar pa nam je lahko v pomoč pri razlagi kognitivnih in vedenjskih težav pri izpostavljenih potomcih (Mardini idr., 2017). BDNF-TrkB signaliziranje je eno izmed pomembnejših modulatorjev glutaminičnega sistema in zdravlja dendritov v možganskih področjih, kot sta neokorteks in hipokampus, iz česar lahko sklepamo, da je za težave v glutaminičnem sistemu in nenormalni morfologiji dendritov krivo spremenjeno BDNF-TrkB signaliziranje. Funkcionalno BDNF aktivira TrkB, ki nemudoma poviša ekspresijo genov, ki so odgovorni za sinaptično plastičnost. Med nastajanjem in razvojem možganov je BDNF-TrkB signaliziranje nujno potrebno za pravilno nevronske migracije ter vzpostavitve in obstoj glutaminičnih povezav. TrkB aktivira signalne kaskade, ki povečujejo celično rast in preživetje ter vzdrževanje aktivnih sinaptičnih povezav. PIK preko BDNF-TrkB signalizacije povzroča manjšo sprostitvev BDNF na pre- in postsinaptični celici. Prav tako ima zelo škodljive učinke na funkcije D1, GABAenergične, noradrenergične, AMPA, NMDA in mGluR1 receptorje. Z modificiranjem sinaptične plastičnosti in neurotransmiterskih sistemov kokain povzroča trajne možganske spremembe in kognitivne težave v nadaljnjem življenju. Ustrezno BDNF-TrkB signaliziranje je potrebno za nevronske migracije v možganih zarodka ter vzpostavitve ustreznih sinaptičnih povezav in možganskih funkcij v perinatalnem in neonatalnem obdobju. BDNF-TrkB signalizacija uravnava kompleksno paleto nevronske aktivnosti, vključno s preživetjem celic, razvojem, neurotransmiterske sisteme in sinaptično plastičnost za moduliranje kognitivnih procesov (Stucky, Bakshi, Friedman in Wang, 2017).

3.1.2 CART

CART je protein, ki ima pomembno vlogo pri nagrajevanju, hranjenju in stresu, prav tako pa ima funkcionalne lastnosti psihostimulanta. Je neuropeptid, ki sproža podobno vedenje pri posameznikih in živalih kot kokain in amfetamin, ampak zavira vpliv kokaina, ko sta dozirana skupaj. Peptid najdemo v več regijah, najbolj zastopan je v ventralno tegmentalnem območju (v nadaljevanju VTA). Sproža stimulacijo CŽS. CART peptidi imajo pomembno funkcijo pri uravnavanju energetske homeostaze in sodelujejo s hipotalamičnim-apetitnim krogom. CART je sproščen kot odgovor na ponavljajoče se sproščanje dopamina v nucleus accumbensu (v nadaljevanju NAcc) in tako regulira aktivnost nevronov v tem predelu. Produkcijo CART poviša CREB, protein, ki je vključen v razvoj odvisnosti. CART je lahko pomembna terapevtska tarča v zdravljenju odvisnosti od stimulantov. Je široko zastopan v

CŽS in več endokrinih organih. Najvišja pojavnost peptida je v hipotalamusu. Funkcije CART-a, ki jih modulira hipotalamus, vključujejo zaviranje vnosa hrane, energijsko stimulacijo in regulacijo HPA osi (Fekete in Lechan, 2006). CART peptidi so prisotni v vseh treh komponentah HPA osi, torej v hipotalamusu, hipofizi in nadledvičnih žlezah (Rogge, Jones, Hubert, Lin in Kuhar, 2008). TRH je hormon, ki ga izloča hipotalamus in spodbuja sproščanje TSH iz adenohipofize (prednji reženj). TRH ima kemične značilnosti, podobne antidepressivom. Ima ključno vlogo v regulaciji metaboličnih in hormonskih funkcij. Na njegovo izločanje vplivajo različni nevrotransmiterji, opioidi, stres ter nizke temperature okolja, saj vzdražijo določene zunanje mehanoreceptorje. Nastaja v hipotalamusu, zunaj hipotalamusa v osrednjem živčevju, predvsem v možganskem deblu, podaljšani hrbtenjači in hrbtenjači ter zunaj živčnega sistema, npr. v endokrini trebušni slinavki, črevesju in posteljici. Najpomembnejša naloga TRH je sproščanje TSH iz adenohipofize, med drugim pa vpliva tudi na izločanje prolaktina (zavira) in je nevromodulator v možganih (Rogge idr., 2008; Utiger, b. d.). TRH nevroni, ki so vključeni v hipofiziotropično funkcijo, se nahajajo v hipotalamičnem paraventricularnem nukleusu (PVN) in so sproščeni v perivaskularni prostor hipofiznega transportnega sistema, prispejo pa tudi v anteriorni del hipofize. PVN je ena izmed hipotalamičnih regij, ki je najbolj oživčena s CART aksoni, saj so TRH nevroni zelo oživčeni s CART aksoni. V podaljšani hrbtenjači se CART kolokalizira z adrenalinom. Adrenergični nevroni so znani po tem, da oživčujejo večino TRH nevronov. Morfološke študije so pokazale, da približno polovica adrenergičnih vlaken, povezanih z TRH nevroni v PVN, vsebuje tudi CART. CART signaliziranje je pomembno v regulaciji HPT osi zaradi stimulatornega vpliva CART na TRH izražanje genov. CART poviša TRH mRNA v hipofiziotropičnih nevronih in poviša vsebnost in sproščanje TRH, prav tako pa CRH iz hipotalamusa (Rogge idr., 2008). CART nevroni v hipotalamusu imajo pomembno vlogo v uravnavanju energijskega ravnotežja in so ključni regulatorji pri vnetjih v CŽS. Mehanizem, po katerem CART vzbuja ekspresijo hipofiziotrofični TRH, še ni znan, najbrž je vključenih več signalnih poti. Ker je CART hkrati izražen z adrenergičnimi nevroni iz podaljšane hrbtenjače, se dvigne možnost, da CART potencira akcije kateholaminov na izločanje TRH. CART lahko poviša ravni monoaminov v več predelih podganjih možganov. Najbolj prepoznana funkcija nevronov, ki izhajajo iz možganskega debla in proizvajajo kateholamine na hipofiziotropičnih TRH, je povišanje ravni tiroidnega hormona kot odgovor na mraz. CART in TRH sta lahko hkrati sproščena v cirkulacijo in takrat lahko CART modulira vpliv TRH na celice, sproščene iz adenohipofize. Nevroni, ki sintetizirajo CART v hipotalamusu in podaljšani hrbtenjači, so anatomsko postavljeni tako, da regulirajo hipofiziotrofične nevrone, ki sintetizirajo TRH v PVN (Fekete in Lechan, 2006).



Slika 6: CART nevroni v hipotalamusu imajo pomembno vlogo v uravnavanju energijskega ravnotežja in so ključni regulatorji pri vnetjih v CZS. Ker je CART hkrati izražen z adrenergičnimi nevroni iz podaljšane hrbtenjače, se dvigne možnost, da CART potencira akcije kateholaminov na izločanje TRH. CART in TRH sta lahko hkrati sproščena v cirkulacijo in takrat lahko CART modulira vpliv TRH na celice, sproščene iz adenohipofize. Na ravni hipofize, CART blokira stimulatívni vpliv TRH na sproščanje prolaktina, ne vpliva pa na stimulatívni vpliv TRH na sproščanje TSH. (Fekete in Lechan, 2006).

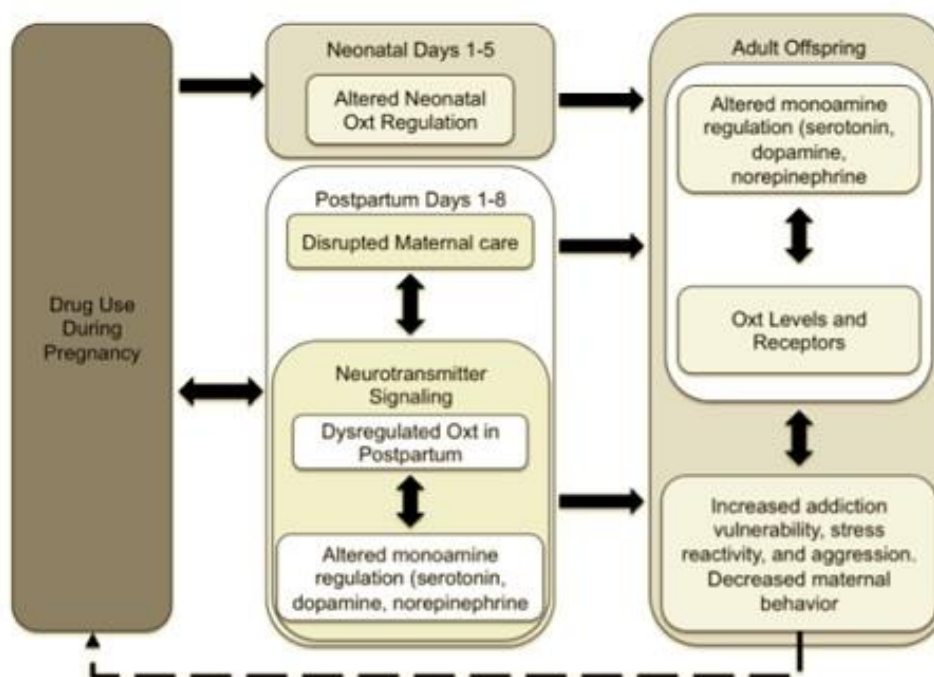
Na *Sliki 6* tako TRH nevroni izražajo še drugi neuropeptid, CART. Ti nevroni se projicirajo v spodnji del hipotalamusa in sprostijo CART in TRH v krvne kapilare. Na ravni hipofize, CART blokira stimulatívni vpliv TRH na sproščanje prolaktina, ne vpliva pa na stimulatívni vpliv TRH na sproščanje TSH.

V post-mortem tkivu žrtev predoziranosti s kokainom so zaznali povišane vsebnosti CART mRNA v nucleus accumbensu in znižane v VTA. Administracija kokaina oz. vseh psihostimulantov poviša število celic, ki izražajo CART v nucleus accumbensu, ampak nezanesljivo spreminjajo izražanje CART peptidov. V študijah ugotavljajo, da so na nevronih, ki vsebujejo CART, dopaminski receptorji, kar pomeni, da na le-te lahko delujejo psihostimulanti, ki zvišujejo ravni dopamina. Ob vbrizgu CART peptida v poskusne živali se v krajšem časovnem obdobju lokomotorična aktivnosti ni spremenila, medtem ko se je po vbrizgu dopamina ali kokaina lokomotorična aktivnost povišala. Ob vbrizgu dopamina in CART peptida hkrati se je lokomotorična aktivnost zmanjšala, kar pomeni, da je CART peptid blokiral delovanje dopamina. Te raziskave nakazujejo, da imajo CART peptidi homeostatično funkcijo v nucleus accumbensu. Ko se povišajo ravni dopamina, se aktivira CART sistem, ki zmanjša oz. nadzira funkcionalne vplive povišanja količine dopamina. CART peptid najdemo tudi v prefrontalnem korteksu, medtem ko samodoziranje kokaina poviša transkripcijo CART gena na tem področju in nakazuje, da bi CART peptidi lahko bili povezani z razvojem odvisnosti in tolerance (Rogge idr., 2008).

3.1.3 Oksitocin

Oksitocin je neuropeptid, ki deluje kot hormon, prav tako pa tudi kot neurotransmitter (Webberley, 2015). Proizveden je večinoma v hipotalamusu, od koder se preko hipofize sprosti v krvni obtok ali druge dele možganov in hrbtenjače, kjer se poveže z oksitocinskimi receptorji (DeAngelis, 2008). Oksitocin, ki je sproščen v krvi, vpliva na maternico in laktacijo, ko je sproščen v možgane, pa vpliva na čustvena, kognitivna in socialna vedenja. (Webberley, 2015). Proizvajanje oksitocina nadzoruje pozitivna povratna zanka. Ta mehanizem omogoča sproščanje hormona, ko se pojavi določen sprožilec. Hormon nato sproži določeno reakcijo v telesu, kot npr. sprožanje krčev med porodom, kar samodejno sproži nadaljnjo proizvodnjo oksitocina v hipotalamusu. Povratna informacija se nadaljuje, dokler se nek proces, kot je npr. porod, ne zaključi (Hormone Health Network, b. d.). Je v pomoč pri reproduktivnih funkcijah, pri ženskah regulira porod in dojenje, pri moških vpliva na premikanje spermijev in proizvodnjo testosterona v modih. Širjenje materničnega vratu in nožnice sproži sprostitvev oksitocina in njegovega vpliva, ki pri porodu poveča gibljivost maternice (Hormone Health Network, b. d.; Webberley, 2015). Oksitocin zavaruje možgane pred ekscitotoksičnostjo med porodom, prav tako pa takoj po porodu na otroka deluje analgetično (Williams in Johns, 2014). Zaradi vpliva, ki ga ima na porod, zdravniki nosečnicam, ki se jim porod ne začne naravno ali se začne upočasnjevati, pogosto vbrizgajo sintetični oksitocin za spodbuditev poroda (Hormone Health Network, b. d.). Vpleten je v nevroadaptivne procese, kot so učenje, spomin in socialna vedenja, prav tako pa v uravnavanje fizioloških odzivov, ki vodijo k prilagajanju na spreminjajoče se zunanje in notranje okolje. Droge pomembno spreminjajo ravnovesje v telesu in vedenju. Toleranca, odvisnost in zasvojenost delujejo preko podobnih mehanizmov kot učenje in spomin. Oksitocin pri podganah zavira lokomotorično hiperaktivnost, ki jo sproža kokain, zmanjšuje razvoj tolerance na kokain ter ponovno samoadministracijo kokaina. Interakcija oksitocina in dopaminergičnih prenosov v nucleus accumbensu, ključni možganski strukturi pri odvisnosti, je najbrž ta pomemben mehanizem, skozi katerega oksitocin uravnava nevroadaptacijo na kokain (Sarnay, 1998). Kokain in druge droge lahko vplivajo na oksitocinsko signaliziranje v določenih časovnih okvirih. Oksitocin ima pomembno vlogo pri odvisnosti od drog. Nekateri vplivi se povezujejo neposredno na dopaminsko signaliziranje v nagrajevalnem krogu, potencialno skozi direktne dopaminsko-oksitocinske receptorje (Williams in Johns, 2014). Dokazano je, da oksitocin zmanjša vedenje, povezano z nagrajevalnim sistemom pri zlorabi drog, čeravno mehanizem, po katerem deluje, še vedno ni točno znan. Zhou idr. (2014) predvidevajo, da oksitocin spreminja dopaminsko aktivnost v mezolimbicnih področjih in glutamatne povezave v kortikalnih področjih. Konkretno npr. oksitocin zavira vplive kokaina na dopaminski sistem v nucleus accumbensu. V študiji Zhou idr. (2014) ugotavljajo, da oksitocin zniža samoadministracijo kokaina in zniža željo po ponovni zlorabi kokaina. Na slednjo lahko oksitocin vpliva preko več mehanizmov. Prvič, oksitocin dokazano zmanjšuje sproščanje dopamina in vezavo na receptorje v mezolimbicnih strukturah, kar ima za posledico nižje nagrajevalne učinke kokaina. Drugič, oksitocin je lahko sam po sebi nagrajevalni dejavnik, kot kokain, kar pomeni, da ob prisotnosti oksitocina telo ne potrebuje enake količine kokaina, da dosežemo enako stopnjo

ojačitve. In tretjič, oksitocin ima zavirajoč vpliv na procese učenja in spomina, kar pomeni, da oksitocin oslabi procesiranje informacij med samodoziranje kokaina, kar vpliva na zmanjšano hrepenenje. Oksitocin prav tako vpliva na socialno vedenje in čustvovanje. Je anksiolitik, kar pomeni, da zmanjšuje anksioznost oz. tesnoba, zmanjšuje stresne odzive, lahko poveča romantično navezanost, spolna vedenja, sproščenost, zaupanje, družbeni spomin in empatijo. Prav tako pomembno vpliva na razvoj čustvene vezi med materjo in otrokom (Hormone Health Networ, b. d.; Webberley, 2015). Čeravno se vedenjski stresni odzivi v adolescenci pojavljajo pogosteje pri ženskah, so v večini primerov moški bolj dovzetni za vplive PIK. Pri obeh spolih lahko opazimo višje anksiozno vedenje. Pri moškem delu populacije lahko opazimo tudi višjo pojavnost agresije (Williams in Johns, 2014). Oksitocin ima pomembno vlogo pri uravnavanju vedenjskega odziva na stres in pri nevroadaptaciji, ki se pojavi kot posledica dolgoročne zlorabe drog. Odziv na stres je pomemben v razumevanju spolnih razlik v odvisnosti od drog in je lahko pomembna tarča za razvoj psiholoških in farmakoloških intervencij. HPA os pri ženskah je, glede na študije, veliko bolj občutljiva na škodljive učinke kokaina in travme zgodaj v življenju kot pri moških. Od kokaina odvisne ženske imajo lahko prav tako močnejši fiziološki odziv na stres, katerega obseg je lahko povezan z možnostjo ponovne zlorabe droge (Brady, 2014). Vedenja, ki so uravnavana s pomočjo oksitocinske signalizacije, kot npr. nevroendokrini odziv na stres, socialne interakcije ter večja verjetnost zlorabe drog, so pogosto tarča prenatalno administriranega kokaina. Samice podgan PIK prav tako doživljajo povišana agresivna vedenja v socialni interakciji z drugimi samicami. Prav tako je pri samicah podgan za znižanje ravni oksitocina v amigdali in povišanja agresivnosti zadoščala izpostavljenost staršem, ki so kronično zlorabljali kokain. Na socialno vedenje v odraslosti je pomembneje vplivala materinska skrb po rojstvu. Razvojne spremembe v oksitocinskem sistemu, v kombinaciji z ostalimi teratogenimi učinki PIK, prispevajo k več vedenjskim fenotipom, vključno s povišano stresno reaktivnostjo, zmanjšanim ali oteženim socialnim vedenjem ter povišanim tveganjem za zlorabo drog. Oksitocin verjetno igra pomembno vlogo v nagrajevalnem sistemu in nadaljujoči se odvisnosti pri materah (Williams in Johns, 2014).



Slika 7: Zloraba drog med nosečnostjo lahko vpliva na spremenjeno neonatalno in postnatalno uravnavanje oksitocina, spremenjeno signaliziranje živčnih prenašalcev in slabo skrb matere za otroka, kar predstavlja višje tveganje za razvoj odvisnosti v mladostništvu in odraslosti. Le-ta nato predvideva tudi slabšo skrb za lastnega otroka in tako nadaljevanje razvoja odvisnosti skozi generacije (Williams in Johns, 2014).

3.2 Perinatalni in postnatalni vplivi

3.2.1 Fiziološke spremembe

Kljub zelo razviti tehnologiji slikovnih preiskav novorojenčkovih možganov (ultrazvok, magnetno resonančno slikanje), nevrološka diagnostika še vedno temelji predvsem na kliničnem nevrološkem pregledu. Z njim lahko ocenimo delovanje CŽS ter do neke mere ugotovimo mesto nevrološke okvare in njeno obsežnost (Neubauer, 1997). Ocena novorojenčkove čuječnosti je pomembno izhodišče celotnega pregleda. Da dobimo vpogled v otrokovo čuječnost, moramo pridobiti podatke o otrokovem ritmu spanja in budnosti. Najugodnejši čas za nevrološki pregled je čas mirne budnosti – stopnja 3 (Tabela 1). Samo v tej stopnji je mogoče pregledati vse funkcije in oceniti, ali je otrokovo stanje optimalno. Pregledovanje določenih stopenj čuječnosti je mogoče oceniti kot nenormalen nevrološki znak. Če pri oceni čuječnosti novorojenček ne doseže stopnje 3 in prevladujeta stopnja 4 in 5, pravimo, da gre pri otroku za t. i. prekomerno vzdražljivost. Prekomerno vzdražljivi novorojenčki imajo tremorozne gibe, cvileč jok in nemiren spanec. Kratki izbruhi visokofrekvenčnega cvilečega joka se običajno pojavljajo pri otrocih, ki so doživeli obporodno dušenje, ter pri tistih z vnetnimi procesi ali krvavitvami v CŽS. Nenehen in cvileč jok pa je značilen za novorojenčke z odtegnitvenim sindromom. Pri otrocih, katerih matere so med nosečnostjo uživale droge ali pomirjevala, tako najpogosteje zasledimo prekomerno vzdražljivost otroka in mišično hipotonijo. Gre za znižan pasivni mišični tonus v trupu, v udih in na obrazu. Je nespecifičen znak in je lahko posledica prizadetosti osrednjega in/ali

periferne živčevja, mišic ali vezivnega tkiva. Prvi znak nevrološke bolezni ali motnje v osrednjem živčnem sistemu pri novorojenčku so lahko krči, ki so pa pogostejši pri nedonošenih otrocih. Pri nedonošenčkih so prav tako pogostejši prikriti napadi, pri katerih gre za spremembe gibanja ali avtonomnih funkcij, npr. nenavadni gibi očesnih zrkel, ritmično žvečenje, pedaliranje ali boksanje (Paro Panjan in Neubauer, 2010).

ZNAČILNOSTI

STOPNJA 1	Oči so zaprte, dihanje redno, ni gibanja
STOPNJA 2	Oči so zaprte, dihanje neredno, ni večjega gibanja
STOPNJA 3	Oči so odprte, ni večjega gibanja
STOPNJA 4	Oči so odprte, gibanje je prisotno, ni joka
STOPNJA 5	Oči so odprte ali zaprte, jok

Tabela 1: Tabela otrokove čuječnosti (Paro Panjan in Neubauer, 2010)

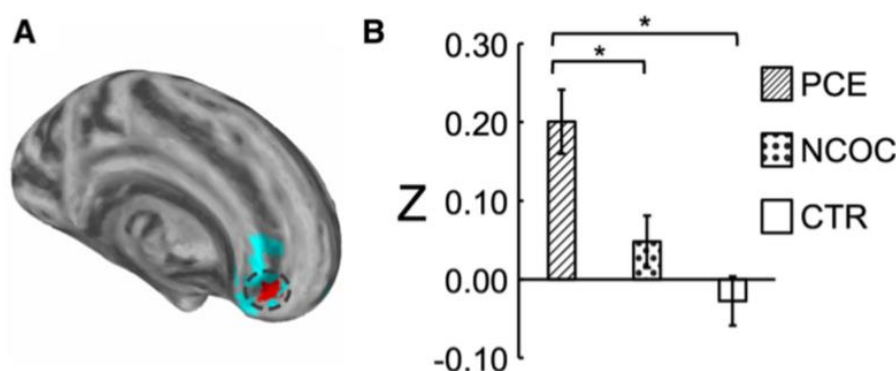
Prenatalna izpostavljenost kokainu lahko prinaša različne biofiziološke vplive, kot so npr. hipertoniya, počasnejša rast v maternici in kasneje v otroštvu, nižjo telesno težo, manjši obseg glave, manjši možganski volumen, zmanjšan krvni pretok v možganih, večji volumen cerebrospinalne tekočine ter razlike v količini sivine in beline v možganih (Bandstra, idr., 2001; Eyster, idr., 1998; Grewen, idr., 2014; Rao, idr., 2007; Richardson, Goldschmidt in Larkby, 2007; Rivkin idr., 2008). Ti vplivi trajajo še vsaj do desetega leta starosti (Richardson, Goldschmidt, Larkby in Day, 2013). Rao idr. (2007) v svoji študiji ugotavljajo, da imajo otroci PIK, vse do adolescence 10 % zmanjšan krvni pretok v možganih, v primerjavi z vrstniki, Avants idr. (2007) pa, da prenatalna izpostavljenost kokainu povzroča večji volumen sivine v amigdali. Razlike v količini sivine in cerebrospinalne tekočine so vezane izključno na prenatalno izpostavljenost kokainu in ne drugim drogam, ne moremo pa vedeti, ali so te spremembe trajne ali se bo volumen omenjenih struktur skozi čas normaliziral (Grewen idr., 2014). Na drugi strani pa Rivkin idr. (2008) dokazujejo, da so, v njihovi študiji volumske spremembe možganov in sivine, lahko posledica uporabe več različnih drog, ne izključno kokaina. Predhodnje študije (Avants, 2007; Dow Edwards, 2006, po Akyuz, 2014; Rivkin idr., 2008; Rao, 2007, po Akyuz, 2014) so prikazale manjšo prostornino kortikalnih in subkortikalnih struktur, vključno s pomembno zmanjšanim corpus callosumom. V lastni študiji so Akyuz idr. (2014), pri otrocih starih od osem do deset let, prepoznali trend manjše prostornine možganskih struktur, ki so se ohranile tudi skozi najstniška leta. Prav tako so preverjali spremembe v obsegu glave, vendar le-ta v življenjskih obdobjih prehaja čez veliko sprememb, tako da niso uspeli poiskati statistično pomembne povezave s prenatalno zlorabo kokaina.

Behnke idr. (po Derauf, Kekatpure, Neyzi, Lester in Kosofsky, 2009) so v svoji študiji zaznali pomembno zmanjšanje volumna v anteriornem delu malih možganov pri posameznikih PIK. Singer idr. (po Derauf, Kekatpure, Neyzi, Lester in Kosofsky, 2009) pa so zaznali manjši volumen v območju corpora callosa. Raziskovalci obeh študij sklepajo, da je opazovana morfološka nenormalnost posledica žilne poškodbe ali ageneze corpus

callosuma kot rezultat izpostavljenosti toksinom. Longitudinalne študije nakazujejo, da je PIK povezana z dolgotrajnimi strukturnimi spremembami v CŽS (Derauf, Kekatpure, Neyzi, Lester in Kosofsky, 2009; Rando, Chaplin, Potenza, Mayes in Sinha, 2013).

V študiji so Salzwedel idr. (2015) z rsfMRI primerjali novorojenčke prenatalno izpostavljene kokainu in drugim drogam (nikotin, alkohol, marihuana in antidepresivi), z novorojenčki, ki snovem niso bili izpostavljeni. Ugotovili so, da je amigdala specifično občutljiva na vplive kokaina, medtem ko katerakoli izmed naštetih drog povzroča spremembe v funkcionalni povezavi amigdale in insule. Upadanje povezav v frontalnem delu insule lahko povežemo z motenimi motoričnimi odzivi (Fallone idr., 2014). Li idr. (2013) so prikazali zmanjšano strukturno povezanost med prefrontalnim korteksom in amigdalo.

Kokain neposredno zavira ponovni privzem dopamina in tako širi dopaminski signal znotraj nagrajevalne poti. Talamus sprejema močan dopaminski input in je tako potencialno dovzeten za dopaminsko bogate snovi, zato lahko napake v talamusu velikokrat pripišemo dopaminergičnemu sistemu (Salzwedel, Grewen, Goldman in Gao, 2016). PIK izpostavlja tudi druge dopaminsko bogate možganske regije, kot so amigdala, prefrontalni korteks in ventralno tegmentalni korteks, večjemu tveganju za funkcionalne motnje, v primerjavi z drugimi drogami. PIK vpliva na neonatalno možgansko funkcionalno povezanost, predvsem med amigdalo in frontalnim korteksom (Mardini idr., 2017). Na Sliki 9 lahko tako opazimo večje motnje v povezanosti v prefrontalnem delu amigdale, otrok ki so bili prenatalno izpostavljeni kokainu, na Sliki 10 pa vidimo, da je to izrazito le za kokain, kar pomeni, da ima le-ta večji vpliv na to povezavo (Salzwedel idr., 2015). Večje so napake v funkcionalni povezanosti, hujše so vedenjske spremembe (Salzwedel, Grewen, Goldman in Gao, 2016).



Slika 8: Specifični vpliv kokaina na frontalni del amigdale v primerjavi s kontrolno skupino in skupino otrok, izpostavljenih drugim drogam. PCE (prenatalno kokainu izpostavljeni posamezniki), NCOC (posamezniki prenatalno izpostavljeni drugim drogam), CTR (kontrolna skupina – posamezniki, ki niso bili izpostavljeni drogam. (Salzwedel idr., 2015).

Ventralni prefrontalni korteks sodeluje pri uravnavanju čustev in zaviranju delovanja amigdale. Načeloma deluje ravno obratno kot amigdala, ki zavira ali spodbuja negativna čustva. Moč nevronskih funkcionalnih in strukturnih povezav med PFK in amigdalo je povezana s pojavom anksioznosti ob napačni uravnavi. PIK povzroča spremembe v

strukturni in funkcionalni povezanosti amigdale, kar lahko sproža nezmožnost ali slabše nadzorovanje negativnih čustev, težje odzivanje na stres ter vedenjske težave, kot so antisocialna osebnost, agresija in delikventnost, saj je amigdala kritična regija pri razvoju in izkustvu stresa in negativnih emocij. V primeru, ko se pojavi kognitivni dražljaj, ki zahteva zaviranje, za nalogo nepomembne čustvene vzburjenosti, so neizpostavljeni posamezniki povišali aktivacijo VPFC, da so zavrli nepotreben čustven odziv v amigdali, medtem ko izpostavljeni posamezniki te zaviralne povezave niso vzpostavili (Li idr., 2013).

PIK lahko sproža kronični stres, ki vpliva na razvojno programiranje s povišanjem ravni kortizola. Kortizol je stresni hormon, ki ga sprošča nadledvična žleza. Povišan kortizol lahko vpliva na nevroendokrini sistem ob odzivu na stresne situacije. Znižanje izraženosti odziva na stres, ki se pojavi zaradi kronične izpostavljenosti stresu, negativno vpliva na uravnavanje koncentracije, delovanje imunskega sistema, motivacije in spanje. Tudi hipokampus in amigdala, ki uravnavata čustveno delovanje, sta občutljiva na vpliv stresnih hormonov (Lambert in Bauer, 2012).

Veliko predkliničnih raziskav se zanaša na mikroskopijo in tehnike histološkega rezanja možganov na podganah, česar pa pri živih ljudeh ne moremo opraviti. V raziskavi avtorji za raziskovanje možganskih regij, ki so povezane z nagrajevalnimi procesi, čustveno regulacijo in motoričnim razvojem, uporabljajo 14 dni staro podgano, saj ima podobno možgansko strukturo kot 6 mesečni dojenček, kar omogoča lažjo primerjavo. V raziskavi dokazujejo, da kokain vpliva na socialno vedenje, višje tveganje za zlorabo drog, občutljivost nagrajevalnega sistema in impulzivnost (McMurray, Oguz, Rumble, Paniagua, Styner in Johns, 2014). Večina prejšnjih študij je zaznala večje spremembe v prefrontalnih in frontalnih kortikalnih predelih in minimalne ali ničelne spremembe v subkortikalnih delih. V tej študiji pa so zaznali velike spremembe v subkortikalnih predelih in manjše v glavnih kortikalnih, kar nakazuje, da se ne moremo zagotovo zanašati na študije na podganah, saj so lahko spremembe odvisne od (živalske) vrste (McMurray idr., 2014).

Zloraba in zanemarjanje otrok, ki je pogosta med uporabniki drog, se povezuje z dolgoročnimi spremembami v delovanju HPA osi in v odzivu avtonomnega živčevja na različne stresorje. Neugodne razmere v otroštvu tako negativno vplivajo na vse faze v procesu odvisnosti, vključno z začetkom zlorabe drog, kompulzivnim jemanjem, pojavom odvisnosti in dolgotrajnem vzdrževanju odvisnosti. (Dube idr., 2003 po Elton, Smitherman, Young in Kilts, 2015).

V določenih študijah so opazili, da je prenatalna izpostavljenost kokainu povezana s slabšo motoriko in slabšo samoregulacijo, kar lahko povežemo z okvarami frontalnega možganskega režnja, prav tako pa lahko sproži manj optimalne reflekse (Richardson, Goldschmidt in Willford, 2008; Singer, Arendt, Minnes, Farkas in Salvator, 2000, po Ross, Graham, Money in Stanwood, 2015; Tronick idr., 2005). Psihološke težave, povezane predvsem s samoregulacijo, se pojavljajo v vseh starostnih skupinah (Chaplin, Freiburger, Mayes in Sinha, 2010; Eiden idr., 2009; Tronick idr., 2005). Dosedanje študije poročajo, da

PIK napoveduje slabši vizualni spomin ter okvarjeno vizualno prepoznavanje in slušno razumevanje (Jacobson, Jacobson, Sokol, Martier in Chiodo, 1996, po Beeghly idr., 2014; Singer idr., 2001), okvarjene ali oslABLJENE afekte (Tronick idr., 2005), napake v delovnem spominu, predvsem v stresnih situacijah ter večje tveganje za zaostali duševni razvoj (Li idr., 2009; Noland idr., 2005; Schroder, Snyder, Sielski in Mayes, 2004). Spremembe v duševnem razvoju, ki so povezane z PIK, lahko izhajajo tudi iz okoljskih dejavnikov, npr. vključenost staršev oz. skrbnikov v otrokovo življenje, število skrbnikov, nadaljevanje zlorabe kokaina pri skrbnikih, slabo duševno stanje skrbnikov ipd.. Vendar Chiriboga, Kuhn in Wasserman (2014) v raziskavi ugotavljajo, da vplivi teh okoljskih dejavnikov pripomorejo k višjemu tveganju po PIK. Sodeč po ugotovitvah Richardona idr. (2016) je psihološki distress staršev okoljski faktor, ki najpomembneje vpliva na distress izpostavljenih otrok. V študiji starši sami poročajo, da zaznavajo pri otroku višji psihološki distress, ko le tega zaznavajo tudi pri sebi, vključno z lastno nujno pomočjo. To lahko kaže na povišano ranljivost na psihološki distress pri otrocih PIK. Prav tako pa starši, ki doživljajo psihološki distress, otrokovo vedenje vidijo v bolj negativni luči kot starši, ki psihološkega distressa ne čutijo.

3.2.2 Hiperkinetičnost

Kot posledica PIK se lahko pojavi hiperkinetičnost, ki je ena najpomembnejših motenj otrok in močno poveča nagnjenost k razvoju odvisnosti. Pogostejša je pri posameznikih, ki imajo manjši volumen prefrontalne skorje ter motnje v pravilnem delovanju neurotransmitterske sistema, kar vpliva predvsem na delovanje izvršilnih funkcij in povzroča pretirano dejavnost ali impulzivnost (Nacionalni inštitut za javno zdravje, 2016). Je precej pogosta, v večini pa se pojavlja pri dečkih. Kaže se v trmoglavosti, nemirnosti, nepremišljenosti, prenatrženosti, pomanjkljivi pozornosti ter dovzetnosti za negativno samopotrjevanje. Najnovejše ugotovitve o neuravnoteženi aktivnosti mezolimbicnih dopaminskih nevronov pojasnjujejo znano lastnost oseb s to motnjo, da celo tisti z relativno uspešnim življenjskim delovanjem ob stiku s psihoaktivnimi snovmi zlahka izgubijo nadzor (Auer, 2001).

3.2.3 Izvršilne funkcije

PIK lahko pomembno vpliva na izvršilne funkcije kasneje v življenju. Izvršilne funkcije so potrebne pri samostojnem, namenskem in k cilju usmerjenem vedenju. So kognitivne zmožnosti, ki vključujejo delovni spomin, nadzor inhibicije, procesiranje informacij, kognitivno fleksibilnost, koncentracijo, načrtovanje, supervizijo in samoregulacijske sposobnosti, ki organizirajo in usmerjajo kognitivne, čustvene in vedenjske funkcije, predvsem med aktivnim reševanjem problemov (Lambert in Bauer, 2012; Warner idr., 2006). Specifične izvršilne funkcije so tako npr. kontrola koncentracije in preklon med različnimi kognitivnimi nalogami. Patološke študije kažejo, da izvajanje izvršilnih funkcij izhaja iz prefrontalnega korteksa in njegovih subkortikalnih povezav. Avtorji ugotavljajo, da se kokainu izpostavljenim otrokom frontalna projekcijska vlakna počasneje razvijajo. Ker so to področja, pomembna za izvajanje izvršilnih funkcij, lahko sklepamo, da bodo

izpostavljeni otroci imeli težave pri nalogah, povezanih z izvršilnimi funkcijami. V študiji ugotavljajo, da so izpostavljeni otroci imeli pomembno večje težave pri časovno omejeni nalogi, ki vključuje premikanje med zaporedji števil in zaporedji črk. Prav tako so se otroci slabše odrezali pri časovno omejeni nalogi, pri kateri so bila imena barv obarvana z drugačno barvo od zapisane (Warner idr., 2006). PIK tako povezujemo z manj optimalnim delovanjem izvršilnih funkcij vse od otroštva do zgodnje odraslosti (Lambert in Bauer, 2012).

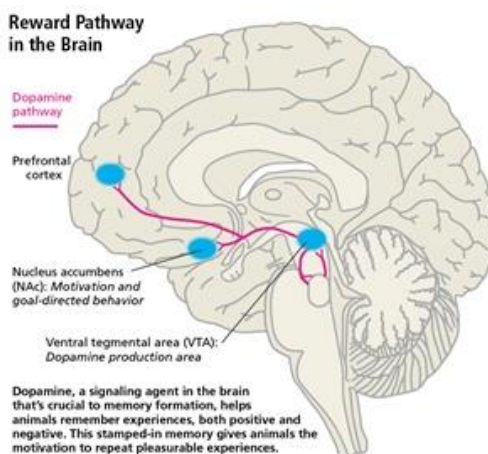
3.2.4 Kognitivne spremembe

Spremembe v fetalnem razvoju monoaminergičnega sistema lahko kratko ali dolgoročno učinkujejo na pozornost in kognitivni razvoj (Ross, Graham, Money in Stanwood, 2015). Že mlajši otroci, ki so bili prenatalno izpostavljeni kokainu, lahko imajo težave s pozornostjo in impulzivnostjo ter počasnejšo vizualno-motorično hitrost (Bandstra, idr., 2001; Dennis, Bendersky, Ramsay in Lewis, 2006; Kable, Coles, Lynch in Platzman, 2008; Morrow idr., 2006; Savage, Brodsky, Malmud, Giannetta in Hurt, 2005). Te težave, vključno z učnimi težavami ter težavami z načrtovanjem (Warner idr., 2006), lahko otroku življenje še dodatno otežijo v šolskem obdobju.

3.3 Dolgoročni učinki v obdobju odraščanja

3.3.1 Dopaminska nagrajevalna pot in zloraba drog v mladostništvu

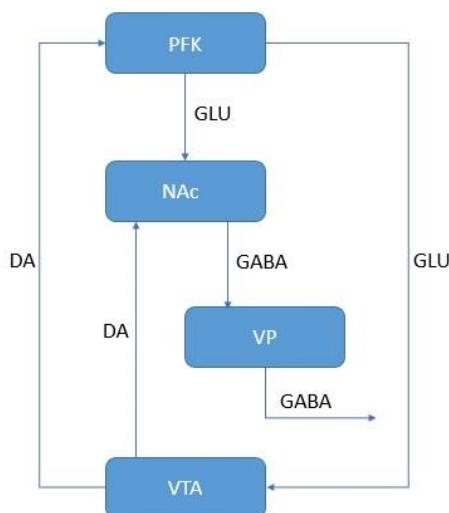
Dopamin je v možganih odgovoren za ustvarjanje spominov in ponovno spominjanje pozitivnih ali negativnih izkušenj. Ta vtisnjen spomin pa sproža nadaljnjo motivacijo po ponovitvi ugodnih izkušenj.



Slika 9: Potek dopaminske nagrajevalne poti od VTA do NAcc in PFK (Piore, 2015).

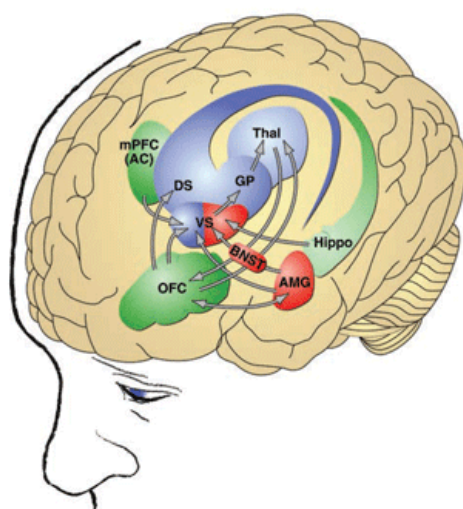
Obstajajo štiri dopaminergične poti; nigrostriatalna, tuberoinfundibularna, mezolimbčna in mezokortikalna. Slednji dve sta pomembni v nagrajevalnem sistemu. Mezolimbčna pot potuje od VTA do NAcc. Disregulacija predstavlja pomembno vlogo v razvoju in vzdrževanju odvisnosti. Hlepenje, ki vsebuje motivacijsko komponento pripisujemo nagrajevalnim dražljajem iz NAcc. Stopnja dopaminskega prenosa v mezolimbčni poti

visoko korelira z magnitudo hlepenja po nagrajevalnem dražljaju. NAcc je sestavljen iz spinalnih nevronov, ki sprejmejo prispevek dopaminergičnih nevronov iz VTA in glutamergičnih iz hipokampusa, amigdale in PFK. Ko so spinalni nevroni aktivirani, sprostijo GABAergične nevrone. Preko GABA zaviramo poželenje in hlepenje, ki bi nas drugače usmerjalo k hrani ali drogi. Mezokortikalna pot je nadaljevanje mezolimbicne poti in poteka od VTA do PFK. Skupno ju lahko imenujemo mezokortikolimbicna dopaminska pot. Iz PFK se sprošča glutamat, ki pa vpliva na učenje in pomnjenje (nagrade).



Slika 10: Mezokortikolimbicna pot predstavlja potovanje dopamina iz VTA do NAcc in PFK. Iz PFK se sprošča glutamat, ki potuje do NAcc in VTA in vpliva na učenje in pomnjenje.

Zasvojljive droge, kot je kokain, nagrajujejo in tako spodbujajo dopaminsko nagrajevalno pot. Kokain sproži povišane impulze iz NAcc, ki sprožijo aktivno delovanje nagrajevalne poti. Ob dolgotrajnem uživanju kokaina se tudi ob odsotnosti droge nagrajevalni sistem aktivira zaradi poželenja po drogi.



Binge/intoxication

- ventral striatum (VS), including nucleus accumbens
euphoria, reward
- dorsal striatum (DS)
habits, perseveration
- global pallidus (GP)
habits, perseveration
- thalamus (Thal)
habits, perseveration

Withdrawal/negative affect

- amygdala (AMG), bed nucleus of the stria terminalis (BNST), together also known as the "extended amygdala"
malaise, dysphoria, negative emotional states
- ventral striatum (VS)
decreased reward

Preoccupation/anticipation

- anterior cingulate (AC)
- prefrontal cortex (mPFC), orbitofrontal cortex (OFC)
subjective effects of craving, executive function
- basolateral nucleus of the amygdala
conditioned cues
- hippocampus (Hippo)
conditioned contextual cues

Slika 11: Faze razvoja odvisnosti (Koob, b.d.)

Na Sliki 11 vidimo razložen razvoj odvisnosti v nagrajevalnem sistemu. Tako kot sistem deluje pri materi, ki drogo uživa, deluje tudi pri plodu, ki se razvija v materinem telesu. Glede na to, da določene strukture na določeni točki še niso popolnoma razvite, je lahko škoda še večja kot pri odraslih.

1. FAZA: »INTOKSIKACIJA«

Mezokortikolimbični dopaminski sistem in področja v ventralnem striatumu so vključena v pozitivno nagrajevanje vpliva drog med intoksikacijo. VTA sprošča dopamin, ki pri posamezniku sproži nagrajevalni občutek, bazalni gangliji pa so vključeni v procesiranje nagrade in oblikovanje navad (Koob, b. d.).

2. FAZA: »ODTEGNITEV«

V tej fazi se aktivira sistem za odgovor na stres, torej HPA os, prav tako pa se zmanjša dopaminska aktivnost. Tako telesni kot možganski odziv na stres vključujeta sproščevalni hormon kortikotropin (CRH), ki deluje v hipotalamusu, hipofizi ali amigdali. S ponavljajočo zlorabo in odtegnitvijo HPA odziv oslabi, zunanju hipotalamični odziv pa postane bolj občutljiv. NAcc v tej fazi spodbuja možgansko aktivnost, da bi dosegli podobno raven nagrajevalnega občutka, torej sproža motivacijo in k cilju usmerjeno vedenje. Odvisnost v amigdali sproži spremembe v čustvenem odzivanju, kar pomeni, da posamezniki postanejo bolj razdražljivi, anksiozni in pod stresom (Koob, b. d.).

3. FAZA: »PREZASEDENOST IN PRIČAKOVANJE«

Ta faza vključuje glutamatno signalno prenašanje iz prefrontalnega korteksa, bazolateralne amigdale, inzule in hipokampusa v podaljšano amigdalo in NAcc. PFK ima pomembno vlogo pri mislih in dejanjih, medtem ko orbitofrontalni korteks skrbi za nadzorovanje vedenja. Hipokampus spreminja in popravlja naša poželenja, glede na to, ali imajo negativne ali pozitivne posledice. Te spremembe se pojavljajo glede na naše spomine (Koob, b. d.).

PIK je zanesljiv marker za potencialni razvoj vedenjskih težav v mladostništvu, vključno s težavami povezanimi z zlorabo drog. PIK se povezuje s kasnejšo zlorabo drog, saj poškoduje regije, ki so bogate z monoamini in nadzorujejo inhibitorni sistem in tvegano vedenje (Delaney-Black idr., 2011; Minnes idr., 2014). Yip idr. (2014) ugotavljajo, da je zmanjšana aktivnost prefrontalnega korteksa, anteriornega cingulatnega korteksa, ventralnega striatuma in hipokampusa, ki so jih zaznali pri mladostnikih PIK, pokazatelj občutljivosti za razvoj odvisnosti. Kokain vpliva na razvoj kortiko-striatalne-limbične poti, ki skrbi za procesiranje čustev in nagrajevanja. Raziskovalci ugotavljajo, da PIK nakazuje višje tveganje zlorabe drog pri štirinajstih (Delaney-Black idr., 2011), petnajstih (Minnes idr., 2014) in šestnajstih (Frank idr., 2011) letih ter da bodo mladostniki PIK z večjo verjetnostjo zlorabljali kokain in druge droge v primerjavi s prenatalno neizpostavljenimi vrstniki. PIK je pomemben dejavnik tveganja pri kasnejši zlorabi kokaina. Živalske študije so pokazale, da PIK vpliva

na samodoziranje kokaina ter na vedenje po doziranju. Podgane PIK so si več kot trikrat več samoadministrirale kokain kot kontrolni subjekti (Keller idr., 1996, Po Delaney-Black idr., 2011). Študije na ljudeh so kot posledico PIK ugotovile vedenjske težave in težave z impulzivnostjo, le-ti pa sta znana dejavnika tveganja za razvoj zlorabe drog v mladostništvu. Raziskovalci ugptavljajo, da sta tako prenatalna kot postanatalna izpostavljenost kokainu povezani z zlorabo kokaina pri 14 letih. Veliko bioloških mater, ki je zlorabljal kokain med nosečnostjo, je zlorabljal kokain tudi po testiranju po 14 letih. Zloraba kokaina pri materi je povezana tudi z dvema situacijama, ki prav tako vplivata na razvoj otroka, to je revščina in strog vzgojni slog. Te povezave lahko močno vplivajo na opazovane odnose med PIK in zlorabo kokaina v mladostništvu (Delaney-Black idr., 2011). Drugi dejavniki tveganja, ki povečujejo zlorabo drog pri mladostnikih, so ADHD, agresivnost, slabo strukturirano domače okolje, slabi vzgojni slogi, nizki akademski dosežki, slab odnos starš-otrok, zloraba drog pri vrstnikih, depresija, zloraba in izpostavljenost nasilju (Minner idr., 2014; Richardson, Larkby, Goldsmith in Day, 2013). V študiji so vedenjske težave in težave z agresivnostjo opazili pri otrocih, starih med šest in petnajst let (Min idr., 2014). Avtorji nedavnih preglednih člankov (Ackerman, Riggins in Black, 2010; Buckingham-Howes, Berger, Scaletti in Black, 2013) ugotavljajo, da so vedenjske težave najkonsistentnejša posledica PIK. Na vedenjske težave pa močno vplivajo tudi drugi dejavniki, npr. depresivni simptomi pri materi, socioekonomski status, domače okolje in načini vzgoje, starševska zloraba drog ter nasilje v družini in bližnjem okolju (Richardson, Goldschmidt, Larkby in Day, 2013). Višja prenatalna izpostavljenost prinaša močnejše odklonilno vedenje. Tako izrazito, vase usmerjeno, vedenje kot izrazito vedenje, usmerjeno v zunanje okolje, je lahko posledica PIK. Pomembnejši vpliv kot sama PIK pa imajo sociodemografski ali okoljski dejavniki. V vase usmerjeno vedenje vključujemo socialno osamitev, nezadovoljstvo s sabo, depresijo in anksioznost, medtem ko vedenje, usmerjeno v zunanje okolje, predstavljata npr. delikventnost in agresivnost. Dejavniki, ki uravnavajo izražanje vedenja, so lahko spol, prenatalna izpostavljenost večim drogam, izpostavljenost družinskemu nasilju, depresija skrbnika ter manj kvalitetno domače okolje (Lambert in Bauer, 2012). Visoka izpostavljenost kokainu v prenatalnem obdobju nakazuje na problematično, destruktivno vedenje, vključno z agresijo in delikventnostjo pri sedem let in devet let starih otrocih (Bada, idr., 2011; McLaughlin idr., 2011). Vedenje PIK posameznikov je manj socialno usmerjeno, prav tako pa lahko zaznamo večjo pojavnost depresivnih in anksioznih simptomov (Richardson, Goldschmidt, Larkby in Day, 2013). Ženske, ki uživajo kokain v nosečnosti, so nagnjene k temu, da zlorablajo tudi druge substance, npr. alkohol, cigarete in marihuano, vse te pa so povezane z neprimernim vedenjem in zgodnejšo zlorabo drog (Min idr., 2014). Sodeč po raziskavi Richardson, Larkby, Goldsmith in Day (2013) PIK v prvem trimesečju predpostavlja zlorabo drog v mladostništvu, medtem ko se le-ta po izpostavljenosti v drugem ali tretjem trimesečju ne pojavi zagotovo. Richardson, Larkby, Goldsmith in Day (2013) dokazujejo vpliv PIK tudi ob odsotnosti drugih dejavnikov tveganja.

3.3.2 Razlike v spolu

Večina študij je prepoznala razlike v spolu pri izražanju vplivov PIK (Bennett, Marini, Berzenski, Carmody in Lewis, 2013). Bennett (2008) v svoji študiji ugotavlja, da so moški precej bolj ogroženi za vplive kokaina. Čeprav točnega mehanizma vpliva kokaina na spremembe v kognitivni sposobnosti ne poznamo, imamo vedno več dokazov, da ima kokain pri moških močnejši negativen vpliv. Glede na to, da kokain ob zlorabi pri moških sproža močnejšo vazokonstrikcijo, je mogoče, da se enako zgodi pri plodu moškega spola (Kaufman, idr., 2001).

3.3.3 Razlike v puberteti

Prejšnje študije so se večinoma osredotočale na razlike v pubertetnem statusu, medtem ko bi bilo pomembno raziskati vpliv kokaina tudi na pubertetni tempo. Pubertetni status je posameznikov pubertetni razvoj pri določenih letih, ki se primerja s posamezniki enakega spola in starosti. Pubertetni tempo pa je obseg razlik v pubertetnem razvoju, ki se pojavijo v določenem časovnem obdobju. Tako Bennett idr. (2015) ugotavljajo, da prenatalna izpostavljenost kokainu nakazuje na počasnejši pubertetni tempo v zgodnji adolescenci, tako pri fantih kot pri dekletih. Študija dokazuje, da otroci PIK doživljajo počasnejši pubertetni razvoj. Če se ta počasnejši tempo razvoja nadaljuje skozi adolescenco, lahko posamezniki doživljajo zakasnjeno fizično dozorevanje v primerjavi z vrstniki. Počasnejši pubertetni tempo lahko zviša tveganje za nastanek nekaterih bolezni zaradi počasnejše celične diferenciacije. Kaltiala-Heino, Kosunen in Rimpela (2003) so v študiji ugotovili, da lahko imajo fantje s počasnejšim pubertetnim razvojem več vedenjskih težav, večjo verjetnost zlorabe drog in pogostejše depresivne simptome. PIK vpliva na noradrenergični sistem, ki igra pomembno vlogo pri uravnavanju hipotalamusa. Hipotalamus vsebuje celice, ki proizvajajo gonadotropne hormone, ti pa sodelujejo pri pubertetnem razvoju, predvsem pri začetku pubertete (Bennett idr., 2015; Plant, 2002). V študiji De Genna, Goldschmidt in Richardson (2014) so predstavili dokaze o neposrednem vplivu zlorabe kokaina v prvem trimesečju, na starost ob prvem spolnem odnosu. Posamezniki, ki so bili prenatalno izpostavljeni kokainu, so bolj dovzetni za zlorabo drog, kar pa vpliva na zgodnejši začetek spolnega vedenja, ki je pri kokainu izpostavljenih posameznikih prej kot pri ostalih vrstnikih. V rezultatih študije niso zaznali razlik v spolu.

3.3.4 Kognitivne spremembe

Čeravno PIK ne povzroča na splošno nižje inteligence, določeni raziskovalci ugotavljajo, da ima negativen vpliv na kognitivne sposobnosti v povezavi z jezikom. Več študij kaže, da je povezana s težavami v razvoju jezikovnih spretnosti, predvsem v šolskem obdobju in adolescenci (Bandstra idr., 2011, po Ross, Graham, Money in Stanwood, 2015; Chiriboga, Kuhn in Wasserman, 2014; Lewis idr., 2011). Bennett (2008) v študiji dokazuje, da je pojav deficitov v jezikovnih zmožnostih otrok močnejše pogojen z materino verbalno inteligentnostjo kot pa zgolj z izpostavljenostjo kokainu. Ker jezikovne zmožnosti matere, ki zlorablja drogo, skozi čas upadajo, lahko tukaj zaznamo posredni vpliv kokaina na jezikovne zmožnosti otroka. Hurt idr. (2001) so v študiji ugotovili, da ima na otroke, ki zaostajajo v razvoju in so bili prenatalno izpostavljeni kokainu, velik vpliv domače okolje. Singer idr. (2002; 2004) pa so ugotovili, da je bila kakovost domačega okolja najmočnejši napovednik kognitivne sposobnosti pri dve in štiriletnih otrocih. Neskladnosti med vplivi PIK lahko tako povežemo z vplivi postnatalnega okolja (Forray in Foster, 2015).

Bennett (2008) je v raziskavi ugotovil, da prenatalna izpostavljenost kokainu prinaša nižje IQ točke med četrtem in devetim letom starosti pri fantih, a ne pri puncah. Prav tako poroča o nadaljevanju upada kognitivnih sposobnosti vse v preadolescenco.

4 BIOPSIHOSOCIALNA OBRAVNAVA KOKAINU IZPOSTAVLJENIH OTROK

Ženske, ki zlorablajo droge, bi se morale z zdravnikom ali terapevtsko skupino pogovoriti o nevarnostih, ki jih prinaša zloraba drog med nosečnostjo. Če je zloraba drog redna, je to nujno potrebno povedati babici ali porodničarju, saj bo novorojenček morda potreboval posebno nego (Lees, Raynolds in McCartan, 1999). Pri otrocih, ki že ob rojstvu kažejo simptome PID, moramo preveriti toksičnost v telesu, saj se lahko glede na to čim hitreje lotimo farmakološkega zdravljenja. Farmakološko zdravljenje mora biti specifično usmerjeno, glede na to, kateri drogi oz. katerim drogam je bil otrok izpostavljen. Nadaljevanje zdravljenja, predvsem psihosocialni del pa mora biti usmerjen glede na več dejavnikov tveganja, ne le na učinke specifične droge (Kandall, 2004).

Ker vsi programi pomoči odvisnikom niso primerni za vse odvisnike enako, potrebujemo za optimalno obravnavo konkretne smernice o najbolj ustreznih programih za vsakega posameznika. Odločiti je treba, ali je primeren nizkopražen ali viskopražen program, ambulantni ali bolnišnični način zdravljenja ter ali je nujno takoj spremeniti odvisnikovo okolje ali ne (npr. šolanje). Načrtovati je potrebno dolžino zdravljenja ter rehabilitacijo po njem (Auer, 2001). Pri zdravljenju odvisnosti od drog obstajajo programi za posebne skupine odvisnih, tako npr. obstajajo programi, ki so prirejani posebej za sprejem žensk. Obstajajo tudi ustanove, ki sprejemajo nosečnice ali ženske z otroki. Znano je, da se matere z otroki zdravljenja velikokrat izogibajo ravno zaradi strahu pred ločitvijo od otrok. Za noseče ženske in matere je še posebej pomemben dostop do metod celovite zdravstvene in socialne oskrbe (Auer, 2001).

4.1 Okoljski dejavniki

Negativni okoljski dejavniki, povezani s prenatalno izpostavljenostjo drog, so slaba kvaliteta domačega okolja, zloraba drog skrbnika in psihološka stiska, izpostavljenost nasilju, neprimerna posvojitev ali rejništvo ter slab nadzor staršev. Le-ti dejavniki lahko zvišajo otrokovo ranljivost za razvoj neprimernega vedenja ter podaljšajo, že tako močan, vpliv prenatalne izpostavljenosti kokainu. Na drugi strani pa lahko pozitivni okoljski dejavniki zavarujejo posameznika ali nadomestijo biološke dejavnike tveganja (Bada idr., 2011; Frank idr., 2011; Min idr., 2014; Warner idr., 2011; Singer idr., 2004). Med zlorabo drog pri posameznikih lahko pride tudi do nevroloških obolenj. Možna nevrološka obolenja matere vplivajo na okolje, v katerem bo otrok kasneje odraščal. Matere z nevrološkimi težavami potrebujejo zdravstveno pomoč ter pomoč pri vzgoji in skrbi za otroka (Auer, 2001). Kronična zloraba drog in odvisnost lahko privedeta do motene starševske skrbi. Ženske, ki zlorablajo kokain, so manj vključene v otrokovo življenje, manj občutjive za otrokove stiske in imajo težave pri skrbi za otroka. Spremembe, ki jih povzroči zloraba drog, so lahko tudi nenadne spremembe vedenja ter spremembe v odzivanju na stres (Williams in Johns, 2014). Ženske, ki zlorablajo droge, bodo verjetneje zanemarjale svoje otroke, kar pa

pri otrocih povzroča podobne vedenjske težave kot sama prenatalna izpostavljenost drogam (Williams in Johns, 2014). Ko se otrokov razvoj nadaljuje, se njegovo življenjsko okolje širi, s tem pa se pojavljajo in večajo dejavniki tveganja, ki pripomorejo k neugodnim dejavnikom PIK in tako še povišajo tveganje za razvoj psihopatologije. Bada idr. (2012) v raziskavi ugotavljajo, da se vplivi prenatalne zlorabe kokaina pri posameznikih različno pojavljajo. Individualna značilnost, imenovana odpornost, deluje kot zaščita pred neugodnimi razmerami. Odpornost je proces, ki se spreminja skozi čas z interakcijo med dejavniki tveganja ali zaščitnimi dejavniki. Zaščitni dejavniki lahko spodbudijo posameznikovo kapaciteto za odzive in prilagoditve na neugodne razmere. Otroci in mladostniki, ki so več časa preživeli s starši in kjer se je družina aktivno vključevala v otrokovo življenje, so imeli manj vedenjskih težav kot posamezniki, ki so več časa preživeli z vrstniki.

4.2 Biopsihosocialna obravnava

Na otroke PID ne bi smeli gledati kot na homogeno skupino, temveč kot na ogrožene posameznike, pri katerih lahko zaznamo močne posledice prenatalne izpostavljenosti ali ki nimajo nobenih simptomov PID (Kandall, 2004).

V intervencijah v večjih državah, kjer je zloraba kokaina pogostejša, sodeluje multidisciplinarna skupina poklicev, kot so zdravnik, klinični psiholog, psihiater, socialni delavec, specialist za duševno zdravje otrok, specialist za zlorabo drog, terapevt in podporno osebo (De Miranda in Marquez, 2015).

Ker je najpomembnejši otrokov prvotni odnos, odnos z materjo, je pomembno, da sta v zdravljenje aktivno vključena oba. Če so vključeni še oče, bratje, sestre, člani razširjene družine in prijatelji, je za otroka še toliko bolje, saj zdravljenje poteka v njemu znani in varni okolici. Celotno zdravljenje tako vključuje družinsko terapijo, fizično terapijo, pomoč pri govoru in jeziku, izobraževanje ter psihološke obravnave posameznih članov in mora potekati v kulturnem okvirju družine (De Miranda in Marquez, 2015; Kandall, 2004). Skupna terapija skrbnikov in otrok pomembno pozitivno vpliva na razvoj dobrega odnosa in povišanje otrokove odpornosti na dejavnike tveganja (De Miranda in Marquez, 2015).

Službe za zaščito otrok so odgovorne za široko paleto dejavnosti, kot so preprečevanje nepotrebne ločitve otroka od bioloških staršev, družine in domačega okolja; pomoč otrokom, ki so bili ločeni od staršev in morebitna pomoč pri vrnitvi domov; iskanje primernih rejniških domov za otroke PID, ki se ne morejo vrniti v prvotno družino in okolje ter pomoč otroku in celotni družini ob zdravljenju. Zgolj prenatalna in postnatalna izpostavljenost kokainu ni dovolj za odvzem otroka iz družine, je pa pomemben dejavnik tveganja pri skrbi za otrokovo zdravje in razvoj, ki ga službe za zaščito otrok ne smejo spregledati. Ločitev otroka od staršev in domačega okolja se lahko izvede le, ko je ogroženo otrokovo zdravje in dobrobit. Takoj naslednje najprimernejše okolje, v katerega se otroka preseli, je razširjena družina, saj jih otrok pozna in se bo tako lažje prilagodil in hitreje okreval. V primeru, da tudi ostali družinski člani zlorablajo droge, socialna služba poišče najprimernejšo rejniško družino in ji pomaga pri vzgoji in integriranju otroka v družbo. Delovanje socialne službe je tudi po

tem usmerjeno v čim hitrejšo okrevanje in izboljšanje situacije, da se lahko otrok vrne v prvotno okolje, k biološkim staršem, medtem pa skušajo z nadomestnimi starši ustvariti čim bolj stabilno okolje za otrokovo dobrobit. To pomeni, da se mora potencialno družino vnaprej obvestiti o prenatalni izpostavljenosti drogam. Le-ta lahko pomembno vpliva na otrokovo vedenje, čustvovanje in kognitivne sposobnosti, kar pomeni, da se mora skrbnike o tem vnaprej pripraviti. Mogoče bo potrebno več truda vložiti v pomoč pri otrokovem učenju, več potrpežljivosti, vsekakor pa otroku pokazati, da so starši oz. skrbniki na voljo, da mu pomagajo, ko pomoč potrebuje. Selitev v rejniško družino je že zadnji korak socialne službe, ko se prvotno domače okolje za otroka ne izboljša, saj sprememba nastanitve ogroža otrokov čustveni, fizični, kognitivni in socialni razvoj ter negativno vpliva na vedenjske prilagoditve (Kandall, 2004; Min idr., 2014). Tako pri nadomestnih skrbnikih kot pri bioloških starših pa so pomembne intervencije, ki bi se osredotočale na starševsko opazovanje in nadzor ter na zmanjšano izpostavljenost nasilju, saj to lahko pripomore k zmanjšanju vedenjskih težav pri prenatalno izpostavljenemu otroku (Min idr., 2014). Ob dobrem starševskem nadzoru so se v študiji Min idr. (2014) in Bada idr. (2012) zloraba drog in vedenjske težave zmanjšale.

V večini držav EU kokain kot vzrok prihoda na zdravljenje navajajo v manj kot 10 odstotkih, razen na Nizozemskem, kjer je kokain razlog v 18 odstotkih. Ta odstotek se venomer in povsod zvišuje. Tudi uživalci heroina kokain pogosto navajajo kot drugo drogo svoje odvisnosti (Auer, 2001). Ker so ti odstotki tako nizki, naletimo na težavo, kako najti primerno zdravljenje za mater, odvisno od kokaina in njenega otroka, saj ne obstaja veliko institucij, ki bi se s tem ukvarjale. Ker so primeri nosečih odvisnic ali mater odvisnih od kokaina v Sloveniji tako redki, nimamo nobene institucije, ki bi se ukvarjala specifično s takim zdravljenjem. V Sloveniji se mater odvisnico pospremi na rehabilitacijo, medtem ko za otroka poskrbijo sorodniki ali Center za socialno delo (Kravos, 2017).

Določene institucije, ki sem jih zasledila v ZDA pri zdravljenju odvisnosti v primeru matere z otrokom, ponujajo individualno, skupinsko in družinsko svetovanje, dnevno in nočno nudenje oskrbe, specializirane pediatrične storitve, zdravstveno in starševsko izobraževanje, preprečevanje ponovne zlorabe drog, pomoč z zaposlitvijo ter pomoč pri samostojnem gospodinjstvu (Odyssey House, 2017). Family House NOW je institucija, ki je nastala v 90-ih letih, ob visokem vzponu zlorabe kokaina in kreka. V njej lahko bivajo nosečnice ter matere z otroki in družinami. Ko družine živijo v instituciji, imajo ustaljen urnik od jutra do večera. Celoten čas so vsaj delno nadzorovani, da nimajo možnosti ponovne zlorabe droge, medtem ko imajo otroci psihološko pomoč vedno na voljo (The Philadelphia Inquirer, 2017). V Avstriji, Nemčiji in na Nizozemskem že ravno tako obstajajo specifične klinike za matere odvisnice in njihove otroke, medtem ko jih je v drugih državah zelo malo ali pa niso tako specifične. Matere z otrokom lahko v nekaterih primerih sprejmejo na kliniko za odvajanje od drog ali na drug način poskrbijo, da so povezane z otrokom ali z njim živijo. V Tannenhof centru v Berlinu skrbijo za dve skupini otrok; otroke, katerih starši so v programu odvajanja na kliniki, ter za otroke, ki potrebujejo pomoč v zvezi s podobnimi situacijami iz okolice. Priskrbijo psihološko pomoč, ki otroke nauči, kako se znajti v svetu, kako osebno rasti

in delovati v vsakodnevem življenju, npr. v šoli. Njihov cilj je naučiti otroke življenjskih spretnosti, da se bodo lahko tako psihično kot fizično razvili (Drogenhilfe Tannenhof Berlin, b. d.).

4.2.1 Predšolsko obdobje

Bennett (2008) dokazuje, da je dejavnik, ki bi pomembno, pozitivno lahko vplival na rezultate otrok PIK na IQ testih, vključenost v različne predšolske programe in skupine, ki imajo ustrezno usposobljeno osebje in prirejen kurikulum. Ti programi ponujajo otrokom in staršem vključevanje v družbo drugih staršev in otrok, preizkušanje novih aktivnosti, izkušnje s podpirajočim okoljem, interakcije z vrstniki in spoznavanje novih ljudi ter povratno informacijo o lastnem vedenju, kar pomeni, da pozitivno vplivajo na več vidikov otrokovega razvoja (Kandall, 2004). Prav tako je pomembno, da otrok izkusi individualno terapijo, saj tako izboljša jezikovne sposobnosti in izražanje čustev. Terapevt mu lahko prav tako pomaga pri samoregulaciji, z ustvarjanjem stabilnega okolja, vedenja in urnikov srečanja, razjasnitvijo pričakovanj in pravil, razlago posledic, ki jih ima otrokovo vedenje na druge, prav tako pa lahko skupaj določita rutine in navade, ki se jih naj otrok drži. Z individualno terapijo lahko terapevt otroku pomaga z razumevanjem odnosa z materjo, očetom in osebami v njegovi bližnji okolici. Razumevanje odnosa je pomembno pri vzpostavitvi zaupanja in medsebojnega spoštovanja, gradnji samozavesti, označevanju čustev in meja v odnosu otrok – odrasli (Kandall, 2004).

4.2.2 Šolsko obdobje

Otroci, prenatalno izpostavljeni drogami, so ogroženi posamezniki in kot taki potrebujejo posebno obravnavo tudi v šoli (Kandall, 2004). Specifično otroci izpostavljeni kokainu imajo povečano potrebo po individualnih učnih načrtih in višji podpori, zato jim lahko z dodatnim poučevanjem pomagamo pri učenju in učni uspešnosti (Lambert in Bauer, 2012). V dodatnih urah bi otroku lahko pomagali predvsem s ponovno razlago snovi, fizično dejavnostjo ter individualno terapevtsko obravnavo. Učitelji, ki so v stiku z otroki PID, morajo razumeti njihovo kulturno in socialno okolje, biti seznanjeni s težavami odvisnosti, zlorabe in nasilja, prepoznati neugodna vedenja, ki so posledica PID ter poskrbeti za stabilno, predvidljivo okolje v razredu, ki bo pripomoglo k izboljšanju otrokovih simptomov (Kandall, 2004). V literaturi sem zaznala, da otroke PID velikokrat obravnavajo v šolah za otroke s posebnimi potrebami (Kandall, 2004), a osebno menim, da bi bilo za otroke bolje, če bi jih vključili v normalno šolsko okolje in jim ponudili dopolnilni ali dodatni pouk. V šolo za otroke s posebnimi potrebami bi jih lahko napotili v primeru, da bi zaznali, da kljub dopolnilnemu pouku ne dohitevajo svojih vrstnikov in da jim to povzroča prevelik stres.

5 SKLEPI

Namen zaključne naloge je bil ugotoviti, če in kako prenatalna izpostavljenost kokainu vpliva na razvoj otroka. Ugotovili smo, da prenatalna izpostavljenost kokainu prinaša fiziološke spremembe, kot so nižja telesna teža, manjša prostornina možganov in možganskih struktur ter zmanjšan krvni pretok v možganih. Prav tako vpliva na funkcionalne spremembe v možganih, predvsem v dopaminskem nagrajevalnem sistemu, ki pomembno vpliva na zlorabo drog v mladostništvu in pojav odvisnosti. Vplive PIK lahko opazimo tudi pri delovanju izvršilnih funkcij in kognitivnih sposobnosti, ki prav tako vztrajajo v mladostništvu.

Otrok zaradi vpliva PIK potrebuje za normalno vedenje in vključevanje v družbo celostno biopsihosocialno obravnavo, kar pomeni da mora le-ta zajemati individualne terapije z otrokom, družinske terapije s starši oz. skrbniki, zmanjševanje vpliva negativnih in spodbujanje vpliva pozitivnih okoljskih dejavnikov, vključevanje otroka in družine v določene predšolske programe ter zagotavljanje posebne učne pomoči otrokom v šoli.

Vsaka droga ima ob prenatalni izpostavljenosti različne vplive na otroka, zato bi se morale nadaljnje raziskave področja osredotočati na vplive vsake droge posebej ter zagotoviti ustrezno psihološko obravnavo posameznika.

6 LITERATURA IN VIRI

- Ackerman, J. P., Riggins, T. In Black, M. M. (2010). A review of the effects of prenatal cocaine exposure among school-aged children. *Pediatrics*, 125, 554–565. [PubMed: 20142293].
- Akyuz, N., Kekatpure, M. V., Liu, J., Sheinkopf, S. J., Quinn, B. T., Lala, M. D., Kennedy, D., Makris, N., Lester, B. M. in Kosofsky, B. M. (2014). Structural Brain Imaging in Children and Adolescents Following Prenatal Cocaine Exposure. *Developmental Neuroscience*, 36(0), 316–328. [PubMed: 24994509].
- American Heart Association. (2013). AHA 2013: višja koncentracija možganskega nevtrofičnega faktorja štiti pred pojavom srčno-žilnih dogodkov?. Pridobljeno 15. 5. 2017 na <http://www.sicardio.org/showdoc.php?novica=1384726718>
- Auer, V. (2001). *Droge in odvisnost*. Ormož: Samozaložba Ibidem.
- Avants, B. B., Hurt, H., Giannetta, J. M., Epstein, C. L., Shera, D. M., Rao, H., Wang, J. In Gee, J. C. (2007). Effects of heavy in utero cocaine exposure on adolescent caudate morphology. *Pediatric Neurology*, 37(4), 275–279. [PubMed: 17903672].
- Bada, H. S., Bann, C., Bauer, C. R., Shankaran, S., Lester, B., LaGasse, L., Hammond, J., Whitaker, T., Das, A., Tan, S. In Higgins, R. (2011). Preadolescent behavior problems after prenatal cocaine exposure: Relationship between teacher and caretaker ratings (Maternal Lifestyle Study). *Neurotoxicology and Teratology*, 33(1), 78–87. [PubMed: 20600844].
- Bada, H. S., Bann, C. M., Whitaker, T. M., Bauer, C. R., Shankaran, S., LaGasse, L., Lester, B. M., Hammond, J. In Higgins, R. (2012). Protective Factors Can Mitigate Behavior Problems After Prenatal Cocaine and Other Drug Exposures. *Pediatrics*. Pridobljeno 29. 6. 2017 na <http://www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2011-3306>.
- Bandstra, E. S., Morrow, C. E., Accornero, V. H., Mansoor, E., Xue, L. In Anthony, J. C. (2011). Estimated effects of in utero cocaine exposure on language development through early adolescence. Po Ross, E. J., Graham, D. L., Money, K. M. in Stanwood, G. D. (2015). Developmental Consequences of Fetal Exposure to Drugs: What We Know and What We Still Must Learn. *Neuropsychopharmacology Reviews*, 40, 61–87. [PubMed: 24938210].
- Bandstra, E. S., Morrow, C. E., Anthony, J. C., Accornero, V. H. in Fried, P. A. (2001). Longitudinal investigation of task persistence and sustained attention in children with prenatal cocaine exposure. *Neurotoxicology and Teratology*, 23, 545–559. [PubMed: 11792524].

- Bandstra, E. S., Morrow, C. E., Anthony, J. C., Churchill, S. S., Chitwood, D. C., Steele, B. W., Ofir, A. Y. In Xue, L. (2001). Intrauterine growth of full-term infants: impact of prenatal cocaine exposure. *Pediatrics*, 108, 1309–1319. [PubMed: 11731653].
- Beeghly, M., Rose-Jacobs, R., Martin, B. M., Cabral, H. J., Heeren, T. C. In Frank, D. A. (2014). Level of Intrauterine Cocaine Exposure and Neuropsychological Test Scores in Preadolescence: Subtle Effects on Auditory Attention and Narrative Memory. *Neurotoxicology and Teratology*, 45, 1–17. [PubMed: 23065375].
- Bennett, D. S. (2008). Children's Cognitive Ability from 4- to 9-Years as a Function of Prenatal Cocaine Exposure, Environmental Risk, and Maternal Verbal Intelligence. *Developmental Psychology*, 44 (4), 919–928. [PubMed: 18605824].
- Bennett, D. S., Birnkrant, J. M., Carmody, D. P. In Lewis, M. (2015). Effects of Prenatal Cocaine Exposure on Pubertal Development. *Neurotoxicology and Teratology*, 47, 146–153. [PubMed: 25446013].
- Bennett, D., Marini, V., Berzenski, S., Carmody, D. In Lewis, M. (2013). Externalizing problems in late childhood as a function of prenatal cocaine exposure and environmental risk. *Journal of Pediatrics Psychology*, 38, 296–308. [PubMed: 23248347].
- Biggsby, R., LaGasse, L. L., Lester, B., Shankaran, S., Bada, H., Bauer, C. In Liu, J. (2011). Prenatal cocaine exposure and motor performance at 4 months. *The American Journal of Occupational Therapy*, 65, e60–e68. [PubMed: 25170184].
- Boundless. (2017). *Environmental Impacts on Prenatal Development*. Pridobljeno 17. 5. 2017 na: <https://www.boundless.com/psychology/textbooks/boundless-psychology-textbook/human-development-14/prenatal-development-71/environmental-impacts-on-prenatal-development-274-12809/>.
- Brady, K. T. (2014). *Oxytocin and Cocaine Dependence*. Pridobljeno 2. 6. 2017 na <http://grantome.com/grant/NIH/P50-DA016511-13-5620>.
- Bratanič, B. (2004). Prenatalno obdobje. V L. Marjanovič Umek in M. Zupančič (ur.), *Razvojna psihologija* (str. 146–153). Ljubljana: Založba Rokus.
- Brvar, M. (2006). Zastrupitve s stimulantni amfetaminskega tipa. V Sande, M. (ur.). (2006). *Na spidu 2: stanje na področju sintetičnih drog in kokaina v Sloveniji*. Ljubljana: Združenje DrogArt.

- Brvar, M. (2009). Zastrupitve s kokainom, heroinom, amfetamini, kanabisom, gamahidroksibutiratom in dietilamidom lizergične kisline. *Medicinski razgledi*, 48(1–2), 49–57.
- Buckingham-Howes, S., Berger, S. S., Scaletti, L. A. in Black, M. M. (2013). Systematic review of prenatal cocaine exposure and adolescent development. *Pediatrics*, 131, 1917–1936. [PubMed: 23713107].
- Campbell, S. (2005). *Glej, kako rastem: tridimenzionalni pogled v razvoj in rast ploda v maternici po tednih*. Tržič: Učila International.
- Chaplin, T. M., Freiburger, M. B., Mayes, L. C. In Sinha, R. (2010). Prenatal cocaine exposure, gender, and adolescent stress response: a prospective longitudinal study. *Neurotoxicology and Teratology*, 32(6), 595–604. [PubMed: 20826209].
- Child Psychology. (2017). *Prenatal Development and Birth*. Pridobljeno 17. 5. 2017 na http://highered.mheducation.com/sites/0072820144/student_view0/chapter4/index.html.
- Chiriboga, C. A., Kuhn, L. In Wasserman, G. A. (2014). Neurobehavioral and Developmental Trajectories Associated with Level of Prenatal Cocaine Exposure. *Journal of Neurology and Psychology*, 2(3).
- Covington, C. Y., Nordstrom-Klee, B., Ager, J., Sokol, R. in Delaney-Black, V. (2002). Birth to age 7 growth of children prenatally exposed to drugs: a prospective cohort study. Po Ross, E. J., Graham, D. L., Money, K. M. in Stanwood, G. D. (2015). Developmental Consequences of Fetal Exposure to Drugs: What We Know and What We Still Must Learn. *Neuropsychopharmacology Reviews*, 40, 61–87. [PubMed: 24938210].
- DeAngelis, T. (2008). *The two faces of oxytocin*. Pridobljeno 1. 6. 2017 na <http://www.apa.org/monitor/feb08/oxytocin.aspx>.
- De Genna, N., Goldschmidt, L. In Richardson, G. A. (2014). Prenatal Cocaine Exposure and Age of Sexual Initiation: Direct and Indirect Effects. *Drug and Alcohol Dependence*, December 1, 0, 194–200. [PubMed: 25456330].
- De Miranda, J. In Marquez, A. (2015). *Addiction Professional – Comprehensive care for at-risk children*. Pridobljeno 4. 7. 2017 na <http://doortohope.org/addiction-professional-comprehensive-care-for-at-risk-children/>.
- Delaney-Black, V., Chiodo, L. M., Hannigan, J. H., Greenwald, M. K., Janisse, J., Patterson, G, Huestis, M. A., Partridge, R. T., Agre, J. In Sokol, R. J. (2011). Prenatal and postnatal

- cocaine exposure predict teen cocaine use. *Neurotoxicology and Teratology*, 33(1), 110–119. [PubMed: 20609384].
- Delaney-Black, V., Covington, C., Templin, T., Ager, J., Nordstrom-Klee, B., Martier, S., Leddick, L., Czerwinski, R. H., Sokol, R. J. (2000). Teacher-assessed behavior of children prenatally exposed to cocaine. *Pediatrics*, 106, 782–791. [PubMed: 11015523].
- Dennis, T., Bendersky, M., Ramsay, D. in Lewis, M. (2006). Reactivity and regulation in children prenatally exposed to cocaine. *Developmental Psychology*, 42, 688–697. [PubMed: 16802901].
- Derauf, C., Kekatpure, M., Neyzi, N., Lester, B. In Kosofsky, B. (2009). Neuroimaging of children following prenatal drug exposure. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 20(4), 441–154. [PubMed: 19560049].
- Desforges, M. in Sibley, C. P. (2010). Placental nutrient supply and fetal growth. *International Journal of Developmental Biology*, 54, 377–390. [PubMed: 19876836].
- Drogenhilfe Tannenhof Berlin. (b.d.). *Drogenhilfe Tannenhof Berlin e.V. Kinderbereich*. Pridobljeno 25. 5. 2017 na <http://www.tannenhof.de/kinderhilfe/>.
- Dube, S. R., Felitti, V. J., Dong, M., Chapman, D. P., Giles, W. H. In Anda, R. F. (2003). Childhood Abuse, Neglect, and Household Dysfunction and the Risk of Illicit Drug Use: The Adverse Childhood Experiences Study. Po Elton, A., Smitherman, S., Young, J. In Kilts, C. D. (2015). Effects of childhood maltreatment on the neural correlates of stress- and drug cue-induced cocaine craving. *Addiction Biology*, 20(4), 820–231.
- Eiden, R.D., McAuliffe, S., Kachadourian, L., Coles, C., Colder, C. In Schuetze, P. (2009). Effects of prenatal cocaine exposure on infant reactivity and regulation. *Neurotoxicology and Teratology*, 31(1), 60–68. [PubMed: 18822371].
- Epithelium or epithelial tissue. Pridobljeno 25. 6. 2017 na <http://203.250.122.194/image/Histoimage/newHis/chp2/development.gif>.
- Eyler, F. D., Behnke, M., Conlon, M., Woods, N. S. In Wobie, K. (1998). Birth outcome from a prospective, matched study of prenatal crack/cocaine use: I. Interactive and dose effects on health and growth. *Pediatrics*, 101(2), 229–237. [PubMed: 9445496].
- Fallone, M. D., LaGasse, L. L., Lester, B. M., Shankaran, S., Bada, H. S. In Bauer, C. R. (2014). Reactivity and regulation of motor responses in cocaine-exposed infants. *Neurotoxicology and Teratology*, 43, 25–32. [PubMed: 24583252].

- Fekete, C. In Lechan, R. M. (2006). Neuroendocrine implications for the association between cocaine- and amphetamine regulated transcript (CART) and hypophysiotropic thyrotropin-releasing hormone (TRH). *Peptides*, 27, 2012–2018.
- Feng, Q. (2005). Postnatal consequences of prenatal cocaine exposure and myocardial apoptosis: does cocaine in utero imperil the adult heart?. *British Journal of Pharmacology*, 144, 887–888. [PubMed: 15685202].
- Forray, A. in Foster, D. (2015). Substance use in the perinatal period. *Current Psychiatry Reports*, 17(11).
- Frank, D. A., Rose-Jacobs, R., Crooks, D., Cabral, H. J., Gerteis, J., Hacker, K. A. in Heeren, T. (2011). Adolescent initiation of licit and illicit substance use: Impact of intrauterine exposures and post-natal exposure to violence. *Neurotoxicology and Teratology*, 33(1), 100–109 [PubMed: 20600847].
- Ganapathy, V. (2011). Drug of abuse and human placenta. *Life Sciences*, 88(0), 926–930. [PubMed: 20932493].
- Geršak, K. (2000). Zdravila v nosečnosti. V Rudolf, M. (ur.). (2000). *Zdravila, nosečnost in dojenček*. Ljubljana: Zavod za farmacijo in preizkušanje zdravil.
- Gouin, K., Murphy, K. in Shah, P.S. (2011). Effects of cocaine use during pregnancy on low birthweight and preterm birth: systematic review and metaanalyses. Po Ross, E. J., Graham, D. L., Money, K. M. in Stanwood, G. D. (2015). *Developmental Consequences of Fetal Exposure to Drugs: What We Know and What We Still Must Learn*. *Neuropsychopharmacology Reviews*, 40, 61–87. [PubMed: 24938210].
- Grewen, K., Burchinal, M., Vachet, C., Gouttard, S., Gilmore, J. H., Lin, W., Johns, J., Elam, M. in Gerig, G. (2014). Prenatal cocaine effects on brain structure in early infancy. *NeuroImage*, 101, 114–123. [PubMed: 24999039].
- Gričar, M. in Možina, M. (b. d.). *Najpogostejše akutne zastrupitve z drogami*. Pridobljeno 13. 1. 2017 na: <http://www.pb-begunje.si/gradiva/Gricar1351439046130.pdf>.
- Guardian Recovery Network. (b.d.). *Cocaine Stimulants*. Pridobljeno 4. 4. 2017 s: <http://www.grncare.com/cocaine>.
- Gude, N. M., Roberts, C. T., Kalionis, B. in King, R. G. (2004). Growth and function of the normal placenta. Po Ganapathy, V. (2011). Drug of abuse and human placenta. *Life Sciences*, 88(0), 926–930. [PubMed: 20932493].
- Harvey, J. A. (2004). Cocaine effects on the developing brain: Current status. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27, 751–764. [PubMed: 15019425].

- Hurt, H., Malmud, E., Betancourt, L. M., Brodsky, N. L. in Giannetta, J.M. (2001). A prospective comparison of developmental outcome of children with in utero cocaine exposure and controls using the Battelle Developmental Inventory. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 22, 27–34. [PubMed: 11265920].
- Jacobson, S. W., Jacobson, J. L., Sokol, R. J., Martier, S. S. In Chiodo, L. M. (1996). New evidence for neurobehavioral effects of in utero cocaine exposure. Po Beeghly, M., Rose-Jacobs, R., Martin, B. M., Cabral, H. J., Heeren, T. C. In Frank, D. A. (2014). Level of Intrauterine Cocaine Exposure and Neuropsychological Test Scores in Preadolescence: Subtle Effects on Auditory Attention and Narrative Memory. *Neurotoxicology and Teratology*, 45, 1–17. [PubMed: 23065375].
- Kable, J. A., Coles, C. D., Lynch, M. E. in Platzman, K. (2008). Physiological responses to social and cognitive challenges in 8-year olds with a history of prenatal cocaine exposure. *Developmental Psychobiology*, 50, 251–265. [PubMed: 18335493].
- Kaltenbach, K. (2000). The effects of maternal cocaine abuse on mothers and newborns. Po Ganapathy, V. (2011). Drug of abuse and human placenta. *Life Sciences*, 88(0), 926–930. [PubMed: 20932493].
- Kaltiala-Heino, R., Kosunen, E. in Rimpela, M. (2003). Pubertal timing, sexual behaviour and self-reported depression in middle adolescence. *Journal of Adolescence*, 26(5), 531–545. [PubMed: 12972267].
- Kandall, S. R. (ur.). (2004). *Improving Treatment for Drug-Exposed Infants Treatment Improvement Protocol (TIP) Series 5*. Darby: Diane Publishing Co.
- Kaufman, M. J., Levin, J. M., Maas, L. C., Kukes, T. J., Villafuerte, R. A., Dostal, K., Lukas, S. E., Mendelson, J. H., Cohen, B. M. in Renshaw, P. E. (2001). Cocaine-induced cerebral vasoconstriction differs as a function of sex and menstrual cycle phase. *Biological Psychiatry*, 49, 774–781. [PubMed: 11331085].
- Keller, R. W. Jr., LeFevre, R., Raucci, J., Carlson, J. N. In Glick, S. D. (1996). Enhanced cocaine self-administration in adult rats prenatally exposed to cocaine. Po Delaney-Black, V., Chiodo, L. M., Hannihan, J. H., Greenwald, M. K., Janisse, J., Patterson, G., Huestis, M. A., Partridge, R. T., Ager, J. In Sokol, R. J. (2011). Prenatal and postnatal cocaine exposure predict teen cocaine use. *Neurotoxicology and Teratology*, 33(1), 110–119. [PubMed: 20609384].
- Koegler, S. M., Seidler, F. J., Spencer, J. R. In Slotkin, T. A. (1991). Ischemia contributes to adverse effects of cocaine on brain development: suppression of ornithine

- decarboxylase activity in neonatal rat. *Brain Research Bulletin*, 27(6), 829–834. [PubMed: 1786562].
- Koob, G. F. (b. d.). *The Potential of Neuroscience to Inform Treatment*. Pridobljeno 20. 6. 2017 na: <https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh40/144-151.htm>.
- Kravos, M. (2017). *Zapiski s predavanj*. Neobjavljeno gradivo.
- Lambert, B., Bann, C. M., Bauer, C. R., Shankaran, S., Bada, H. S., Lester, B. M., Whitaker, T. M., LaGasse, L. L., Hammond, J. In Higgins, R. D. (2013). Risk-Taking Behavior among Adolescents with Prenatal Drug Exposure and Extrauterine Environmental Adversity. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 34(9), 669–679.
- Lambert, B. L. In Bauer, C. R. (2012). Developmental and behavioral consequences of prenatal cocaine exposure: a review. *Journal of Perinatology*, 32(11), 819–828.
- Lees, C., Reynolds, K. In McCartan, G. (1999). *Nosečnost: vprašanja in odgovori*. Ljubljana: Mladinska knjiga
- Lester, B. in Padbury, J. F. (b.d.). The Third Pathophysiology of Prenatal Cocaine Exposure. Po Derauf, C., Kekatpure, M., Neyzi, N., Lester, B. In Kosofsky, B. (2009). Neuroimaging of children following prenatal drug exposure. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 20(4), 441–454. [PubMed: 19560049].
- Levitt, P., Harvey, J. A., Friedman, E., Simansky, K. in Murphy, E. H. (1997). New evidence for neurotransmitter influences on brain development. *Trends in Neurosciences*, 20(6), 269–274. [PubMed: 9185309].
- Lewis, B. A., Minnes, S., Short, E. J., Weishampel, P., Satayathum, S., Min, M. O., Nelson, S. In Singer, L. T. (2011). The effects of prenatal cocaine on language development at 10 years of age. *Neurotoxicology and Teratology*, 33(1), 17–24. [PubMed: 20600843].
- Li, Z., Coles, C. D., Lynch, M. E., Hamann, S., Peltier, S., LaConte, S. in Hu, X. (2009). Prenatal cocaine exposure alters emotional arousal regulation and its effects on working memory. *Neurotoxicology and Teratology*, 31, 342–348. [PubMed: 19699795].
- Li, Z., Santhanam, P., Coles, C. D., Lynch, M., Hamann, S., Peltier, S. In Hu, X. (2013). Prenatal cocaine exposure alters functional activation in the ventral prefrontal cortex and its structural connectivity with the amygdala. *Psychiatry Research*, 213(1), 47–55. [PubMed: 23693086].
- Lipton, J. W., Vu, T. Q., Ling, Z., Gyawali, S., Mayer, J. R. In Carvey, P. M. (2002). Prenatal cocaine exposure induces an attenuation of uterine blood flow in the rat. *Neurotoxicology and Teratology*, 24(2), 143–148. [PubMed: 11943502].

- Malanga, C. J., in Kosofsky, B. E. (1999). Mechanisms of action of drugs of abuse on the developing fetal brain. *Clinics in Perinatology*, 26(1), 17–37. [PubMed: 10214541].
- Mardini, V., Rodhe, L. A., Cereser, K. M., Gubert, C. M., da Silva, E. G., Xavier, F., Parcianello, R., Rohsig, L. M., Pechansky, F. In Szobot, C. M. (2017). TBARS and BDNF levels in newborns exposed to crack/cocaine during pregnancy: a comparative study. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 0. [PubMed: 28273279].
- Mayes, L. C. (2002). A behavioral teratogenic model of the impact of prenatal cocaine exposure on arousal regulatory systems. *Neurotoxicology and Teratology*, 24, 385–395. [PubMed: 12009493].
- Mayes, L. C. (1999). Developing brain and in utero cocaine exposure: effects on neural ontogeny. *Development and Psychopathology*, 11(4), 685–714. [PubMed: 10624721].
- Mayes, L. C., Cicchetti, D., Acharyya, S. in Zhang, H. (2003). Developmental trajectories of cocaine-and-other-drug-exposed and non-cocaine-exposed children. Po Ross, E. J., Graham, D. L., Money, K. M. in Stanwood, G. D. (2015). Developmental Consequences of Fetal Exposure to Drugs: What We Know and What We Still Must Learn. *Neuropsychopharmacology Reviews*, 40, 61–87. [PubMed: 24938210].
- McLaughlin, A. A., Minnes, S., Singer, L. T., Min, M., Short, E. J., Scott, T. L. In Satayathum, S. (2011). Caregiver and self-report of mental health symptoms in 9-year old children with prenatal cocaine exposure. *Neurotoxicology and Teratology*, 33, 582–591. [PubMed: 21764256].
- McMurray, M. S., Oguz, I., Rumpel, A. M., Paniagua, B., Styner, M. A. in Johns, J. M. (2014). Effects of prenatal cocaine exposure on early postnatal rodent brain structure and diffusion properties. *Neurotoxicology and Teratology*, 47, 80–88. [PubMed: 25459688].
- MethOIDE. (b.d.). *Chemistry*. Pridobljeno 4.4.2017 na: <http://methoide.fcm.arizona.edu/infocenter/index.cfm?stid=169>.
- Min, M. O., Minnes, S., Lang, A., Weishampel, P., Short, E. J., Yoon, S. In Singer, L. T. (2014). Externalizing Behavior and Substance Use Related Problems at 15 Years in Prenatally Cocaine Exposed Adolescents. *Journal of Adolescence*, 37(3), 269–279. [PubMed: 24636687].
- Minnes, S., Singer, L., Min, M. O., Wu, M., Lang, A. in Yoon, S. (2014). Effects of prenatal cocaine/polydrug exposure on substance use by age 15. *Drug and Alcohol Dependence*, 134, 201–210.

- Morrow, C. E., Culbertson, J. L., Accornero, V. H., Xue, L., Anthony, J. C. In Bandstra, E. S. (2006). Learning disabilities and intellectual functioning in school-aged children with prenatal cocaine exposure. *Developmental Neuropsychology*, 30(3), 905–931. [PubMed: 17083299].
- Morrow, B. A., Elsworth, J. D. In Roth, R.H. (2003). Axo-axonic structures in the medial prefrontal cortex of the rat: reduction by prenatal exposure to cocaine. *Journal of Neuroscience*, 23, 5227–5234. [PubMed: 12832547].
- Nacionalni inštitut za javno zdravje. (2016). Bi prepoznali hiperkinetično motnjo?. Pridobljeno 25. 4. 2017 na: <http://www.nijz.si/sl/bi-prepoznali-hiperkineticno-motnjo>
- Neubauer, D. (1997). *Nevrološki pregled novorojenčka*. Ljubljana: Planprint d. o. o.
- Noland, J. S., Singer, L. T., Short, E. J., Minnes, S., Arendt, R. E., Kirchner, H. L. In Bearer, C. (2005). Prenatal drug exposure and selective attention in preschoolers. *Neurotoxicology and Teratology*, 27(3), 429–438. [PubMed: 15939203].
- Odyssey House. (2017). Moms battling drug and alcohol addiction often face a tough choice: taking care of themselves or taking care of their children. Pridobljeno 24. 5. 2017 na: <http://odysseyhousenyc.org/treatment-programs/for-women-with-children/>.
- Paro Panjan, D. In Neubauer, D. (2010). *Nevrološki pregled novorojenčka*. Ljubljana: Medicinski razgledi.
- Piore, A. (2015). Resetting the Addictive Brain. Pridobljeno 25. 6. 2017 na <http://discovermagazine.com/2015/may/17-resetting-the-addictive-brain>.
- Plant, T. M. (2002). Neurophysiology of puberty. *Journal of Adolescent Health*, 31(6), 185–191. [PubMed: 12470914].
- Plessinger, M. A. in Woods, J. R. (1998). Cocaine in pregnancy. Recent data on maternal and fetal risks. Po Ganapathy, V. (2011). Drug of abuse and human placenta. *Life Sciences*, 88(0), 926–930. [PubMed: 20932493].
- Popolo, M., McCarthy, D. M. in Bhide, P. G. (2004). Influence of dopamine on precursor cell proliferation and differentiation in the embryonic mouse telencephalon. *Developmental Neuroscience*, 26(2–4), 229–244. [PubMed: 15711063].
- Prosen, G. in Zadel, S. (2012). Depresorji in stimulanse centralnega živčnega sistema. V Posavec, A. (ur.). (2012). *Strokovni seminar Droge – prepoznavanje in ukrepanje v predbolnišnični nujni medicinski pomoči*. Zbornik predavanj. Ljubljana: Zbornica

zdravstvene in babiške nege Slovenije – Zveza strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije, Sekcija reševalcev v zdravstvu.

Rao, H., Wang, J., Giannetta, J., Korczykowski, M., Shera, D., Avants, B. B., Gee, J., Detre, J. A. in Hurt, H. (2007). Altered resting cerebral blood flow in adolescents with in utero cocaine exposure revealed by perfusion functional MRI. *Pediatrics*, 120, 1245–1254. [PubMed: 17974718].

Rando, K., Chaplin, T. M., Potenza, M. N., Mayes, L. In Sinha, R. (2013). Prenatal cocaine exposure and gray matter volume in adolescent boys and girls: relationship to substance use initiation. *Biological Psychiatry*, 74, 482–489. [PubMed: 23751204].

Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Flower, R. J. In Henderson, G. (2011). *Pharmacology, 7th edition*. Churchill Livingstone.

Riccio, O., Hurni, N., Murthym S., Vutskits, L., Hein, L. In Dayer, A. (2012). Alpha2-adrenergic receptor activation regulates cortical interneuron migration. *European Journal of Neuroscience*, 36(7), 2879–2887. [PubMed: 22805283].

Richardson, G. A., Goldschmidt, L. In Larkby, C. (2007). Effects of prenatal cocaine exposure on growth: a longitudinal analysis. *Pediatrics*, 120(4), 1017–1027. [PubMed: 17893189].

Richardson, G. A., Goldschmidt, L., Larkby, C. In Day, N. L. (2013). Effects of prenatal cocaine exposure on child behavior and growth at 10 years of age. *Neurotoxicology and Teratology*, 40, 1–8. [PubMed: 23981277].

Richardson, G. A., Goldschmidt, L. In Willford, J. (2008). The effects of prenatal cocaine use on infant development. *Neurotoxicology and Teratology*, 30, 96–106. [PubMed: 18243651].

Richardson, M. A., Grant-Knight, W., Beeghly, M., Rose-Jacobs, R., Chen, C. A., Appugliese, D. P., Cabral, H. J., Liebschutz, J. M. in Frank, D. A. (2016). Psychological Distress Among School-Aged Children with and Without Intrauterine Cocaine Exposure: Perinatal Versus Contextual Effects. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 44(3), 547–560.

Richardson, G. A., Larkby, C., Goldsmith, L. In Day, N. L. (2013). Adolescent Initiation of Drug Use: Effects of Prenatal Cocaine Exposure. *Journal of the American of Child and Adolescent Psychiatry*, 52(1), 37–46.

Rivkin, M. J., Davis, P. E., Lemaster, J. L., Cabral, H., J., Warfield, S. K., Mulkern, R. V., Robson, C. D., Rose-Jacobs, R. In Frank, D. A. (2008). Volumetric MRI study of brain

- in children with intrauterine exposure to cocaine, alcohol, tobacco, and marijuana. *Pediatrics*, 121(4), 741–750. [PubMed: 18381539].
- Rogge, G., Jones, D., Hubert, G. W., Lin, Y. In Kuhar, M. J. (2008). CART peptides, regulators of body weight, reward and other functions. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(10), 747–758. [PMC: 4418456].
- Ross, E. J., Graham, D. L., Money, K. M. in Stanwood, G. D. (2015). Developmental Consequences of Fetal Exposure to Drugs: What We Know and What We Still Must Learn. *Neuropsychopharmacology Reviews*, 40, 61–87. [PubMed: 24938210].
- Salisbury, A. L., Ponder, K. L., Padbury, J. F. In Lester, B. M. (2009). Fetal Effects of Psychoactive Drugs. *Clinics in Perinatology*, 36(3), 595-619. [PubMed: 19732616].
- Salzwedel, A. P., Grewen, K. M., Goldman, B. D. In Gao, W. (2016). Thalamocortical functional connectivity and behavioral disruptions in neonates with prenatal cocaine exposure. *Neurotoxicology and Teratology*, 56, 16–25. PubMed: [27242332].
- Salzwedel, A. P., Grewen, K. M., Vachet, C., Gerig, G., Lin, W. in Gao, W. (2015). Prenatal Drug Exposure Affects Neonatal Brain Functional Connectivity. *The Journal of Neuroscience*, 35(14), 5860–5869. [PubMed: 25855194].
- Sande, M. (2006). Uporaba stimulantov amfetaminskega tipa in značilnosti obiskovanja prirediteljev elektronske glasbe v letu 2005. V Sande, M. (ur.). (2006). *Na spidu 2: stanje na področju sintetičnih drog in kokaina v Sloveniji*. Ljubljana: Združenje DrogArt.
- Sarnay, Z. (1998). *Oxytocin and neuroadaptation to cocaine*. Pridobljeno 1. 6. 2017 na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10074806>.
- Savage, J., Brodsky, N. L., Malmud, E., Giannetta, J. M. in Hurt H. (2005). Attentional functioning and impulse control in cocaine-exposed and control children at age ten years. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 26, 42– 47. [PubMed: 15718883].
- Schenker, S., Yang, Y., Johnson, R. F., Downing, J. W., Schenken, R. S., Handerson, G. I. In King, T. S. (1993). The transfer of cocaine and its metabolites across the term human placenta. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 53(3), 329–339. [PubMed: 8453852].
- Schroder, M. D., Snyder, P. J., Sielski, I. In Mayes, L. (2004). Impaired performance of children exposed in utero to cocaine on a novel test of visuospatial working memory. *Brain and Cognition*, 55(2), 409–412. [PubMed: 15177825].

- Sherk, S. D. (2004). *Prenatal development*. Pridobljeno 17. 5. 2017 na <http://www.healthofchildren.com/P/Prenatal-Development.html>.
- Singer, L. T., Arendt, R., Minnes, S., Farkas, K. In Salvator, A. (2000). Neurobehavioral outcomes of cocaine-exposed infants. Po Ross, E. J., Graham, D. L., Money, K. M. in Stanwood, G. D. (2015). Developmental Consequences of Fetal Exposure to Drugs: What We Know and What We Still Must Learn. *Neuropsychopharmacology Reviews*, 40, 61–87. [PubMed: 24938210].
- Singer, L. T., Arendt, R., Minnes, S., Farkas, K., Salvator, A., Kirchner, H. L., in Kliegman, R. (2002). Cognitive and motor outcomes of cocaine-exposed infants. *JAMA*, 287, 1952–1960. [PubMed: 11960537].
- Singer, L. T., Arendt, R., Minnes, S., Salvator, A., Siegel, A. C. In Lewis, B. A. (2001). Developing language skills of cocaine-exposed infants. *Pediatrics*, 107(5), 1057–1064. [PubMed: 11331686].
- Singer, L. T., Minnes, S., Short, E., Arendt, R., Farkas, K., Lewis, B., Klein, N., Russ, S., Min, M. O. In Kirchner, H. L. (2004). Cognitive outcomes of preschool children with prenatal cocaine exposure. *JAMA*, 291, 2448–2456. [PubMed: 15161895].
- Smerdu, F. (1979). *Kako deluje? Zdravila, strupi, droge*. Ljubljana: Tehniška založba Slovenije.
- Stiles, J. In Jernigan, T. L. (2010). The Basics of Brain Development. *Neuropsychology Review*, 20, 327–348. [PubMed: 2989000]
- Stocco, P., Llopis, J. J., De Fazio, L., Facy, F., Mariani, E., Legl, T., de Cervalho, M., Castillo, A. in Rebollida, M. (2002). *Women and opiate addiction: a european perspective*.
- Stucky, A., Bakshi, K. P., Friedman, E. in Wang, H-Y. (2016). Prenatal Cocaine Exposure Upregulates BDNF-TrkB Signaling. *PLoS ONE*, 11(8). [PubMed: 27494324].
- Tantibanchachai, C. (2014). Teratogens. Pridobljeno 4. 4. 2017 na: <https://embryo.asu.edu/pages/teratogens>
- The Editors of Encyclopaedia Britannica. (b.d.). *Cocaine*. Pridobljeno 19. 1. 2017 na: <http://www.britannica.com/science/cocaine>.
- The Philadelphia Inquirer. (2017). Rehab for mothers – and their children – allows them to recover together. Pridobljeno 25. 5. 2017 na: http://www.philly.com/philly/living/20170208_Rehab_for_mothers_-_and_their_children_-_allows_them_to_recover_together.html.

- Tronick, E. Z., Messinger, D. S., Weinberg, M. K., Lester, B. M., Lagasse, L., Seifer, R., Bauer, C. R., Shankaran, S., Bada, H., Wright, L. L., Poole, K. In Liu, J. (2005). Cocaine exposure is associated with subtle compromises of infants' and mothers' social-emotional behavior and dyadic features of their interaction in the face-to-face still-face paradigm. *Developmental Psychology*, 41(5), 711–722. [PubMed: 16173869].
- Utiger, R. D. (b.d.). *Thyrotropin-releasing hormone*. Pridobljeno 1. 6. 2017 na <https://www.britannica.com/science/thyrotropin-releasing-hormone>.
- Volpe, J. J. (1992). Effect of cocaine use on the fetus. Po Ganapathy, V. (2011). Drug of abuse and human placenta. *Life Sciences*, 88(0), 926–930. [PubMed: 20932493].
- Wang, Y, Buckingham-Howes, S., Prassanna, N., Shijun, Z., Magder, L. In Black, M. M. (2014). Prenatal drug exposure, behavioral problems and drug experimentation among African American urban adolescents. *Journal of Adolescence*, 55(3), 423–431, [PubMed: 24768161].
- Warner, T. D., Behnke, M., Eyler, F. D., Padgett, K., Leonard, C., Hou, W., Garvan, C. W., Schmalfluss, I. M. in Blackband, S. J. (2006). Diffusion tensor imaging of frontal white matter and executive functioning in cocaine-exposed children. *Pediatrics*, 118(5), 2014–2024. [PubMed: 17079574].
- Warner, T. D., Behnke, M., Eyler, F. D. in Szabo, N. J. (2011). Early adolescent cocaine use as determined by hair analysis in a prenatal cocaine exposure cohort. *Neurotoxicology and Teratology*, 33(1), 88–99. [PubMed: 20647046].
- Webberley, H. (2015). *Oxytocin: What is it and what does it do?*. Pridobljeno 1. 6. 2017 na: <http://www.medicalnewstoday.com/articles/275795.php>.
- Wendell, A. D. (2013). Overview and epidemiology of substance abuse in pregnancy. *Clinical Obstetrics Gynecology*, 56(1), 91–96. [PubMed: 23314721].
- Wikipedia. Neural plate. Pridobljeno 25. 6. 2017 na https://en.wikipedia.org/wiki/Neural_plate#/media/File:Neural_crest.svg
- Williams, S. K. In Johns, J. M. (2014). Prenatal and gestational cocaine exposure: Effects on the oxytocin system and social behavior with implications for addiction. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 0, 10–21. PubMed: [23880214].
- Woods, J. R. Jr., Plessinger, M. A. in Clark, K. E. (1987). Effect of cocaine on uterine blood flow and fetal oxygenation. *JAMA*, 257, 957–961. [PubMed: 3806879].

Yip, S. W., Potenza, E. B., Balodis, I. M., Lacadie, C. M., Sinha, R., Mayes, L. C. In Potenza, M. N. (2014). Prenatal Cocaine Exposure and Adolescent Neural Responses to Appetitive and Stressful Stimuli. *Neuropsychopharmacology*, 39, 2824–2834.

Zhou, L., Sun, W.-L., Young, A. B., Lee, K., McGinty, J. E. in See, R. E. (2014). Oxytocin Reduces Cocaine Seeking and Reverses Vhronic Cocaine-Induced Changes in Glutamate Receptor Function. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 1–11. [PubMed: 25539504].

Žigon, D. (2005). *Droge*. Ljubljana: Center marketing internacional.

Žunkovič, M. (2012). Zaužitje droge;...Kaj sledi? V Posavec, A. (ur.). (2012). *Strokovni seminar Droge – prepoznavanje in ukrepanje v predbolnišnični nujni medicinski pomoči*. Zbornik predavanj. Ljubljana: Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije – Zveza strokovnih društev medicinskih sester, bobic in zdravstvenih tehnikov Slovenije, Sekcija reševalcev v zdravstvu.