



**FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT
DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT, L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I
L'ESTAT EN FERRO**
Carmen Hernández Martínez

ISBN:
Dipòsit Legal: T.1225-2011

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

Carmen Hernández Martínez

**FACTORS PRENATALS MATERNS QUE
AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ:
EL PAPER DE L'ANSIETAT, L'EXPOSICIÓ A
LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO**

TESI DOCTORAL

Dirigida per la **Dra. Josefa Canals Sans**
i la **Dra. Victoria Arija Val**

Departament de Psicologia
Centre de Recerca en Avaluació i Mesura de la Conducta
Grup de Recerca NutriSaM



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

TARRAGONA, 2011

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.
Carmen Hernández Martínez
ISBN:/DL:T.1225-2011

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.
Carmen Hernández Martínez
ISBN:/DL:T.1225-2011

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.
Carmen Hernández Martínez
ISBN:/DL:T.1225-2011

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNES QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.

Carmen Hernández Martínez

ISBN:/DL:T.1225-2011

A mis padres.

A Felipe.

*A mi hermano y hermanas,
cuñada y cuñados y
a mis sobrinos.*

*A mis tíos y primos
en especial a Joaquín y Mari,
Carlos y Rubén.*

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.
Carmen Hernández Martínez
ISBN:/DL:T.1225-2011

Agraïments

En primer lloc vull agrair a les meves directores de tesi el deixar-me formar part i treballar amb elles i el gran equip humà que hi ha al seu voltant. Concretament, a la **Dra. Josefa Canals**, li vull donar les gràcies per moltes coses, masses per poder-les expressar. Entre elles, per dipositar la seva confiança i creure en mi des del primer moment, per posar a la meva disposició tots els seus coneixements, per dedicar-me tant de temps, per donar-me ànims sempre que ho he necessitat, per estar al meu costat en moments clau tant personalment com professionalment, per contagiar-me diàriament del seu entusiasme per la investigació, perquè aprendre i estar al seu costat és tan divertit... I a la **Dra. Victòria Arija**, per brindar-me la seva confiança, el seu recolzament i la seva dedicació. Per ajudar-me sempre que ho he necessitat, sobretot amb la metodologia i la estadística, pels bons moments, que han estat molts, i espero que en puguin ser molts més.

A la totes les **famílies** que han col·laborat en aquest projecte. Sense elles aquest treball no hauria pogut ser possible, especialment i als seus nadons que tantes coses m'han ensenyat i que tant m'han fet gaudir.

Als companys de la **Unitat de Pediatria de l'Hospital Sant Joan de Reus**, molt especialment al **Dr. Albert Balaguer**, per ajudar-me a situar-me als inicis de la investigació i obrir-me les portes de l'hospital, al **Dr. Joaquín Escribano** per recolzar que es pogués dur a terme aquest estudi, a **Josep Maria Barroso**, **Rosa Jiménez** i **Susana Larrosa** per les tardes compartides en el seguiment dels infants.

A la **Unitat de Ginecologia i Obstetrícia de l'Hospital Sant Joan de Reus**, per dur a terme l'àrdua tasca de reclutar participants.

Al **Dr. Joan Fernández-Ballart** i la **Dra. Michelle Murphy** per la seva disponibilitat i ajuda sempre que ho he necessitat.

A la **Dra. Teresa Colomina** li vull agrair el seu recolzament, els seus consells i l'ajuda m'ha prestat des de que vaig començar els cursos de doctorat. I al **Sr. Joan Bernadet** li vull donar les gràcies per la seva predisposició a ajudar-me sempre que ha calgut i la seva paciència.

A arrel d'aquest projecte, he tingut l'oportunitat de treballar en diferents ambients, en què he pogut conèixer i compartir grans moments amb moltes companyes i companys als quals també vull agrair la seva estima. Alguns ja han marxat, altres continuen però tots estan presents. Gràcies a la **Susana Martí, Luis Heredia, Òscar Asorey, Sílvia Olivé, Judith Salat, Nancy Babio, Mireia Ruiz**, i molts més companys i companyes tant de la Facultat de Psicologia com de Medicina amb els que també he compartit grans moments. Molt especialment vull agrair tantes coses a la **Núria Aranda, Núria Voltas, Blanca Ribot, Cristina Bedmar, Judit Baos, Sandra Cosi, Cristina Anguiano, Mercé Sáez i Ainara Blanco...** Vam començar sent companyes de feina, però afortunadament s'han convertit en autèntiques amigues. Gràcies per estar en els bons moments, que n'hi ha hagut molts, però gràcies sobretot per haver estat en els dolents, que també n'hi ha hagut algun... Gràcies per les grans xerrades i consells, dinars, cafès, *OciDeFensas, soparillus...* En definitiva, gràcies pel vostre recolzament, confiança i amistat.

També vull donar les gràcies a tots aquells que no formen part de la meua vida a la Facultat, però sí de la meua història personal.

A la meua família, pilar central de la meua vida. Als meus pares **José i Antonia** i germans **Piedad, Jose Antonio i Almudena** perquè absolutament sempre han respectat i m'han recolzat en totes i cadascuna de les decisions que he pres, tant professionalment com personalment. Tot això no hagués estat possible si no els hagués tingut incondicionalment al meu costat. Al meu home **Felipe** per ser com és, per posar-me les coses tan fàcils, per recolzar-me en tots els projectes que he iniciat, per la seva paciència... Perquè és capaç de fer-me riure quan més ho necessito. Pels grans moments compartits i pels projectes que tot just ara iniciem. Perquè l'estimo. Als meus nebots **Adrián, Iago, Eric, Vega, Sofía i Darío** per ser els meus conillets d'índies, per ser les imatges de les meves presentacions, i per recordar-nos diàriament

el nen que tots portem dins... Als meus oncles **Joaquín** i **Mari** i cosins **Carlos** i **Rubén** per acceptar-me a casa seva durant la meva etapa universitària, per tractar-me sempre com una filla/germana més, per formar part de la nostra vida.

Als meus amics, que ja formen part de la meva família. A ells perquè sempre m'han escoltat e intentat entendre el que feia (que no és fàcil...) i sempre m'han recolzat fins i tot participant en aquests projectes. Perquè han estat amb mi en els moments més importants de la meva vida donant-me ànims i empentes. Perquè vull continuar compartint amb ells la meva vida.

A tots vosaltres, Gràcies.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.
Carmen Hernández Martínez
ISBN:/DL:T.1225-2011

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNES QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.
Carmen Hernández Martínez
ISBN:/DL:T.1225-2011

*El descubrimiento social más trascendental de estos
dos últimos siglos es el impacto insospechado en
su vida de adulto de lo acontecido al bebé desde
el vientre de la madre.*

Eduard Punset

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.
Carmen Hernández Martínez
ISBN:/DL:T.1225-2011

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.
Carmen Hernández Martínez
ISBN:/DL:T.1225-2011

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.
Carmen Hernández Martínez
ISBN:/DL:T.1225-2011

ÍNDIX

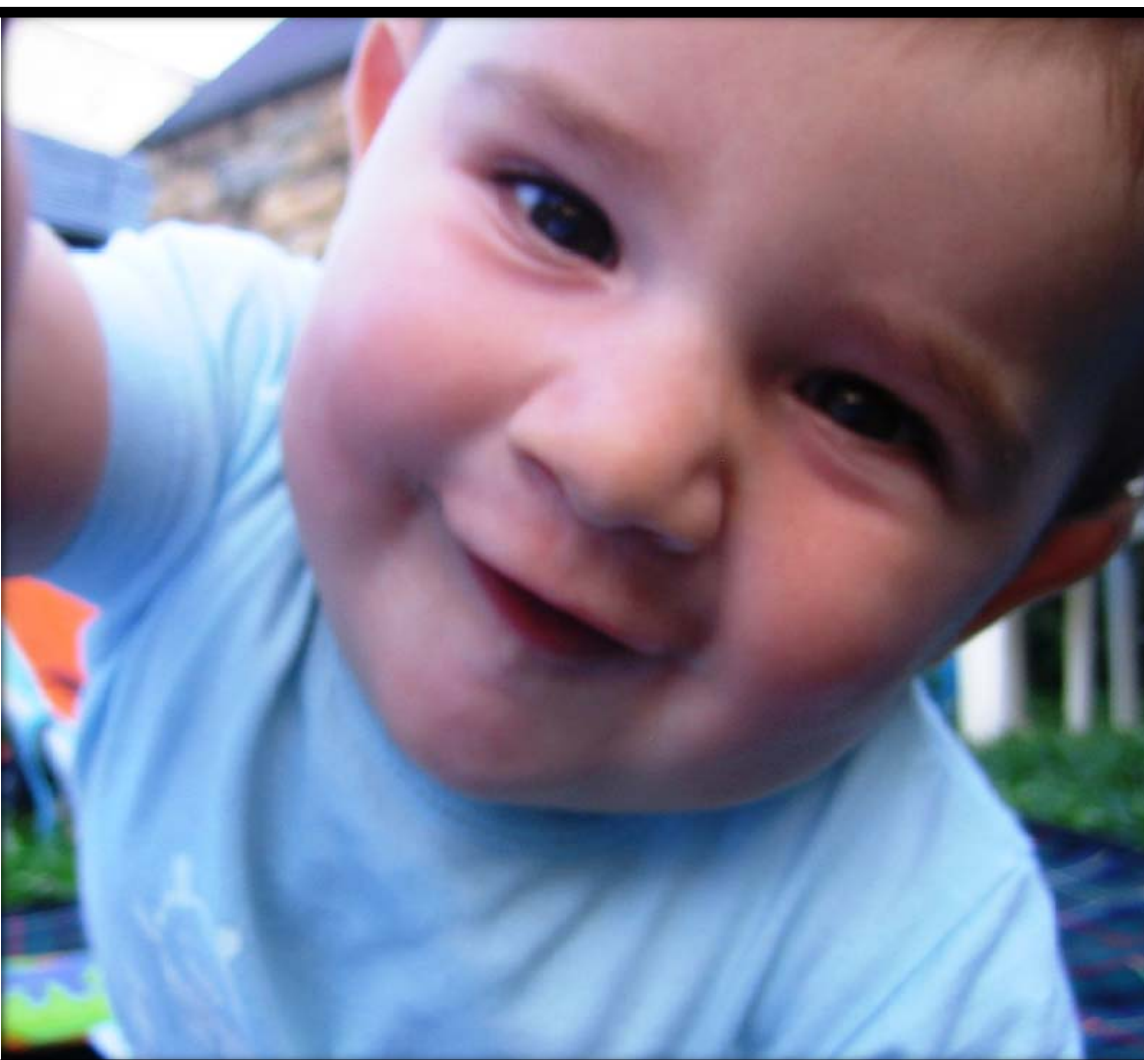
1. PRESENTACIÓ	5
2. INTRODUCCIÓ	11
2.1. Desenvolupament prenatal del sistema nerviós central	11
2.1.1. Desenvolupament sexual del sistema nerviós central	13
2.1.2. El comportament fetal.....	14
2.2. El comportament neonatal	16
2.2.1. Diferències entre sexes en el comportament neonatal.....	20
2.2.2. Tècniques d'avaluació del comportament neonatal	22
2.3. Factors que afecten el comportament neonatal	32
2.3.1. Els estats emocionals materns.....	33
2.3.2. El consum de tòxics	37
2.3.3. L'estat nutricional matern	43
3. OBJECTIUS I HIPÒTESIS	55
4. MÈTODE	61
4.1. Subjectes	61
4.2. Procediment	61
4.3. Variables estudiades	63
5. RESULTATS	69
5.1. Efectes de l'ansietat materna.....	69
5.1.1. Efectes de l'ansietat materna sobre complicacions obstètriques....	69
5.1.2. Efectes de l'ansietat materna sobre el comportament neonatal.....	87
5.1.3. Efectes de l'ansietat materna sobre el comportament neonatal: diferències entre sexes	95
5.2. Efectes de l'exposició prenatal a la nicotina.....	101
5.3. Efectes de l'estat en ferro prenatal matern.....	121
6. DISCUSSIÓ.....	131
7. CONCLUSIONS	143
8. REFERÈNCIES	149

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.
Carmen Hernández Martínez
ISBN:/DL:T.1225-2011

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.

Carmen Hernández Martínez

ISBN:/DL:T.1225-2011



P
R
E
S
E
N
T
A
C
I
Ó

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.
Carmen Hernández Martínez
ISBN:/DL:T.1225-2011

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.
Carmen Hernández Martínez
ISBN:/DL:T.1225-2011

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.
Carmen Hernández Martínez
ISBN:/DL:T.1225-2011

1. PRESENTACIÓ

Aquest treball s'emmarca dins de dos projectes duts a terme per personal investigador de la Universitat Rovira i Virgili i de l'Hospital Universitari Sant Joan de Reus. El primer projecte abarca els estudis *NutFe* i *NutCIR* finançats pel *Fondo de Investigaciones Sanitarias-Instituto de Salud Carlos III* (PI052462) i pel Ministeri de Ciència i Tecnologia (SAF2005-05096). L'estudi *NutFe* està dirigit i dut a terme per membres del grup de recerca Nutrició i Salut Mental (NUTRISAM) reconegut i finançat per la Generalitat de Catalunya en què hi participen membres de la Unitat de Nutrició Comunitària i del Departament de Psicologia de la Universitat Rovira i Virgili. L'estudi *NutCIR* està dirigit i dut a terme per membres del grup de recerca Alimentació, Nutrició, Creixement i Salut Mental de la Unitat de Medicina Preventiva també de la Universitat Rovira i Virgili. Tots dos estudis s'han portat a terme en col·laboració de la Unitat de Ginecologia i Obstetrícia i de la Unitat de Pediatria de l'Hospital Sant Joan de Reus. Aquests estudis es centren majoritàriament en la dona embarassada i pretenen valorar l'efecte que tenen alguns marcadors nutricionals i genètics sobre diferents aspectes de l'embaràs i del desenvolupament del nadó. Dins del marc d'aquests projectes es va fer un seguiment de dones embarassades des de les primeres setmanes de gestació fins al període postpart immediat en què es van relacionar paràmetres nutricionals i bioquímics de diferents moments de l'embaràs amb aspectes com l'edat gestacional, el part, el pes al naixement, i el comportament neonatal.

El segon projecte és el projecte *DeFensas* també dirigit i dut a terme per membres del grup de recerca NutriSaM i en què hi participen membres de la Unitat de Pediatria de l'Hospital Sant Joan de Reus. Aquest projecte es centra en els nadons nascuts dels embarassos seguits a l'estudi *NutFe* i d'altres nadons que es van reclutar posteriorment. L'estudi *DeFensas* és un estudi longitudinal on es fa un seguiment del nadó des del naixement, amb l'avaluació del comportament neonatal, fins als 3 anys d'edat, i té com a objectiu principal l'estudi de la relació entre l'estat nutricional del lactant i el seu desenvolupament físic, immunitari, cognitiu i psicopatològic.

El treball de tesi que es presenta a continuació representa el punt i final del primer projecte, i el punt de partença del segon. Tenint en compte la importància que, cada cop més, està adquirint l'estudi dels aconteixements

prenatals per entendre les malalties de la infància i l'adultesa, aquest treball té com a objectiu general valorar l'efecte que tenen sobre el comportament del nadó diferents factors emocionals, ambientals i nutricionals que es donen durant el període gestacional i així poder identificar marcadors conductuals primerencs que indiquin que el nadó està a risc de tenir problemes en el seu desenvolupament. En el futur, un cop el seguiment d'aquests nadons hagi finalitzat, es pretén confirmar si els marcadors detectats són bons predictors de problemes de desenvolupament, conductuals i psicopatològics tal com alguns estudis ja estan mostrant.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.
Carmen Hernández Martínez
ISBN:/DL:T.1225-2011

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.
Carmen Hernández Martínez
ISBN:/DL:T.1225-2011

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNES QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.

Carmen Hernández Martínez

ISBN:/DL:T.1225-2011



I N T R O D U C C I Ó

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.
Carmen Hernández Martínez
ISBN:/DL:T.1225-2011

2. INTRODUCCIÓ

2.1. Desenvolupament prenatal del sistema nerviós central

El sistema nerviós central és l'òrgan més complex i vulnerable de l'organisme humà, per tant, el seu desenvolupament també suposa un procés d'extremada complexitat i vulnerabilitat (Carlson, 2001; Ellison, 2010; Georgieff, 2007). Aquest procés depèn en gran mesura d'un adequat alliberament d'oxigen, proteïnes, energia i micronutrients, i un inadequat subministrament d'aquests pot contribuir a alteracions en el seu desenvolupament (Massaro i cols., 2006).

El creixement del cervell durant la fase prenatal és sorprenent en relació amb la mida total de l'embrió, de tal forma que al final de la 8^{ena} setmana de gestació, el volum del cap suposa la meitat de la mida de l'embrió. La velocitat amb què es dupliquen les cèl·lules nervioses durant el període prenatal és igualment sorprenent, ja que la seva taxa de creixement arriba a ser de fins a 500.000 cèl·lules per minut en les fases més àlgides de la gestació (Portellano, i cols., 2009; Zuluaga, 2001).

El sistema nerviós central inicia la seva existència en una etapa molt primerenca del desenvolupament embrionari com un tub buit i manté aquesta forma bàsica fins que està completament desenvolupat. A les 3 setmanes de gestació es forma l'estructura precursora del sistema nerviós central, la placa neural. Un cop formada aquesta estructura, les cèl·lules que la componen es divideixen activament i a diferents ritmes originant el tub i la cresta neurals. Del tub neural sorgirà el sistema nerviós central i de la cresta neural sorgirà el sistema nerviós perifèric (Carlson, 1994; Carlson, 2001).

A nivell neuroanatòmic, el tub neural es modifica en llargada, diàmetre i grossor de les seves parets per formar les principals parts de l'encèfal, i cap a la 6^{ena} setmana de gestació la majoria d'estructures cerebrals estan diferenciades. (Carlson, 1994; Zuluaga, 2001).

A nivell cel·lular, les cèl·lules que donen lloc a les neurones, els neuroblasts, es troben a la part més interna del tub neural. L'establiment d'unes connexions neurals adequades facilitarà el desenvolupament normal de les funcions perceptives, motrius i cognitives, i per aconseguir aquests objectius, durant la fase prenatal es produeixen cinc aconteixements capitals que permetran

una adequada activitat funcional del sistema nerviós. Aquest són la proliferació cel·lular o neurogènesi, migració cel·lular, diferenciació cel·lular i sinaptogènesi, mort cel·lular programada o apoptosi i mielinització (Carlson, 1994; Carlson, 2001; Nelson, 2000; Portellano, 2009; Zuluaga, 2001).

- 1. Proliferació cel·lular o neurogènesi:** Totes les cèl·lules del sistema nerviós (neurons i glies) es formen a partir d'unes cèl·lules precursors anomenades neuroblasts que presenten indiferenciació morfològica en les seves etapes inicials. Els neuroblasts s'originen en les parets dels ventricles cerebrals i es traslladen al còrtex cerebral entre les 15 i 25 setmanes de gestació, i es poden transformar indistintament en neurones o en glies.
- 2. Migració cel·lular:** Els neuroblasts no es dirigeixen atzarosament a zones del sistema nerviós, sinó que existeix una programació genètica que estableix les connexions adequades dintre del cervell. Els neuroblasts migren cap a la seva localització final mitjançant l'acció de substàncies químiques que els atreuen i també mitjançant l'acció de les cèl·lules gials radials que s'encarreguen de dirigir als neuroblasts fins als seus llocs de destí.
- 3. Diferenciació cel·lular i sinaptogènesi:** Al final del procés de migració, els neuroblasts van desenvolupant dendrites que reben contacte dels botons terminals dels axons d'altres neurones i així desenvolupen el seu propi axó convertint-se finalment en neurones. La fase de diferenciació cel·lular constitueix la última fase del desenvolupament de les cèl·lules nervioses i té lloc quan aquestes han arribat al seu lloc de destí. Al igual que la migració neuronal, el creixement dels axons també és guiat per factors físics i químics. Quan els extrems en creixement dels axons arriben al seu destí, formen nombroses ramificacions. Cadascuna d'aquestes ramificacions troba un lloc buit a la membrana d'un tipus apropiat de cèl·lula postsinàptica, desenvolupa un botó terminal i estableix una connexió sinàptica. Les diferents tipus de neurones segreguen diferents tipus de substàncies químiques les quals atreuen a diferents tipus d'axons. L'establiment d'una connexió sinàptica requereix l'esforç per part de la

neurona postsinàptica, aquesta neurona ha d'aportar part de la sinapsis, inclosos els receptors postsinàptics.

4. **Mort cel·lular programada o apoptosi:** Durant el ràpid procés de proliferació cel·lular en l'etapa prenatal, la capa de cèl·lules que rodeja el tub neural origina moltes més neurones de les necessàries. De fet, les neurones produïdes han de competir per la seva supervivència, només els neuroblasts que arribin més ràpidament als seus objectius o dianes seran els que es transformaran definitivament en neurones mentre que els axons del 50% de les neurones aproximadament no troben cèl·lules postsinàptiques vacants del tipus adequat per formar connexions sinàptiques i moren. Aquest fenomen també requereix la participació de senyals químiques; de fet, quan una neurona presinàptica estableix connexions sinàptiques, rep una senyal de la cèl·lula postsinàptica que li permet sobreviure. Les neurones que arriben massa tard no troben cap lloc disponible i, per tant, no reben cap senyal de supervivència.
5. **Mielinització:** La mielinització neuronal és un procés que s'inicia en el període prenatal però que no finalitzarà fins molts anys després del naixement. Aquest procés consisteix en recobrir de mielina els axons de les neurones per poder facilitar la transmissió d'informació entre elles. El cervell pesa 350 g aproximadament al naixement i arriba a pesar 12 Kg a l'edat de 5 anys. Aquest augment és degut en part a la mielinització (Stanojevic i cols., 2004).

2.1.1. Desenvolupament sexual del sistema nerviós central

Totes les cèl·lules del cervell i del cos de l'home són masculines. Una cèl·lula masculina presenta un cromosoma Y inexistent a les cèl·lules femenines i aquesta petita però significativa diferència té la seva repercussió des de les fases formatives del cervell ja que els gens formen la base de la posterior diferenciació sexual que duran a terme les hormones.

La vida de tot ésser humà comença com a femella, però en fetus mascles (46XY) sis setmanes després de la concepció s'activen els gens SRY situats en el cromosoma Y que fan que es desenvolupin els òrgans gonadals masculins (Knickmeyer i Baron-Cohen, 2006). Dos setmanes més tard, els testicles ja estan

formats, i les cèl·lules testiculars de Leydig comencen a sintetitzar i alliberar grans quantitats de testosterona (similars a les d'un adult), la hormona que lidera el procés de diferenciació sexual masculí, que inunden el cervell alterant així la seva estructura de manera fonamental (Brizendine, 2009; Carlson, 2001; Hines, 2008; Knickmeyer i Baron-Cohen, 2006; Reinius i Gazin, 2009). Més tard, els testicles també comencen a secretar una altra hormona anomenada SIM (Substància Inhibidora Müleriana) que perfeccionarà la feina feta per la testosterona desfeminitzant definitivament el cos del fetus masculí incloent el cervell i perfeccionant també la circuiteria cerebral específica masculina (Wang i Protheroe, 2009). D'aquesta manera, l'exposició prenatal a elevades quantitats de testosterona i d'hormona SIM masculinitzarà el cervell i provocarà diferències entre sexes en diversos comportaments tals com conductes infantils, el joc, l'orientació sexual, la identitat de gènere (Coaller i Hines, 1995; Cohen-Bendahan i cols., 2005; Hines, 2008; Grumbach i cols., 2003); en característiques de personalitat com l'agressivitat, la percaça de sensacions o l'empatia (Manson, 2008; Mathews i cols., 2009); en habilitats cognitives com l'habilitat espacial o l'habilitat verbal (Manson, 2008); en alguns trastorns del desenvolupament com l'autisme, la síndrome d'Asperger, (Manson, 2009) o el trastorn per dèficit d'atenció amb o sense hiperactivitat (American Psychiatric Association, 1994) i en alguns trastorns psicopatològics com la depressió o l'esquizofrènia (Aleman i cols., 2003; Kessler i cols., 1993; Manson, 2009).

En els fetus femelles (46XX), la diferenciació ovàrica comença al voltant de la setmana 7 de gestació i sempre en absència de l'actuació del gen SRY. De manera general, es considera que els ovaris estan inactius fins al final del desenvolupament (Grumbach i cols., 2003) però poden produir petites quantitats d'estrògens (Smail i cols., 1981). El fetus femella, però, també està exposat a nivells baixos de testosterona provinents de les seves pròpies glàndules adrenals, i dels ovaris, greix i glàndules adrenals maternes (Martin, 1985).

2.1.2. El comportament fetal

La complexitat del desenvolupament del sistema nerviós central reflecteix la complexitat del desenvolupament sensoriomotor, cognitiu, afectiu i conductual (Stanojevic i cols., 2004). A mesura que madura el sistema nerviós central va apareixent la funció neural i podem parlar de comportament fetal (Conde i cols., 2010). Un dels mètodes per poder valorar si existeix un correcte

desenvolupament del sistema nerviós central és la investigació dels patrons conductuals tant prenatalment com postnatalment. Prenatalment, els moviments fetals són un bon indicador de maduresa neuronal (Visser i cols., 2010).

Després d'un període d'immobilitat, els primers moviments fetals i activitats reflexes, moviments espasmòdics del tronc i les extremitats, apareixen a les 7-8 setmanes de gestació (Prechtl, 1990). Uns dies més tard es comencen a donar sobresalts i apareixen moviments més generals que inclouen el tronc, el cap i les extremitats, i a les setmanes 13-14 es comencen a donar moviments de respiració i de deglució (Prechtl i cols., 2001). Des del punt de vista del desenvolupament del sistema nerviós central, aquests primers moviments estan relacionats amb el desenvolupament de les primeres connexions neuronals, creixement dels axons i desenvolupament de les sinapsis (Kostović i cols., 1995). Per tant, si en aquestes etapes del desenvolupament no es poden observar moviments en el fetus, indica que hi ha algun tipus d'alteració en el desenvolupament del sistema nerviós central. Cap a la setmana 17 es comença a observar el reflex de prensió i durant les setmanes posteriors els moviments reflexes es van tornant més complexes de tal manera que a la meitat de l'embaràs ja es pot observar una mobilitat completa similar a la del nou-nat. Aquest fet coincideix amb el període del desenvolupament on el còrtex cerebral ja s'ha format i es comença a observar activitat cortical, sensorial i fins i tot processos d'aprenentatge rudimentari ja que s'ha observat com els moviments fetals augmenten com a resposta als sons sobtats (el que implica que hi ha percepció del so i una reacció al mateix) i disminueixen després de diverses repeticions observant un procés d'habitució, una forma d'aprenentatge que és menor en fetus amb alteracions neurològiques o amb estrès físic (Conde i cols., 2010; Kostović i cols., 1995; Nelson, 2000; Stanojevic i cols., 2004).

D'altra banda, el comportament fetal es veu clarament afectat pel consum de fàrmacs, tòxics, aliments, o pels estats emocionals materns de manera que, per exemple, augmenta després del consum de cafeïna (Nelson, 2000) o en moments on la mare se sent ansiosa o estressada (Conde i cols., 2010; Visser i cols., 2010; Visser i Mulder, 2009).

2.2. El comportament neonatal

S'ha mostrat que el repertori de moviments fetals consisteix exclusivament en patrons motrius que també poden ser observats postnatalment. De fet, els moviments generals que s'observen durant el període fetal es mantenen varies setmanes després del part tot i que la conducta del nounat s'amplia ràpidament després del naixement degut a la maduració del còrtex cerebral (Kostović i cols., 1995). El nounat presenta tot un repertori de comportaments i reaccions que fan que la seva manera de respondre als estímuls de l'entorn sigui única sent un ésser competent i actiu en el seu propi desenvolupament (Brazelton, 2001; Brazelton i Nugent, 1997; Costas, 2003).

Els exàmens neurològics i pediàtrics durant el període neonatal tenen una importància capital, no tan sols per la detecció de possibles alteracions del sistema nerviós central, sinó també per les freqüents repercussions que qualsevol tipus de patologia neonatal pot tenir sobre el sistema nerviós central. Els principals aspectes que es valoren són el to muscular i la postura, els reflexes, els estadis de son-vigília, les capacitats sensorials i d'interacció així com les habilitats de regulació (Amiel-Tison, 1990; Amiel-Tison i Gosselin, 2006; Brazelton, 2001).

El to muscular

El to muscular és l'estat de contracció parcial, passiva i contínua que presenta un múscul, ajuda a mantenir la postura i és una activitat regida pel sistema nerviós central (Allen i Caputo, 1990).

El to muscular es pot avaluar de manera passiva i activa. El to passiu es valora mitjançant estratègies o maniobres com ara l'observació de la postura, l'amplitud del moviment dels braços, la força del retrocés de les cames i braços, la incurvació del tronc, etc. El to actiu es valora mitjançant l'observació dels esforços de redreçament o el control cefàlic (Amiel-Tison i Gosselin, 2006; Amiel-Tison i Grenier, 1988).

L'observació de la postura del nadó també és important. La postura normal durant els primers dies de vida és la que tendeix a estar amb les extremitats flexionades i arrimades al cos, a més, s'observa hipertonicitat a les

extremitats, mentre que el tronc està més flàccid (Brazelton, 2001; Costas, 2003; Prechtl i cols., 1979).

La resposta reflexa

La resposta reflexa és una resposta involuntària que es dona a nivell infracortical davant d'un estímul específic (Corominas-Beret, 1982). El nadó disposa d'aquest tipus de resposta des del període prenatal, tot i que durant el període neonatal, augmenta la gamma de reflexes que presenta. En realitat, els reflexes són formes arcaiques del comportament que tenen una funció clarament adaptativa per afavorir l'adequació de l'individu a l'ambient (Amiel-Tisson, 1990; Gosselin i cols., 2005). Alguns reflexes acompanyen a l'ésser humà durant tota la vida, com per exemple els reflexes oculars que consisteixen en tancar les parpelles quan s'estimula l'ull per tal de defensar-lo; mentre que la majoria de reflexes desapareixen durant els primers mesos de vida degut a la maduració del sistema nerviós central (Amiel-Tisson i Gosselin, 2006).

Els estats de consciència

Van ser descrits inicialment per Prechtl i Beintema (1968). Totes les reaccions del nadó depenen del seu estat de consciència el qual es considera el punt de partença de totes les seves conductes (Brazelton, 2001; Costas, 2003). En l'examen neurològic del nadó, és important observar quin és el seu estat predominant durant la valoració, quants canvis d'estat es donen durant aquest període de temps i com és la transició entre un estat i un altre (Amiel-Tison i Gosselin, 2006; Amiel-Tison i Grenier, 1988). Els estats de consciència descrits són sis:

- 1. Estat 1: Son profund.** Estat de son que es caracteritza pel fet que el nadó té els ulls tancats, una respiració regular, i absència de moviments espontanis excepte sacsejades o moviments espasmòdics a intervals bastant regulars. Els estímuls externs produeixen sobresalts que es presenten amb retard i els canvis d'estat es presenten amb molta menor freqüència que en altres estats.
- 2. Estat 2: Son superficial.** Estat de son lleuger que es caracteritza pel fet que el nadó té els ulls tancats, respiració irregular, pocs moviments espontanis i moviments ràpids dels ulls sota les parpelles.
- 3. Estat 3: Endormiscament:** Estat de somnolència o obnubilació. Els ulls poden estar oberts però amb la mirada apagada i sensació de

parpelles pesants. El nivell d'activitat és variable amb fluctuacions i sobresalts moderats de quan en quan. És capaç de reaccionar als estímuls sensorials però la resposta és retardada i sovint s'acompanya d'un canvi d'estat. En general els moviments són suaus. La mirada és atordida quan el nen no està processant informació i no està completament alerta.

4. **Estat 4: Alerta.** Estat d'alerta on el nadó té els ulls oberts i una mirada brillant. Pot prestar molta atenció a l'estimulació que li arriba de l'entorn tal com objectes i estímuls visuals i auditius. Els estímuls pertorbadors poden desviar-lo i la resposta pot ser una mica retardada. Presenta poca activitat motriu.
5. **Estat 5: Agitació.** Estat d'irritabilitat que es caracteritza pel fet que el nadó té els ulls oberts i molta activitat motriu amb descàrregues de moviments en les extremitats. Es poden donar vocalitzacions d'excitació.
6. **Estat 6: Plor.** Estat de plor i excitació caracteritzat per la seva intensitat, de tal forma que és difícil parar-lo a través de l'estimulació. El nivell d'activitat motriu és elevat i els ulls poden estar oberts o tancats.

La regulació d'estats

Es tracta de tot un seguit de mecanismes que permeten al nadó equilibrar les demandes del seu organisme amb les del seu entorn. Aquests són l'habitució, la tranquil·lització i l'autotranquil·lització (Brazelton, 1997).

L'habitució és un mecanisme que ja s'observa durant el període fetal (Stanojevic i cols., 2004) i que consisteix en inhibir gradualment les respostes davant estímuls pertorbadors que es donen de manera repetitiva podent observar la seva disminució. A més, aquesta disminució no es deu a un esgotament sensorial ja que quan es canvia alguna característica de l'estímul pertorbador, la resposta torna a aparèixer immediatament. Aquest mecanisme serveix per protegir el nadó dels estímuls que li pertorben el seu estat general, sobretot el son. És una capacitat molt pràctica ja que permetrà que el nen no tingui problemes per adormir-se malgrat els sorolls que hi puguin haver al seu voltant.

La tranquil·lització és la capacitat del nounat per aprofitar els esforços que realitzen les persones del seu entorn per controlar els seus estats de consciència perllongant-lo quan aquest és el més convenient o bé canviant a un altre quan no ho és. Per exemple, mantenir un estat d'alerta tranquil o deixar de plorar quan els seus pares l'estant intentant calmar. D'altra banda, l'autotranquil·lització és un mecanisme que fa ús dels recursos que té el nadó i que li permeten tant perllongar un estat adaptat com canviar a un altre més apropiat sense ajuda externa. Per aconseguir-ho pot utilitzar maniobres que requereixen altres competències neuromotrius, com ara posar-se la mà a la boca (a vegades aconsegueix fins i tot una inserció) (Costas, 2003; Osofsky i Fitzgerald, 2000).

Mitjançant l'ús d'aquestes estratègies, el nadó pot mantenir un estat d'alerta que li permet relacionar-se amb el seu entorn i orientar-se cap als estímuls tot i que aquesta activitat és molt costosa i complexa. En altres ocasions, el nounat pot mostrar la necessitat de retreure's en si mateix per poder establir les seves funcions autònomes i conservar la seva energia; així com també és capaç de generar o regular el seu propi grau d'estimulació com a reacció als estímuls interns o externs passant d'un estat de vigília a un estat de son (Costas, 2003).

Les capacitats sensorials i d'interacció

Els primers dies de vida extrauterina, el nadó es veu sotmès a una sobrecàrrega estimular de la qual s'haurà de defensar i adaptar mitjançant les habilitats descrites anteriorment; i a mesura que va madurant el sistema nerviós central, el nadó anirà sent capaç de tolerar més quantitat d'estimulació. Des de la gestació, el nadó està dotat per respondre a una gran varietat d'estímuls que percep amb tots els seus sentits encara que limitadament (Brazelton, 2001) i seran aquestes limitacions les que faran que les capacitats interactives del nadó es vegin compromeses (Osofsky i Fitzgerald, 2000).

Les capacitats visuals i auditives són les que més atenció acaparen en l'examen neuropediàtric (Amiel-Tison i Greiner, 1988). La sensibilitat a la llum existeix des del moment del naixement, però el sistema visomotor és immadur. La visió tridimensional no és una capacitat innata sinó que s'adquireix durant els primers mesos de vida. A més a més, fins als tres mesos postpart no es començaran a donar les acomodacions necessàries del cristal·lí

per veure objectes col·locats a diferents distàncies (Amiel-Tison, 1988). Per tant, el nadó és capaç d'enfocar la mirada amb molt d'esforç i veure amb una mica de claredat a una distància d'uns 20-30 cm mentre que els objectes que estan més allunyats els veu borrosos. D'altra banda, en un estat d'alerta, el nadó madur és capaç de fixar-se en un objecte en moviment i seguir-lo mitjançant un moviment coordinat del cap i dels ulls mostrant preferències per la cara humana.

En relació amb les capacitats auditives, l'oïda és funcional des del voltant de les 20 setmanes de gestació, a més, el fetus pot reaccionar intrauterinament a sorolls provinents de l'entorn extrauterí (Stanojevic i cols., 2004). El nou-nat s'orienta i mostra una preferència pels sons complexos en detriment dels sons purs produïts per objectes o bé per sons vocàlics aïllats, per la qual cosa és particularment sensible a tota la gamma de freqüències cobertes per la veu humana. A més, té preferència pels sons aguts i suaus, és per aquesta raó que prefereix la veu femenina (Costas, 2003).

L'olfacte i el gust del nadó són funcionals al naixement. De fet, des dels primers dies de vida, el nou-nat mostra preferències per l'olor de la llet de la seva mare, (Marlier i cols., 1997) i prefereixen les aromes experimentades intrauterinament (Marlier i cols., 1998).

En relació amb el sentit del tacte, les zones més sensibles de la pell del nadó són el palmell de la mà, la planta dels peus i la cara de manera que els nadons reaccionen amb plaer davant la pressió càlida, suau i ferma de la mà de l'adult sobre la part anterior del seu cos (Costas, 2003).

2.2.1. Diferències entre sexes en el comportament neonatal

Des de ben petits els nens tenen més fascinació pel moviment, les sensacions i experiències noves i l'exploració de nous indrets; mentre que les nenes no són tan mogudes, presenten preferències per la cara i veu humanes i s'autoregulen millor els estats de consciència (Lee i Guillian, 2004). D'aquesta manera, durant els primers anys d'infància, als nens els agrada més els jocs competitiu, agressiu i de lluita, mentre que les nenes prefereixen els jocs cooperatiu, calms i en *petit comité* (Berenbaum i cols, 2008). A més, aquestes preferències no són degudes a la cultura o l'educació ja que, estudis realitzats amb micus *reshus* als quals se'ls hi posava al seu abast tant *joguines de nens*

(un rudimentari cotxe amb rodes) com *joguines de nenes* (un ninot de peluix) van mostrar com els mascles tenien més preferència per les *joguines de nens* mentre que les femelles jugaven tant amb el cotxe com amb el ninot. Aquests resultats van portar als investigadors a concloure que la predilecció per les joguines específiques de cada sexe s'originava en els circuits cerebrals masculins acuradament predissenyats durant el període prenatal (Hasset i cols., 2008).

Tot i que durant la infantesa i l'edat adulta les diferències entre sexes en el comportament estan ben establertes, pocs autors han estudiat aquestes diferències en el comportament durant el període neonatal. En aquest sentit, Boatella-Costa i col·laboradors (2007), van trobar que les nenes mostraven una millor orientació visual respecte a la cara i la veu humana així com un millor estat d'alerta als 3 dies postpart. Lundqvist i Sabel (2000) van observar majors nivells de funcionament en les nenes, que presentaven una millor qualitat d'alerta, més conductes interactives i millor autoregulació. D'altra banda, Canals i col·laboradors (2003) van valorar el comportament neonatal als 3 i als 30 dies postpart sense trobar diferències entre sexes en cap dels moments, però el que sí van trobar va ser que el comportament va evolucionar de manera diferent tant en nens com en nenes mostrant els nens més irritabilitat i menys autoregulació i mostrant les nenes més i millors conductes social-interactives.

D'altra banda, durant el període infantil i fins a la preadolescència, el risc de patir un trastorn psicopatològic és més gran en nens que en nenes. De fet, els trastorns generalitzats del desenvolupament, els trastorns del comportament, els trastorns d'ansietat i de l'humor i els trastorns psicòtics són molt més prevalents en nens arribant a ràtios de 4 a 1 en trastorns com l'autisme (Aleman i cols., 2003; American Psychiatric Association, 1994; Kessler i cols., 1993; Manson, 2009). Fins i tot, s'ha trobat que els nens presenten més complicacions perinatals i són més vulnerables a patir malalties físiques respiratòries i cardiovasculars durant la infància de tal manera que s'ha arribat a parlar del sexe masculí com un factor de risc per trastorns mèdics i psiquiàtrics (Cho i cols., 2010; Manson, 2008; Reinius i Jazin, 2009). En aquest sentit, algunes investigacions fetes en animals que inicialment estudiaven l'efecte d'alguns factors de risc concrets sobre aspectes comportamentals i de desenvolupament de les camades han trobat que aquests factors han afectat més als mascles que a les femelles (Bourque i cols.,

2008; Golub, 2010). En humans, estudiant la reactivitat i la por com a tret temperamental predictor d'alteracions psicopatològiques durant la infància, s'ha trobat que existeix una interacció entre el cortisol i la testosterona prenatal en nens explicant millor la reactivitat que es dona en aquest sexe (Bergman i cols., 2010). De totes formes, els estudis fets en aquest sentit són pocs i amb troballes gairebé accidentals, la qual cosa fa concloure que es necessiten més estudis que abordin la interacció entre el sexe i els diferents factors de risc.

2.2.2. Tècniques d'avaluació del comportament neonatal

Les diferències individuals en totes i cada una de les capacitats sensorials exposades a l'apartat anterior fan que cada nadó tendeixi a respondre de manera única als estímuls del seu entorn, fet que fa necessari la creació d'instruments d'observació sensibles a aquestes diferències individuals.

2.2.2.1. Test conductual de Graham per nadons

El *Graham Behavioral Test for Neonates* (Graham, 1956) va ser la primera prova que es va elaborar especialment per valorar el comportament neonatal. Inicialment, aquest test no va ser creat per mesurar les diferències individuals dins el període neonatal, sinó que va ser construït per quantificar les respostes del nadó de manera que es pogués distingir el nen normal del que ha sofert algun dany neurològic conseqüència d'algun procés traumàtic durant el part.

El test està format per 5 escales:

1. Mesura del llindar dolorós.
2. Escala de maduresa que avalua la maduresa del nadó mitjançant l'observació de respostes motrius.
3. Escala de visió que avalua la mirada i el seguiment d'objectes.
4. Estimació de la irritabilitat o sensibilitat davant de l'estimulació.
5. Avaluació del to muscular.

Més tard, va sorgir el *The Modified Graham Behavior Test for Neonates* (Rosenblith, 1961), dins del *National Collaborative Perinatal Research Project* (Rosenblith i Lipsitt, 1959). Aquest projecte volia relacionar esdeveniments perinatals amb el desenvolupament posterior del nadó i van considerar que la

conducta del nadó era un factor rellevant i per tant necessitaven una eina per poder detectar nadons amb risc. Per aquest motiu, van decidir utilitzar l'escala de Graham tot afegint modificacions tals com l'eliminació del llinar dolorós (que requeria l'ús d'un equipament sofisticat), la divisió de l'escala de maduresa general en dos subtests (puntuació motriu i la puntuació tactoadaptativa), introducció de les escales sensorial (constituïdes per les respostes auditives abans incloses en l'escala de maduresa general i visuals) i la modificació de les avaluacions de la irritabilitat i del to muscular per tal de millorar la validesa del sistema de puntuació. Aquests canvis la van convertir en l'escala precursora de les escales d'avaluació del comportament neonatal actuals.

Aquesta escala avalua una gran varietat de reflexes motrius, respostes a l'estimulació sensorial, to muscular actiu i passiu, respostes respiratòries durant l'examen, signes de dany neurològic com el nistagme o l'estrabisme, i la conducta irritable.

L'examinador ha de provocar al nounat les respostes i amb aquesta escala s'introdueix un canvi que serà crucial i que es mantindrà fins les escales actuals, és el criteri d'avaluació de la millor actuació.

La millor actuació del nadó

Encara que els infants es puguin examinar sense un control estricte del seu estat de consciència, Rosenblith aconsella observar l'estat de l'infant a l'inici de l'exploració i administrar les diferents escales en funció de l'estat de consciència del nadó, és a dir, facilitar que el nadó estigui en l'estat de consciència idoni per l'aplicació de l'escala afavorint així la seva millor actuació. Per exemple, si un nadó es troba en un estat de son, cal despertar-lo, si el nadó es troba en un estat de vigília, calmat, convé aplicar-li els estímuls visuals i auditius pertinents i si està molt excitat, cal fer maniobres per calmar-lo abans d'iniciar l'examen. D'aquesta manera, el clínic ha de tenir una sensibilitat especial per dotar al nen d'un entorn de contenció i a la vegada de facilitació per contribuir al fet que el nadó pugui arribar a la seva actuació òptima.

2.2.2.2. Escala per l'avaluació de comportament neonatal

La *Neonatal Behavior Assessment Scale* (NBAS; Brazelton, 1973; Brazelton i Nugent, 1997) és una escala d'avaluació neuroconductual que va ser creada amb l'objectiu de poder estudiar la contribució que fa el nadó dins del context d'interacció entre pares i fills (Brazelton i Nugent, 1997) i es considera l'eina més adequada i divulgada per avaluar el comportament del nadó nascut a terme i en condicions normals (Costas, 2003; Oyemade i cols., 1994). Tenint en compte els múltiples riscos als quals el fetus està exposat *in utero*, durant els últims anys encara s'ha fet més gran la necessitat d'un instrument per avaluar de manera sensible l'organització funcional del recent nascut (Nugent i Brazelton, 2000). Així, la investigació ha demostrat que la NBAS és una escala efectiva ja que ha estat emprada en estudis de desenvolupament neuropsicològic (Field i cols., 2002), estudis de factors de risc (Oghi i cols., 2003a); estudis d'efectes d'abús de substàncies (Myers i cols., 2003), estudis interculturals (Loo i cols., 2005), estudis de diferències de gènere (Boatella-Costa i cols., 2007), estudis de predicció (Canals i cols., 2006, 2011a i 2011b) i estudis d'intervenció (Oghi i cols., 2004). D'altra banda, la NBAS es considera una eina vàlida per discriminar entre diferents grups de subjectes que difereixen d'una forma important segons un criteri clínic (Brazelton i Nugent, 1997). Molts estudis han avalat la validesa i la sensibilitat de la NBAS per avaluar els efectes d'una variada gamma de factors de risc tant prenatals com perinatals. Alguns exemples són el pes al naixement (Castells i Domènech, 1987; Costas i cols., 1988; Costas i cols., 1989; Costas i Domènech, 1987; Figueras i cols., 2009), l'exposició a tòxics ambientals com plom o PBCs (De Cáceres i cols., 1995; Suzuki i cols., 2010), nivells de bilirubina (De Cáceres i cols., 1992), patiment fetal agut (Jirón i cols., 1998), prematuritat (Costas i cols., 2000; Oghi i cols., 2006; Wolf i cols., 2002), estrès, ansietat i depressió prenatal materns (Field i cols., 2003; Mulder i cols., 2002; Rieger i cols., 2004), exposició prenatal a tòxics (Jacobson i cols., 1984; Mansi i cols., 2007; Oyemade i cols., 1994a; Richardson i cols., 1989), nutrició intrauterina (Cucó i cols., 2005; Oyemade i cols., 1994b), etc. D'aquesta manera, la NBAS també s'ha utilitzat com a eina per poder detectar nadons a risc de patir problemes psicològics (Canals i cols., 2006), conductuals (Oghi i cols., 2003a; Oghi i cols., 2003b), temperamentals (Tirosh i cols., 1992; Canals i cols., 2011a), cognitiu (Feldman i Eidelman, 2006; Canals i cols., 2011b) i trastorns psicopatològics (Auerbach i cols., 2005) durant la infància.

L'avaluació del comportament del nadó mitjançant aquesta escala es desenvolupa dins d'un context interactiu i dinàmic format pel recent nascut i

l'examinador qui haurà de ser sensible a les necessitats puntuals del nadó i saber interactuar amb ell per poder provocar la seva millor actuació. Un dels aspectes més innovadors que fan que aquesta escala sigui tan útil i sensible és que valora tota una gamma molt àmplia de respostes que pot presentar el nadó davant d'un seguit d'estratègies determinades en lloc de valorar les respostes del nen en termes de positiu/negatiu, o absència/presència d'una determinada resposta.

Composició de l'escala

La NBAS està formada per 28 ítems conductuals puntuats en escales de 9 punts, 18 ítems de reflexes puntuats en escales de 4 punts i 7 ítems suplementaris puntuats en escales de 9 punts. Entre tots els ítems s'avaluen tant funcions corticals com subcorticals (Figueres i cols., 2009). S'han fet varis estudis psicomètrics per agrupar els ítems conductuals en clústers (Azuma i cols., 1991; Costas i Domènech, 1987; Gyurke i cols., 1988; Ososfsky i O'Connell, 1977 i Sostek, 1985), però el sistema de clústers més utilitzat va ser el desenvolupat per Lester i col·laboradors, (1982) i que Brazelton va incorporar a la versió de la NBAS de 1995. Aquesta agrupació és la que s'ha mostrat més sensible a les influències de les variables prenatales i perinatales com ara la medicació obstètrica (Costas, 2003). Els clústers descrits són:

- 1. Clúster d'habitució:** Es tracta d'un mecanisme d'aprenentatge molt rudimentari en el qual l'organisme mostra una disminució progressiva de la seva resposta davant una determinada estimulació que es presenta de manera repetida mentre està en un estat de son.
- 2. Clúster social-interactiu o d'orientació:** Avalua la capacitat del nadó per atendre a estímuls visuals i auditoris, així com la capacitat general d'alerta del nen. Aquestes respostes no són fàcils d'aconseguir ja que depenen molt estretament de l'estat del nadó, de les condicions ambientals, i de l'habilitat de l'examinador per captar la seva atenció.
- 3. Clúster sistema motor:** Avalua l'execució motriu del nadó (tant l'activació com la inhibició), la qualitat dels moviments i el to muscular.
- 4. Clúster d'organització de l'estat:** Avalua en quina mesura el nadó és capaç d'organitzar-se per respondre als estímuls externs. S'observa

el temps i l'estimulació que necessita per reaccionar o irritar-se així com també la seva labilitat d'estats.

5. **Clúster de regulació de l'estat:** Avalua l'habilitat que té el nen per regular el seu propi estat quan s'afronta a la creixent estimulació de l'examen. També avalua els recursos que té el nadó per consolar-se o recuperar-se.
6. **Clúster de sistema nerviós autònom:** Aquest clúster valora els signes d'estrès fisiològic tals com els tremolors, els sobresalts, o la labilitat del color de la pell; que estan relacionats amb ajustaments homeostàtics del sistema nerviós central.

Els ítems suplementaris són set ítems opcionals que sintetitzen les observacions fetes durant l'examen. Consisteixen en una valoració global de l'actuació del nadó i estan pensats per detectar signes més subtils d'estrès d'ell. Són especialment útils per l'avaluació de nadons de risc, fràgils o immadurs, però com que la seva administració no perllonga el temps d'exploració, es recomana incloure'ls en tots els casos (Brazelton i Nugent, 1997). La taula 1 mostra tots els ítems i com s'agrupen per clústers.

Els reflexes es van afegir en aquesta escala per poder detectar indicis de possibles patologies neurològiques.

Condicions de l'examen

Per tal que l'avaluació del comportament neonatal sigui vàlida i poguem aconseguir la millor actuació per part del nen, les condicions ambientals i fisiològiques han de ser les més favorables per ell.

Les exploracions s'han de fer en una habitació tranquil·la, poc il·luminada (per facilitar la fixació ocular i evitar una estimulació excessiva provinent de l'entorn) i una temperatura ambiental de 25–26°C. D'altra banda, per evitar unes condicions fisiològiques adverses al nadó, com ara les provocades per una ingestió d'aliment recent o, al contrari, per la gana, és necessari que totes les avaluacions es facin a la meitat de l'interval entre dues ingestes d'aliment.

Taula 1. Agrupació de clústers, ítems conductuals i suplementaris

CLÚSTER HABITUACIÓ	
Disminució de la resposta a la llum	
Disminució de la resposta al so d'un sonall	
Disminució de la resposta a so d'una campana	
Disminució de la resposta a l'estimulació tàctil del peu	
CLÚSTER SOCIAL INTERACTIU	
Orientació a l'estímul visual animat	
Orientació a l'estímul visual-auditiu animat	
Orientació a l'estímul visual inanimat	
Orientació a l'estímul visual-auditiu inanimat	
Orientació a l'estímul auditiu animat	
Orientació a l'estímul auditiu inanimat	
Alerta	
CLÚSTER SISTEMA MOTOR	REFLEXES
To general	Prensió plantar
Maduresa motriu	Babinski
Incorporació provocada	Clon aquil·lià
Moviments defensius	Punts cardinals
Activitat	Succió
CLÚSTER ORGANITZACIÓ DE L'ESTAT	Glabel·lar
Moment de màxima excitació	Moviments passius
Rapidesa de reacció	a. Cames
Irritabilitat	b. Braços
Labilitat dels estats	Prensió palmar
CLÚSTER REGULACIÓ DE L'ESTAT	Esglaó
Resposta a l'abraçada	Redreçament
Capacitat de ser consolat	Marxa
Capacitat de consolar-se	Reptació
Habilitat mà-boca	Incorvació del tronc
CLÚSTER SISTEMA NERVIÓS AUTÒNOM	Desviació tònica de cap i ulls
Tremolors	Nistagme
Sobresalts	Tònic del coll
Labilitat del color de la pell	Moro
Somriures	
ITEMS SUPLEMENTARIS	
Qualitat de l'alerta	
Esforç per mantenir l'atenció	
Ajut per part de l'examinador	
Irritabilitat general	
Vigor i resistència	
Regulació de l'estat	
Resposta emocional de l'examinador	

Procediment

Com que l'objectiu de la prova és aconseguir i valorar les millors respostes i actuacions del nadó, l'examinador ha de ser prou flexible per propiciar les millors condicions al nadó i aprofitar els seus millors moments per provocar el tipus de resposta adequada.

L'exploració dura al voltant d'uns trenta minuts i és fonamental observar l'estat de consciència del nadó durant tot aquest temps.

El procediment consisteix a seguir un gradient creixent d'estimulació alternant proves conductuals amb reflexos. L'examen ha de començar sempre amb el nadó dormint (estat 1 o 2) per poder aplicar els ítems d'habitució. Després d'això, la manera de conduir l'examen és facultativa, ja que l'examinador s'ha d'adaptar sempre a la forma de reaccionar del nadó. No obstant, l'ordre aconsellat d'aplicació de les proves és el següent:

1. **Mòdul motor-oral:** reflex de prensió plantar, reflex de Babinsky, reflex de clon aquil·lià, valoració del to muscular de les cames i els braços, reflex dels punts cardinals, reflex de succió i reflex de glabel·la.
2. **Mòdul troncal:** es desvesteix el nadó per valorar el reflex de prensió palmar, s'efectua la maniobra de la incorporació provocada per valorar el to del tronc i el control cefàlic, es provoquen els reflexos de l'esglaó, redreçament, marxa, reptació, incurvació del troc, desviació tònica del cap i ulls i nistagme. Finalment, es valora la resposta tonicopostural del nadó quan l'examinador el sosté a coll abraçant-lo.
3. **Mòdul vestibular:** moviments defensius (maniobra que consisteix a provocar la mobilització del nadó per valorar la qualitat dels seus moviments), reflex tònic del coll i reflex de Moro.
4. **Mòdul social-interactiu:** en qualsevol moment de l'examen en què el nadó aconsegueixi un estat d'alerta, es valora la seva capacitat per respondre a estímuls visuals i auditius, tan provocats per objectes com pel mateix examinador.

2.2.2.3. Escala clínica per l'avaluació del comportament neonatal

La *Clinical Neonatal Behavioral Assessment Scale* (CLNBAS, Nugent i Brazelton, 2002) és una forma abreujada de la NBAS que consta de 18 ítems puntuats en una escala de tres punts. La NBAS és una escala complexa i àmpliament utilitzada en investigació, mentre que la CLNBAS simplifica la valoració i es facilita l'aplicació per tal que es pugui dur a terme de manera ràpida per professionals de les unitats de neonatologia (pediatres i infermeres). És una escala amb una vessant molt clínica que pretén ser inclosa en l'examen general del nou-nat i poder ajudar als pares a entendre millor el comportament dels seus fills. Els ítems inclosos en aquesta versió són els d'habitució a la

llum i al so del sonall, to muscular dels braços i cames, reflexes dels punts cardinals, de succió, de premsió palmar, i de reptació, incorporació provocada, orientació a l'estímul visual-auditiu animat i inanimat, visual animat i inanimat, auditiu animat i inanimat, plor capacitat de ser consolat, regulació de l'estat, signes del sistema nerviós autònom i activitat.

2.2.2.4. El sistema d'observació conductual del nounat

El *Newborn Behavioral Observation System* (NBO, Nugent i cols., 2007) és un sistema d'observació del comportament neonatal que es deriva de la CLNBAS. Els aspectes del comportament que avalua el NBO són la capacitat d'habitució i d'orientació, el desenvolupament motor, l'autoregulació, i la resposta del nounat a l'estrès. Des del seu vessant clínic, aquest sistema d'observació ha estat dissenyat per ser administrat per professionals de la salut infantil en presència dels pares i així poder detectar els punts forts i febles del nadó. D'aquesta manera es facilita als pares i als professionals de les unitats de neonatologia la comprensió del comportament dels nenes i poder atendre més eficaçment les seves necessitats específiques millorant el vincle i el desenvolupament.

2.2.2.5. Escala neuroconductual del període neonatal precoç

La *Early Neonatal Neurobehavioral Scale* (ENNS, Dailey i cols., 1982; Scalton i cols., 1974) és una escala curta que avalua de manera ràpida aspectes neuroconductuals del nadó que poden quedar afectats per la medicació obstètrica com són una disminució del to muscular i de la capacitat d'habitució.

Està formada per proves extretes de la NBAS i de l'examen neurològic del nadó nascut a terme (*The neurological examination of the full-term newborn infant*, Prechtl i Beintema, 1968). La prova inclou ítems d'habitució a l'estimulació tàctil, lluminosa i sonora, valoració de l'alerta, del to muscular, i valoració dels reflexos dels punts cardinals, de succió, de Moro i de l'esglaió.

L'examen està pensat per aplicar-lo entre les 2 i les 8 hores postpart (període que correspon al temps en què els efectes de l'anestèsia són més intensos), i es pot fer amb un temps de 6-10 minuts.

2.2.2.6. Valoració neurològica de la capacitat d'adaptació del nadó

The Neonatal Neurologic and Adaptive Capacity Score (NACS, Amiel-Tison i cols., 1982) és una escala més reduïda que l'anterior basada en alguns ítems de la NBAS, de la ENNS i de la valoració neurològica del recent nascut i del lactant (Amiel-Tison i Grenier, 1981). La NACS posa més èmfasi en l'avaluació del to ja que els autors consideren que un examen acurat del to, avaluant les diferències entre els músculs extensors i flexors, aporta dades molt importants per la detecció d'alteracions degudes a problemes amb la medicació obstètrica o d'altres circumstàncies perinatals.

El test està integrat per vint ítems que avaluen la capacitat d'adaptació, el to passiu, el to actiu, el reflexos i el comportament general.

2.2.2.7. L'escala neuroconductual per la UCIN

The Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale (NNNS, Lester i Tronick, 2004) és una escala basada en la NBAS, en l'examen neurològic del nadó nascut a terme (Precht i Beintema, 1968), en la valoració neurològica del recent nascut i del lactant (Amiel-Tison i Grenier, 1981), en l'avaluació neuroconductual del nadó prematur (Korner i Thom, 1990) i en l'avaluació conductual del nadó prematur (Als i cols., 1982). Va ser desenvolupada pel *National Institute of Child Health and Human Development* (NICHD) *Neonatal Intensive Care Unit Research Network* com a part d'un estudi que avaluava els efectes de l'estil de vida matern durant l'embaràs, concretament el consum de drogues, sobre el nadó. La NNNS va ser dissenyada per poder avaluar els signes d'estrès que pot presentar un noutat amb síndrome d'abstinència degut a la seva exposició a drogues durant el seu desenvolupament fetal. Les escales tradicionals per avaluar la síndrome d'abstinència com la *Neonatal Abstinence Score* (Finnegan, 1986) tractaven per separat els signes neurològics dels conductuals i els autors de la NNNS van creure necessari crear una escala que incorporés ambdós aspectes.

La NNNS es compon per molts ítems de la NBAS i tant la forma com l'ordre d'administració és molt similar a aquesta. Però a diferència de la NBAS, la NNNS inclou una escala extra on es valora els signes d'estrès relacionats amb la síndrome d'abstinència que van sorgint durant l'avaluació del comportament neonatal.

L'escala d'estrès/abstinència.

Amb aquesta escala es valora si durant la valoració del comportament apareixen uns determinats aspectes conductuals relacionats amb la síndrome d'abstinència neonatal. Aquests aspectes estan agrupats en 7 categories:

1. **Fisiològica:** Valora signes fisiològics d'estrès com la dificultat per respirar o la sudoració.
2. **Autonòmica:** Valora signes autonòmics d'estrès com regurgitacions, singlot, esternuts, badalls, congestió nasal...
3. **Sistema nerviós central:** Valora signes com reflex de succió anòmal, tremolors, moviments en forma de sacsejades i discontinus, sobresalts, hipertonía muscular, postura anòmala...
4. **Pell:** Valora signes com la pal·lidesa, la cianosi general, peribucal o periocular.
5. **Visual:** Valora signes d'estrès durant l'aplicació dels ítems d'orientació com la desviació de la mirada, tirar el cap avall, inquietud o plor, nistagme, estrabisme, parpelleigs ràpids sovint, hiperalerta, i d'altres signes oculars anormals.
6. **Gastrointestinal:** Valora signes com nàusees, excrements líquids, excés de gasos o sorolls intestinals.
7. **Estat:** Valora la regulació de l'estat mitjançant signes com el to elevat de plor, el plor monòton, el plor dèbil o inexistent, la irritabilitat extrema, canvis sobtats d'estat o la incapacitat d'aconseguir un estat de vigília tranquil.

La NNNS ha estat emprada en estudis i és sensible als efectes de l'exposició intrauterina a la cocaïna (Lester i cols., 2002; Napiorkowski i cols., 1996), els opiacis (Ferguson i cols., 2001; Johnson i cols., 2001), i la nicotina (Law i cols., 2003; Stroud i cols., 2009a, 2009b).

2.3. Factors que afecten el comportament neonatal

A banda dels factors genètics i hormonals, l'ambient intrauterí és el determinant més important del desenvolupament del fetus. *The fetal programming hypothesis* afirma que l'ambient intrauterí pot afectar el desenvolupament del fetus durant períodes crítics, com l'organogènesi o creixement dels teixits, alterant l'estructura dels òrgans i la seva funció de forma epigenètica tenint així efecte permanent en el fenotip (Ellison, 2010; Van den Bergh i cols., 2005). De fet, estudis en animals i en humans estan posant en evidència que moltes malalties de la vida adulta són induïdes per l'ambient fetal (Haimov-Kochman, 2005) proposant així el terme *The fetal origins of adult disease hypothesis* (Schulz, 2010). Aquesta hipòtesis afirma que la resposta fisiològica, neuroendocrina i metabòlica que permet al fetus adaptar-se als canvis del seu ambient intrauterí dóna com a resultat una reprogramació permanent dels patrons de desenvolupament, proliferació i diferenciació cel·lular i dels teixits i dels òrgans que tindran conseqüències en la vida postnatal (Barker, 1995; Phillips, 2002).

Canvis en l'ambient intrauterí provocats per l'exposició a agents patògens ja siguin d'origen metabòlic, traumàtic, infecció, ambiental i/o nutricional interfereixen en el procés de desenvolupament i poden ser igualment nocius (Massaro i cols., 2006). L'efecte que tindrà aquesta exposició dependrà del tipus d'agent, la quantitat d'exposició i del moment del desenvolupament en què es dóna aquesta exposició (Georgieff, 2007) i podrà donar lloc des de malformacions físiques, alteracions sensoriomotrius i funcionals importants tant de tipus neurològic com cognitiu, com a petites alteracions funcionals al sistema nerviós central (Conde i cols., 2010) que donaran lloc a dèficits conductuals lleus (Georgieff, 2007; Weiss i Landrigan, 2000).

El comportament neonatal, com a manifestació del desenvolupament del sistema nerviós central, ve determinat biològicament (Sameroff i Edme, 1993) i es considera que és un tret fenotípic resultat de la interacció entre variables ambientals intrauterines i la dotació cromosòmica del fetus. Entre aquestes variables que el poden afectar i el determinen, trobem la nutrició intrauterina (Cucó i cols., 2005), les infeccions prenatales maternes (Oyemade i cols., 1994), l'exposició prenatal a tòxics (Weiss i Landrigan, 2000), els estats emocionals maternos, etc. Aquestes i d'altres variables, afecten el desenvolupament del

sistema nerviós central fetal i interactuen, fins i tot modificant, amb l'expressió gènica (Ellison, 2010) constituint així el comportament neonatal.

En aquest treball, ens centrarem en l'efecte que tenen els estats emocionals materns, la nutrició prenatal materna i el consum de nicotina sobre el procés de l'embaràs i comportament neonatal com a indicador de neurodesenvolupament.

2.3.1. Els estats emocionals materns

L'efecte que els estats emocionals de les dones embarassades poden tenir sobre l'evolució de l'embaràs i el desenvolupament del fetus és un tema que ha adquirit una gran rellevància en els últims anys. Els estats emocionals materns com la depressió, l'ansietat i/o l'estrès s'han relacionat amb complicacions durant l'embaràs i el part i petites alteracions en el neurodesenvolupament (Johnson i Slade, 2003; Littleton i cols., 2007).

En relació amb el curs de l'embaràs i el part, les dones més ansioses presenten més queixes somàtiques relacionades amb el seu estat com nàusees, vòmits, dolors, etc., romanen més dies de baixa laboral, i van al ginecòleg en més ocasions (Alder i cols., 2007). La relació existent entre l'ansietat i/o l'estrès i diverses complicacions obstètriques ha estat estudiada per diverses investigacions mostrant que elevats nivells d'ansietat materns s'associen amb parts prematurs (Dayan i cols., 2002, Glynn i cols., 2008, Orr i cols., 2007), parts distòcics (Anderson i cols., 2004), nens amb baix pes al naixement per l'edat gestacional (Bolten i cols., 2010; Field i cols., 2003, Mulder i cols., 2002) i menor perímetre cranial (Lobel i cols., 1992). Fins i tot, alguns estudis han relacionat els esdeveniments vitals extrems, com ara la mort d'un familiar o l'estrès laboral amb l'avortament espontani (Fenster i cols., 1995; Neugebauer i cols., 1996). Tot i així, també hi ha estudis que no han trobat cap tipus de relació entre els nivells d'ansietat prenatals i complicacions obstètriques diverses (Berle i cols., 2005; Field i cols., 2003; Perkin i cols., 1993; Sjötröm i cols., 1997; Wu i cols., 2002).

En relació amb el nen, a curt termini, els estats emocionals materns s'han relacionat amb petites alteracions funcionals del sistema nerviós central donant lloc a diferències en el comportament neonatal i el desenvolupament del nen. De fet, els estudis mostren que fills de mares que tenen més simptomatologia ansiosa, depressiva o estrès durant l'embaràs presenten més

problemes conductuals i pitjors puntuacions a la NBAS (Field, 2010; Hart i cols., 1999; Jones i cols., 1998; Kikkert i cols., 2010; Vázquez i cols., 2005). Field i col·laboradors (2003), van fer un estudi de seguiment de 166 dones embarassades a les quals se'ls va administrar el qüestionari de simptomatologia ansiosa *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI, Spielberger, 1994) i en funció de les seves puntuacions van ser classificades en dos grups: baixa ansietat i elevada ansietat. Les dones del grup d'elevada ansietat també van presentar més simptomatologia depressiva, més cortisol i menys dopamina. D'altra banda, els seus fills van tenir nivells més baixos de dopamina i serotonina, van mostrar més activitat fetal i pitjors puntuacions en els clústers motor i sistema nerviós autònom de la NBAS. De manera similar, Canals i col·laboradors (2003) van mostrar que la variable ansietat prenatal materna, tenia capacitat explicativa de l'organització motora del nadó als 30 dies de vida. En relació amb l'estrès prenatal, Rieger i col·laboradors (2004) van veure que els fills de dones amb alts nivells d'estrès tenien una pitjor orientació i regulació de l'estat. D'altra banda, Brouwers i col·laboradors, (2001) en un altre estudi longitudinal prospectiu on es va fer un seguiment de la dona embarassada des de les 12 setmanes de gestació fins als dos anys de vida del nen van trobar que elevats nivells d'ansietat materns estaven associats a una pitjor capacitat d'alerta per part del nadó i més a llarg termini, aquests nens van presentar un pitjor desenvolupament mental i psicomotor. En aquesta mateixa línia altres estudis també han mostrat que els nivells d'ansietat, estrès i depressió prenatals tenen efectes adversos a llarg termini en el desenvolupament mental i psicomotor del nen (Buitelaar i cols., 2003; Field, 2010; Huizink i cols., 2003; Sandman i Davis, 2010) i en el desenvolupament conductual ja que aquests nens presenten més problemes conductuals i emocionals durant la infància (Field i cols., 2010; Gutteling i cols., 2005; O'Connor i cols., 2003; Sandman i Davis, 2010). Tot i que aquestes alteracions també poden estar relacionades als nivells d'ansietat materns postnatals.

S'han proposat diferents mecanismes d'acció i hipòtesis per explicar com els estats emocionals materns afecten el curs de l'embaràs i el part i el desenvolupament del fetus i el nadó. La hipòtesi més de caire biològic contempla els efectes directes i indirectes que la hipersecreció de catecolamines i cortisol provocat per l'alteració dels estats emocionals materns pot tenir sobre el desenvolupament del fetus. Indirectament, aquesta hipersecreció de catecolamines i cortisol al torrent sanguini matern dóna com

a resultat una constricció dels vasos sanguinis materns, una disminució del flux sanguini de la mare al fetus i, conseqüentment, una restricció del traspàs d'oxigen i nutrients de la mare al fetus. Aquesta situació de restricció afecta el desenvolupament fetal general i el desenvolupament del sistema nerviós central, l'òrgan més vulnerable davant d'aquestes situacions (Brouwers i cols., 2001). De fet, en relació amb aquesta hipòtesi, hi ha estudis que mostren relacions entre elevats nivells d'ansietat i elevats nivells en els índexs de resistència de l'artèria uterina i de l'artèria umbilical (Sjöström i cols., 1997; Teixeira i cols., 1999; Van den Bergh i cols., 2005). Una segona via d'acció per explicar l'efecte de l'estrès matern sobre el nadó està en l'activació l'eix hipotàlem pituitari adrenal (eix HPA). Estudis en animals han mostrat com l'eix HPA de les ventrades de rates que han estat estressades durant la gestació queda alterat. Aquest és un efecte directe ja que el cortisol que la mare secreta degut a l'estrès i l'ansietat té la capacitat de traspasar la placenta i arribar al sistema nerviós central en desenvolupament del fetus provocant modificacions en l'eix HPA fetal tals com l'alteració de l'expressió dels receptors de glucocorticoides i mineralocorticoides, quedant així afectat el sistema de retroalimentació d'aquest eix i conseqüentment la resposta del nadó davant l'estrès (Buitelaar i cols., 2003; Koehl i cols., 2002; Philips, 2007). Aquests nadons presenten una vulnerabilitat més elevada per patir trastorns emocionals, i conducta additiva a l'adultesa (Koehl, 2002; Honey i cols., 2003). D'altra banda, la hipersecreció de cortisol s'ha relacionat amb una disfunció dopaminèrgica, cosa que suposa que nivells elevats de cortisol provoquen nivells baixos de dopamina (Duval i cols., 2006; Mitani i cols., 2006). En aquest sentit, hi ha estudis que han mostrat que fills de mares amb nivells baixos de dopamina durant l'embaràs, també tenen nivells baixos de dopamina (Field i cols., 2004) i els nadons amb baixos nivells de dopamina mostren una pitjor conducta d'orientació a les dos setmanes postpart, un pitjor temperament als 2 mesos (Auerbach i cols., 2001) i una menor conducta exploratòria als 12 mesos (Ebstein i cols., 1998). Per tant, també es poden explicar per aquesta via els patrons conductuals que mostren els nens prenatalment exposats a l'ansietat, estrès i/o depressió.

Finalment, en relació amb el part, les complicacions obstètriques han estat associades amb una activitat uterina anormal, i la hipersecreció de catecolamines i cortisol afecta l'activitat de l'úter (Sjöström i cols., 1997; Teixeira i cols., 1999). En aquest sentit, alguns estudis molt primerencs van trobar una

associació entre el nivell de catecolamines i cortisol presents durant l'última fase del part (la fase d'empenta) i la reducció de la contractilitat uterina, situació que pot causar problemes en el procés d'alliberament (Lederman i cols., 1978) provocant l'ús de fórceps o espàtules per poder finalitzar aquest procés o fins i tot fent impossible el part vaginal i haver d'optar per una cesària d'urgència.

Una segona hipòtesi, més de caire psicosocial, intenta explicar les relacions trobades entre els estats emocionals materns i el desenvolupament cognitiu i conductual de nen suggerint que les dones que són mes aviat ansioses durant l'embaràs, continuaran patint alts nivells d'ansietat després de l'embaràs; de fet, hi ha estudis que suggereixen que no hi ha diferències significatives entre els nivells d'ansietat en diferents moments de l'embaràs i del postpart (Canals i cols., 2002). Doncs aquesta hipòtesis suggereix que les dones ansioses i/o deprimides estimulen i interactuen amb els seus nadons de manera diferent que les dones asimptomàtiques alterant així també el desenvolupament del nen (Hart i cols., 1999; Marcus, 2009; Hernández-Martínez i cols., 2010). En aquest sentit, Brouwers i col·laboradors (2001) han trobat que les dones amb alts nivells d'ansietat durant l'embaràs, puntuen de manera diferent que les dones no ansioses en la subescala "Organització de l'entorn" del *Home Observation and Measurement of the Environment Inventory* (HOME) als 12 mesos postpart.

Finalment, una tercera hipòtesi, la hipòtesi biopsicosocial, combina els elements de les dues hipòtesis anteriors suggerint que els efectes biològics que els estats emocionals materns durant l'embaràs provoquen en el desenvolupament del fetus es veuen reforçats i potenciats per la diferent interacció i estimulació d'aquestes mares amb els seus fills (Brouwers i cols., 2001).

Encara que s'han dedicat esforços en estudiar els efectes negatius que l'ansietat, l'estrès i la depressió poden tenir sobre el curs de l'embaràs, i el desenvolupament del fetus i del nadó; els efectes dels estats emocionals positius sobre aquestes variables és desconegut. En població general, els estats emocionals positius s'han relacionat amb indicadors de bona salut com ara un risc menor de patir malalties físiques en general, una major esperança de vida, un menor risc de patir accidents vasculars cerebrals i/o malalties coronàries i un retard en l'aparició de la hipertensió arterial (Pressman i Cohen, 2005; Steptoe i cols., 2005). A més, els estats emocionals positius s'han relacionat amb nivells més baixos de cortisol diürn (Steptoe i Wardle, 2007) i aquesta pot ser

una possible explicació d'aquests efectes positius sobre la salut del benestar emocional.

2.3.2. El consum de tòxics

El consum de tòxics durant l'embaràs és un dels factors de risc modificables més important en relació amb complicacions obstètriques i de desenvolupament fetal però, encara i així, el consum d'aquests per dones en edat de procrear ha augmentat durant les últimes dècades (Observatorio Español sobre Drogas, 2007). Als Estats Units, al voltant del 5% de les dones embarassades consumeix drogues il·lícites tals com marihuana, cocaïna, i heroïna (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2008) i si afegim el consum de nicotina i alcohol, aquest percentatge augmenta considerablement.

L'estudi de l'efecte que aquestes drogues poden tenir sobre l'embaràs i el fetus és complicat degut al fet que el consum d'aquestes sovint es dona simultàniament en la mateixa persona, és a dir, una dona que consumeix heroïna, és molt probable que també consumeixi cocaïna, tabac i/o alcohol i aïllar l'efecte d'una determinada droga és gairebé impossible (Bandstra i cols., 2010). D'altra banda, la majoria d'aquests estudis s'han fet de manera retrospectiva sent la dona la que informa del seu consum amb el biaix informatiu i mnèsic que això suposa (Bandstra i cols., 2010; Keegan i cols., 2010). D'aquesta manera, actualment es necessiten estudis que avaluin aquests efectes *in situ* de manera prospectiva per tal d'evitar aquest biaix informatiu.

2.3.2.1. Consum de drogues il·lícites durant l'embaràs

Les drogues que es consideren més greus i que afecten més adversament la persona que les consumeix són els coneguts com a opioïdes, que inclouen la morfina, codeïna i heroïna. La prevalença del consum d'aquests en dones embarassades depèn de la població estudiada ja que en població general el seu consum és gairebé inexistent mentre que en població marginal d'elevat risc socioeconòmic el seu ús arriba fins al 21% (Keegan i cols., 2010). D'altra banda, com ja hem comentat anteriorment, les dones que consumeixen opioïdes o altres drogues considerades *dures* acostumen a ser politoxicòmanes que, a més a més, tenen poca cura del seu estat de salut, del seu embaràs, problemes nutricionals, problemes psicopatològics i/o malalties de transmissió sexual; situació que fa difícil aïllar els efectes que aquesta droga té sobre

l'embaràs i el nounat (Schempf i cols., 2008). Els opioides travessen fàcilment la placenta i en menys d'una hora després del seu consum arriben als teixits fetals (Floyd i cols., 2008). El consum d'aquests durant l'embaràs augmenta sis vegades el risc de tenir complicacions obstètriques tals com retard en el creixement intrauterí, sagnat vaginal en el tercer trimestre de l'embaràs, mala presentació fetal, prematuritat, avortament espontani i mort fetal (Minozzi i cols., 2008). En relació amb el nadó, el consum d'opioïdes s'ha relacionat amb una disminució tant del pes com del perímetre cranial, puntuacions molt més baixes al test d'Apgar, síndrome d'abstinència neonatal i una gran immaduresa neurològica del nadó que comporten que el fetus sigui molt inestable i irritable (Biggs i cols., 2008; Creasy i cols., 2009).

Un altre grup de drogues, són les estimulants del sistema nerviós central, i aquí, la que té uns efectes més greus sobre la persona que la consumeix és la cocaïna. La cocaïna també travessa la placenta molt ràpidament i poc temps després del seu consum es troben concentracions més elevades en els teixits fetals que en els teixits materns al igual que passa amb la nicotina (Keegan i cols., 2010). El consum de cocaïna durant l'embaràs està relacionat amb l'avortament espontani, i amb el despreniment de placenta cosa que fa que el risc de patir un avortament augmenti un 8% en dones consumidores de cocaïna respecte les que no (Bhuvaneswar i cols., 2010; Schempf i cols., 2008). D'altra banda, hi ha més incidència de parts prematurs i de retard en el creixement intrauterí, i com que disminueix la gana de la mare, també s'ha relacionat amb nadons que neixen immadurs i amb baix pes per l'edat gestacional. Finalment, el consum de cocaïna, també s'ha relacionat amb anomalies congènites, de fet, entre un 7 i un 40% dels lactants exposats prenatalment a la cocaïna presenten malformacions cerebrals i anomalies cardiovasculars (Vidaeff i Mastrobattista, 2003). Neuroconductualment, s'han realitzat bastants estudis amb nadons exposats prenatalment a la cocaïna i els resultats al respecte són molt dispars degut al fet que hi ha importants diferències metodològiques tant en les poblacions estudiades (alguns fins i tot inclouen nadons prematurs), en el control de variables de confusió, en el consum simultani d'altres drogues, en l'edat del nen en el moment de la valoració, etc. (Singer i cols., 2000). Però en general, els estudis que han valorat el comportament neonatal de nadons exposats prenatalment a la cocaïna han trobat que presenten baixes puntuacions en gairebé tots els clústers de la NBAS tals com l'estabilitat

autonòmica (Richardson i cols., 1996; Tronick i cols., 1993), l'orientació (Chasnoff i cols., 1989; Coles i cols., 1992), la regulació de l'estat (Richardson i cols., 1996), el clúster motor (Brown i cols., 1998; Chasnoff i cols., 1989; Coles i cols., 1992; Richardson i cols., 1996) i l'habitació (Chasnoff i cols., 1989; Mayes i cols., 1993). Els estudis que han utilitzat la NNNS són menys, però presenten resultats similars ja que troben que els nadons fills de mares que han consumit cocaïna durant l'embaràs són més excitables i presenten més dificultats en l'autoregulació i en l'orientació (Lester i cols., 2002). Però d'altra banda, també hi ha estudis que no han trobat cap diferència neuroconductual entre els nadons exposats i no exposats (Neuspiel, 1991; Richardson, 1991; Richardson i cols., 1989; Volpe, 1992). Finalment, en relació amb el desenvolupament, els resultats són igualment contradictoris ja que hi ha estudis que relacionen l'exposició prenatal a la cocaïna amb alteracions en el desenvolupament mental i motor (Lewis i cols., 2004; Mayes i cols., 2003; Richardson i cols., 2008; Singer i cols., 2001; 2002) però també hi ha estudis que no troben cap relació (Behnke i cols., 2002; Brown i cols., 2004; Frank i cols., 2002; Mesinger i cols., 2004) cosa que indica que els efectes de l'exposició prenatal a la cocaïna en el desenvolupament cognitiu durant la infància no es desprèn clarament dels efectes deguts a altres factors contextuais com la prematuritat, l'edat d'avaluació i l'exposició prenatal a altres drogues (Frank i cols., 2001).

Una altra droga il·lícita que és altament consumida per dones en edat de procrear és la marihuana. Entre un 3 i un 16% de les dones embarassades informen consumir aquesta substància (Abel i Sokol, 1988; Briggs i cols., 2008; Chasnoff i cols., 1990). El delta-9-tetrahidrocannabinol és el principi actiu de la marihuana i travessa fàcilment la placenta, no obstant això, la marihuana no és una substància pura i normalment es consumeix en altres formats (haixix per exemple) que poden arribar a tenir fins a 400 substàncies químiques barrejades, per tant, separar els efectes d'aquestes substàncies químiques dels efectes que potencialment pot tenir la marihuana és difícil. En relació amb les complicacions obstètriques no s'ha trobat de manera consistent un augment de la incidència d'aquestes en dones consumidores de marihuana (Briggs i cols., 2008). Per exemple, en relació amb la durada de l'embaràs, hi han dades que suggereixen que els embarassos de dones consumidores de marihuana són més llargs (Briggs i cols., 2008) però també hi ha estudis que relacionen el consum de marihuana amb gestacions més curtes (National Institute on Drug Abuse, 2005). Igualment, els resultats obtinguts en relació amb el pes i la

talla del nadó són també inconsistents ja que hi ha estudis que la relacionen amb nadons de baix pes i petits per l'edat gestacional (Hathc i Braken, 1986) i d'altres que no troben cap associació entre aquestes variables (Greenland i cols., 1983; Linn i cols., 1983; Shiono i cols., 1995). Més a llarg termini, el nens prenatalment exposats a la marihuana presenten un pitjor desenvolupament cognitiu i pitjors puntuacions QI (Day i cols., 1994; Goldschmidt i cols., 2008; Richardson i cols., 1995) tot i que en alguns estudis, aquesta relació desapareix després d'ajustar-la per altres variables de confusió (Fried i Watkinson, 1990). D'altra banda, també hi ha estudis que no mostren cap tipus de relació entre aquestes variables (Fried i cols., 1992; Fried i Watkinson, 1988; Hayes i cols., 1991; Noland i cols., 2003).

2.3.2.2. Consum de drogues lícites durant l'embaràs

Exposició prenatal a l'alcohol

Existeixen altres tòxics que, encara sent legals, també són perjudicials pel desenvolupament fetal. Entre ells es troben tant la nicotina com l'alcohol. El consum excessiu d'alcohol durant l'embaràs té efectes més greus que l'abús d'heroïna, cocaïna o marihuana. Tot i així, s'estima que l'11,6% de les dones embarassades i el 53,2% de les dones no embarassades amb edats compreses entre 15 i 44 anys consumeixen begudes alcohòliques (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2008). Els efectes de l'abús del consum d'alcohol durant l'embaràs estan ben establerts. De fet, el consum excessiu d'aquest és causa de la síndrome d'alcoholisme fetal que és considerada la principal causa identificable i no hereditària de retard mental en el món occidental (Abel i Sokol, 1986; O'Leary, 2004). Les característiques d'aquesta síndrome són el retard del creixement intrauterí, anomalies físiques a la cara i al cor, i alteracions al sistema nerviós central que donen com a resultat un retard mental de gravetat lleu a moderada. D'altra banda, el consum de quantitats més moderades d'alcohol també es relaciona amb alteracions més subtils del neurodesenvolupament i amb manifestacions parcials de la síndrome d'alcoholisme fetal (Committee to Study Fetal Alcohol Syndrome, 1996). De fet hi ha estudis que mostren que el consum moderat d'alcohol durant l'embaràs afecta el desenvolupament mental i motor del nen durant els primers anys de vida (Testa i cols., 2003), tot i que els resultats obtinguts en mostres de nens més grans (6-8 anys) són inconsistents (Alati i cols., 2008). Tot i així, s'ha fet un esforç en unificar totes les alteracions observables en els nens que han estat

exposats prenatalment a l'etanol i s'han descrit els trastorns de l'espectre de l'alcoholisme fetal que engloben els casos purs de síndrome d'alcoholisme fetal i tots els trastorns i alteracions congènites i del neurodesenvolupament relacionades amb l'exposició prenatal a l'alcohol (Evrard, 2010).

Exposició prenatal a la nicotina

En relació amb la nicotina, malgrat que les conseqüències negatives del tabaquisme sobre el desenvolupament del fetus estan molt estudiades i difoses, els estudis epidemiològics demostren que entre l'11 i el 30% de dones embarassades fumen de manera activa o passiva, i aquest percentatge augmenta fins al 50% en poblacions de risc elevat tals com els joves, o la població de més baix nivell socioeconòmic (Mathews, 2001). A Espanya, el 43,5% de les dones d'edats compreses entre 25 i 44 anys fumen encara que durant l'embaràs aquest percentatge disminueix fins al 26,6% (Nerín i Jané, 2007). Les investigacions realitzades per estudiar l'efecte que el tabaquisme pot tenir sobre el curs de l'embaràs donen resultats molt clars al respecte. En aquest sentit, el consum de tabac s'ha relacionat amb dificultats per aconseguir la concepció (Zenzes i cols., 1995), amb l'embaràs ectòpic (Dekeyser-Boccaro i Milliez, 2005), amb l'avortament espontani (George et al., 2006; Wisborg i cols., 2001), amb patologies de la placenta (Jauniaux i Burton, 2007), amb prematuritat i prematuritat extrema (Fantuzzi i cols., 2007; Ashford i cols. 2010), amb el baix pes per l'edat gestacional (Bernstein i cols., 2005) i amb la síndrome de mort sobtada del lactant (Mitchell i Milerad, 2006). A llarg termini, altres estudis també han mostrat de manera consistent que nens que han estat exposats a la nicotina prenatalment tenen més problemes cognitius, emocionals i conductuals al llarg de la seva infància tals com problemes d'atenció, hiperactivitat, de comportament així com consum i abús de substàncies (Blood-Siegfried i Rende, 2010; Bruin i cols., 2010).

Les relacions trobades entre el tabaquisme gestacional matern i el comportament neonatal són més inconsistents. Alguns estudis han posat de manifest que fills de mares que han fumat tabac durant l'embaràs són més irritables, ploren més, tenen més dificultats per calmar-se i són més hipertònics (Dempsey i cols., 2000; Law i cols., 2003; Nugent i cols., 1996; Stroud i cols. 2009a, 2009b), però d'altra banda, hi ha estudis anteriors i amb mostres més petites que no han trobat cap relació (Jacobson i cols., 1984; Ricardson i cols., 1989). L'estudi amb la mostra més amplia va ser dut a terme per Stroud i col·laboradors

(2009a). Aquests van estudiar a una mostra de 962 dones embarassades i els seus nadons. Degut al fet que aquesta mostra va ser recollida als anys 60 van trobar nivells elevats de tabaquisme, de fet, el 15% de les dones fumava més de 20 cigarretes al dia, i el 46% fumava menys de 20 cigarrets per dia i en total fumava el 61% de la mostra. En el postpart immediat van avaluar el comportament neonatal amb El Test Conductual de Graham per nadons modificat i van trobar que els fills de les dones fumadores eren molt més irritables i hipertònics que els fills de les dones no fumadores (Stroud i cols., 2009). D'altra banda, hi ha 5 estudis amb mostres molt més petites que han investigat les relacions entre el tabaquisme matern i el comportament neonatal utilitzant la NBAS. Tres d'aquests van trobar que els nadons exposats a la nicotina prenatalment van puntuar més baix en els clústers d'orientació, organització de l'estat, i estabilitat del sistema nerviós autònom (Mansi i cols., 2007; Oyemade i cols., 1994; Saxton, 1978). Altres estudis troben que els nadons fills de mares fumadores tendeixen a puntuar més baix en algunes escales, però aquestes diferències no són estadísticament significatives, i d'altres, definitivament, no troben cap efecte del tabaquisme matern sobre el comportament neonatal (Jacobson i cols., 1984; Ricardson i cols., 1989).

Com es pot comprovar, s'ha posat molta atenció a l'estudi del tabaquisme actiu, és a dir, als efectes del consum de nicotina de la dona embarassada, però només als Estats Units 126 milions de persones incloent adults i nens són fumadors passius (United States Department of Health and Human Services, 2006). De fet, diversos estudis han posat de manifest que existeixen relacions entre el tabaquisme passiu i el baix pes per l'edat gestacional, la prematuritat, una menor talla i perímetre cranial al néixer (Ashford i cols., 2010; Goel i cols., 2004; Hegaard i cols., 2006; Jedrychowski i cols., 2004, 2009; Liu i cols., 2009; Ward i cols., 2007), la síndrome de la mort sobtada del lactant, així com amb una major incidència del càncer infantil (Leonard-Bee i cols., 2008; United States Department of Health and Human Services, 2006), però no s'han realitzat investigacions per estudiar l'efecte a curt i llarg termini que el tabaquisme passiu prenatal pot tenir sobre el desenvolupament neuroconductual, cognitiu i del comportament del nen. És per aquest motiu que Mansi i col·laboradors (2007) va suggerir que aquest tema havia de ser abordat.

S'han descrit tres vies per les quals el tabaquisme matern, ja sigui actiu o passiu, afecta l'embaràs, al fetus i al nen. En primer lloc, la nicotina interfereix

considerablement en la funció placentària normal ja que els metabòlits del fum de la cigarreta travessen la placenta i actuen com a vasoconstrictors reduint així el flux sanguini de la mare cap al fetus en un 38% (Bush i cols., 2000; Suzuki i cols., 1980). Degut a aquest motiu, el fetus es veu privat de nutrients i oxigen (Ganapathy i cols., 1999), situació que interfereix en el desenvolupament adequat del sistema nerviós central i el creixement intrauterí del fetus. En segon lloc, la nicotina és un important neuroteratògen i la seva exposició prenatal pot afectar el cervell en etapes crítiques del seu desenvolupament (Dwyer i cols., 2008; Levin i cols., 1998). De fet, a l'úter, la nicotina es dirigeix cap als receptors nicotínics de l'acetilcolina del cervell del fetus canviant així el patró de proliferació i diferenciació cel·lular ja que aquesta exposició primerenca a la nicotina provoca una regulació a l'alça dels receptors colinèrgics nicotínics causant anormalitats en el desenvolupament de l'activitat sinàptica (Slotkin i cols., 1998). Mitjançant aquests mecanismes podem explicar els efectes a curt i a llarg termini que l'exposició prenatal a la nicotina pot causar en el desenvolupament del fetus i del nen. No obstant això, diversos autors han plantejat la hipòtesi que els símptomes aïllats d'irritabilitat i hipertonicitat que s'observa en els nadons nascuts a terme i en condicions normals però que han estat exposats prenatalment a la nicotina poden estar causats per una hipotètica síndrome d'abstinència com a resultat de l'exposició prenatal crònica (Pichini i cols., 2006 ; García-Algar i cols., 2001; Stroud i cols., 2009b). Per investigar aquesta hipòtesi, Stroud i col·laboradors (2009b) van avaluar el comportament de 56 nens als 10 i als 27 dies postpart mitjançant la NNNS. Aquests investigadors van trobar que els nadons fills de mares fumadores van presentar més hipertonicitat, més irritabilitat i més dificultats en l'autoregulació als 10 dies postpart, però als 27 dies només van persistir la irritabilitat i les dificultats en l'autoregulació però no la hipertonicitat suggerint que aquests símptomes poden representar un marcador primerenc del seu posterior dèficit neurològic (Stroud i cols., 2009b).

2.3.3. L'estat nutricional matern

Els nutrients i els factors de creixement regulen el desenvolupament del cervell durant el període fetal i neonatal primerenc. El desenvolupament prenatal del sistema nerviós central és un procés molt complex i altament metabòlic que necessita grans quantitats d'oxigen i nutrients, cosa que fa que

l'estat nutricional matern durant l'embaràs sigui un factor molt important i controlable en aquest procés (Massaro i cols., 2006).

Estudiar controladament els efectes que la deprivació alimentària de la dona gestant pot tenir sobre el desenvolupament humà és èticament inviable, però la segona guerra mundial ens proporciona una circumstància per dur a terme un *experiment natural*. Uns investigadors van fer un seguiment dels subjectes que van ser concebuts durant l'ocupació Nazi a Holanda històricament anomenada *La fam holandesa* que es va donar entre setembre de 1944 i maig de 1945 prop del final de la II Guerra Mundial ja que durant aquest període concret de temps, les dones embarassades, al igual que la resta de la població, van ser subjectes a una extrema deprivació de menjar (Schulz, 2010; Susser i cols., 1998a; Susser i cols., 1998b). Els primers estudis que van fer han estat importants pel reconeixement del paper de la nutrició prenatal i concretament dels folats per evitar defectes en el tub neural (Stein i cols., 1972). Més tard es van plantejar la hipòtesi de si aquests efectes de la desnutrició sobre el desenvolupament del sistema nerviós central podien tenir conseqüències psiquiàtriques a llarg termini i van trobar que aquells subjectes fills de les mares que van estar deprivades de menjar durant el segon trimestre de gestació van presentar un risc augmentat de patir esquizofrènia i altres trastorns de l'espectre (Susser i Lin, 1992; Susser i cols., 1996, Susser i cols., 1996, 1998a). Treballs posteriors que s'han realitzat amb individus que han patit deprivacions alimentàries en períodes concrets a la Xina han donat resultats similars (Susser i cols., 2008).

Un estat de desnutrició generalitzat, pot donar com a resultat un dèficit proteic important. Les proteïnes són macromol·lècules formades per cadenes d'aminoàcids i diversos aminoàcids específics actuen com a precursors de neurotransmissors de manera que el triptòfan és necessari per la síntesi de serotonina, o la tirosina per l'adrenalina i noradrenalina. La serotonina és important pel creixement de les neurites, proliferació de les glies i sinaptogènesi; així com per la formació dels receptors postsinàptics (Ramírez i Zuloaga, 2001). En aquest sentit, estudis en animals, han mostrat que el consum reduït de proteïnes per part de la mare dóna com a resultat alteracions en el desenvolupament neurològic fetal (Burde i cols., 2002).

Encara que en general la desnutrició té efectes devastadors sobre el desenvolupament cerebral del fetus, dèficits específics en vitamines, minerals i

macronutrients pot ser igualment perjudicial (Massaro i cols., 2006; Sanghvi i cols., 2007). Tots els nutrients són importants pel desenvolupament del cervell però alguns semblen tenir un paper més important durant el període prenatal. Aquests són, entre d'altres, els folats, les vitamines del complex B, el zinc, el iode, el ferro, les proteïnes, i els àcids grassos (Gerogief, 2007, Georgieff i Rao, 2001; Rao i Georgieff, 2000; Dobbing, 1990). El dèficit d'aquests nutrients pot causar alteracions en la neuroquímica cerebral com per exemple alteracions en la síntesi de neurotransmissors i receptors, alteracions en els diferents mecanismes de recaptació, etc. (Beard i Connor, 2003; Rao i cols., 2003; World Health Organization, 2001).

En relació amb els folats (nom genèric de diverses formes d'una vitamina soluble en aigua que és essencial per la síntesi d'ADN i, per tant, per la divisió cel·lular (Bailey, 2007)), existeix una àmplia evidència respecte a l'important paper que juguen durant les etapes més primerenques del desenvolupament del sistema nerviós central i concretament amb els defectes del tancament del tub neural (Simpson i cols., 2010). Degut a la seva importància pel neurodesenvolupament i al fet que fruit d'una alimentació saludable una dona gestant no pot aconseguir tots els requeriments de folats necessaris, es recomana una ingesta diària de 400 µg/dia d'àcid fòlic (forma sintètica dels folats) durant el període periconcepcional (abans de la concepció o durant els primers 28 dies posteriors) ja que s'ha mostrat que redueix entre un 16% i un 79% (en zones endèmiques) el risc de patir defectes en el tancament del tub neural (Ramírez i Zuloaga, 2001; Simpson i cols., 2010). D'altra banda, el dèficit de folats en etapes primerenques del desenvolupament prenatal s'ha relacionat amb alteracions de la migració i diferenciació cel·lular, així com amb problemes d'aprenentatge i desenvolupament cognitiu (Ramírez i Zuloaga, 2001), que no es veuen quan aquest dèficit es dona a partir de la segona meitat de l'embaràs (Tamura i cols., 2005). D'altres estudis també han relacionat el dèficit de folats durant la gestació amb nivells més baixos de serotonina (Massaro i cols., 2006) i alteracions de l'humor en els nens (Black, 2008). De fet, els investigadors del *Generation R Study* van mostrar que la suplementació d'àcid fòlic durant el primer trimestre de l'embaràs va actuar com a factor protector de patir problemes psicològics tant interioritzats com exterioritzats en els fills de les mares que ho van prendre (Roza i cols., 2009). Quant a l'embaràs, alguns estudis han mostrat una relació entre nivells baixos de folats i gestacions més curtes

(Malinow i cols., 1998; Martin i cols., 1967; Tchernia i cols., 1982; Whiteside i cols., 1978), encara que aquests resultats no són tan convincents, ja que alguns assajos d'intervenció en els quals s'ha dut a terme una suplementació amb àcid fòlic durant l'embaràs han donat com a resultat una major durada (Baumslag i cols., 1970; Blot i cols., 1981), però d'altres no han donat aquests resultats (Fleming i cols., 1974; Fletcher i cols., 1971; Giles i cols., 1971). Altres estudis han mostrat que en comparació amb cap administració de suplement, la suplementació preconcepcional d'àcid fòlic durant 1 any o més va estar associada a una disminució entre el 50 i el 70% del risc de part prematur espontani (entre les 20 i 28 setmanes) (Bukowski i cols., 2009) i part prematur amb risc addicional d'alteracions en el neurodesenvolupament (Scholl i cols., 1996).

En relació amb les vitamines del grup B, la vitamina B12 és un cofactor en la producció de tetrahidrofolat, important per la síntesi d'ADN i es troba principalment en aliments d'origen animal el que indica que mares que segueixen una dieta ovolactovegetariana o estrictament vegetariana estan en risc de patir dèficit en aquesta vitamina, i aquest dèficit s'ha relacionat amb seqüeles neurològiques tals com dèficits sensorials, trastorns del moviment, alteracions en el desenvolupament i alteracions de l'estat d'ànim (Graham i cols., 1992; Koebnick i cols., 2004; Rasmussen, 2001; Monagle i Tauro, 1997; Schenck i cols., 1997). D'altra banda, s'ha mostrat de manera consistent que els nadons exposats a la deficiència de vitamina B12 presenten atròfies cerebrals i anomalies electroencefalogràfiques (Schenck i cols., 1997). A més, el dèficit en vitamina B12 secundari al seguiment estricte d'una dieta vegetariana ha mostrat tenir uns efectes irreversibles a llarg termini incloent alteracions neurològiques, retard del desenvolupament cognitiu i del llenguatge (Graham i cols., 1992; Monagle i Tauro, 1997; Schenck i cols., 1997).

La vitamina B6 (la forma biològicament activa és el fosfat piridoxal) és un cofactor essencial per una sèrie d'enzims importants en la neurotransmissió, la mielinització i el metabolisme dels aminoàcids (Guilarte, 1993). La quantitat diària d'ingesta recomanada d'aquesta vitamina durant l'embaràs és de 1,9 mg/dia i es troba en els cereals fortificats i la carn (Hamaoui i Hamaoui, 2003). En estudis amb animals, la deficiència de piridoxina durant la gestació i la lactància altera la funció de N-metil-D-aspartat (NMDA) del sistema glutamatèrgic de les camades, receptors que juguen un paper important en l'aprenentatge i la memòria (Guilarte, 1993). A més, quan es restringeix el consum de vitamina B6,

les camades presenten un nombre reduït de neurones a l'escorça cerebral, així com alteracions en la diferenciació neuronal i la sinaptogènesi (Kirksey i cols., 1990). En estudis fets en humans, els fills de mares deficientes presenten més tremolors, irritabilitat, convulsions i alteracions del comportament i la funció motora (Guilarte, 1993), mentre que els nadons de mares que han estat suplementades amb vitamines B1-, B6- i ferro durant tota la gestació presenten un millor desenvolupament motor en el postpart immediat (Cucó i cols., 2005).

Els minerals també són necessaris pel correcte desenvolupament del sistema nerviós central i entre els més importants es troben el zinc i el iode. El zinc permet l'activitat de més de dues-centes enzims biològiques. Aquest mineral prové de productes d'origen animal com les carns vermelles, els ous i el marisc i la quantitat diària d'ingesta recomanada es troba entre 11 i 40 mg/dia (Hamaoui i Hamaoui, 2003). El consum matern d'aquests productes rics en zinc ha mostrat ser un bon predictor de la rapidesa en el processament de la informació per part del nadó, en canvi, la ingesta materna de fibra, inhibidora de l'absorció de zinc, es va relacionar negativament amb el desenvolupament motor del nen (Hamadani, 2002). El dèficit de zinc s'ha relacionat amb el retard en el creixement intrauterí, prematuritat i alteracions en la neurogènesi donant com a resultat alteracions en el desenvolupament cognitiu, de l'activitat, l'atenció i alteracions en altres funcions neuropsicològiques (Bhatnagar i Taneja, 2001; Jameson, 1993; Scholl i cols., 1993). El iode es troba principalment en els mariscs, els aliments processats i la sal iodada i el consum diari recomanat durant l'embaràs és de 220 µg/dia (Hamaoui i Hamaoui, 2003). El dèficit de iode matern és causa d'hipotiroïdisme, cretinisme, i d'alteracions de la funció cerebral (Delange, 2000; Dunn, 1993; Hetzel i Mano, 2000), a més, també s'estima que pot causar un reducció significativa de entre el 10 i el 15% del Quocient Intel·lectual (Delange, 2000), així com alteracions en el desenvolupament de les funcions neuropsicològiques (Hetzel, 2000) i desenvolupament psicomotor (Connolly i cols., 1979).

Recentment, s'ha dedicat molta atenció als àcids grassos poliinsaturats de cadena llarga i els seus possibles beneficis sobre el desenvolupament neurològic (Massaro i cols., 2006). Els àcids grassos poliinsaturats són components estructurals de tots els teixits del cos humà sent indispensables per la síntesi de la membrana cel·lular en el cervell, la retina i altres teixits neurals. De fet,

els àcids grassos poliinsaturats formen la tercera part de tots els lípids de la substància gris cerebral. A més a més, alguns subtipus juguen un paper important en la síntesi de neurotransmissors i de receptors que poden donar lloc a alteracions en el comportament (Ramírez i Zuloaga, 2001). Estudis en rates han mostrat com les variacions en la ingesta materna d'aquests àcids grassos provoquen alteracions en la composició de la membrana neuronal del fetus, en la sinaptogènesi, i en la migració cel·lular (Innis i de la Pressa Owens, 2001). En humans, altres estudis han mostrat que la suplementació prenatal materna amb àcids grassos de cadena llarga s'han associat amb una millor atenció i un millor desenvolupament psicomotor en el lactant (Jensen i cols., 2004), així com en el desenvolupament tant mental com motor posterior (Bakker i cols., 2009; Helland i cols., 2003).

Tots els nutrients són essencials pel correcte desenvolupament del fetus i del nen, però en aquest treball ens centrarem en els efectes del dèficit de ferro gestacional sobre el comportament del nadó.

2.3.3.1. El dèficit de Ferro

El ferro és indispensable per la síntesi d'hemoglobina i pel creixement fetal, i en el sistema nerviós central és un factor imprescindible per la formació de sinapsis, la mielinització i la síntesi de neurotransmissors (sobretot dopamina, noradrenalina, adrenalina i serotonina) així com pel desenvolupament de la funció dels ganglis basals i el sistema dopaminèrgic (Lozoff i cols. 2006). Una de les peculiaritats de la biologia del ferro és que està reservat prioritàriament per la síntesi d'hemoglobina fetal a expenses d'altres teixits inclòs el cervell, llavors, quan el nivell de ferro no és suficient per abastir totes les demandes fetals, el cervell està a risc de no tenir suficient per dur a terme la seva funció i desenvolupament ja que no és prioritari (Lozoff i Georgieff, 2006).

El fetus comença a acumular ferro molt aviat en el seu desenvolupament (Golub i cols., 1994) i aquesta acumulació augmenta vertiginosament durant el tercer trimestre de gestació (Ehrenkranz, 1994), d'aquesta manera, els nadons estan protegits de patir anèmia per dèficit de ferro durant els primers mesos de vida (Allen; 2000; Griffin i Abrams, 2001; Halvorsen, 2000). És per aquest motiu que el dèficit de ferro de la mare gestant augmenta a mesura que augmenta l'embaràs sent el pic més elevat al tercer trimestre de gestació (Golub, 2010).

El dèficit de ferro és l'alteració nutricional més comuna i estesa en el món (World Health Organization, 2001). De fet, durant l'embaràs, la prevalença del dèficit de ferro es troba entre el 18 i el 40% en els països desenvolupats i entre el 30 i el 70% en els països en vies de desenvolupament (World Health Organization, 2001). A més, hi ha autors que suggereixen que l'estudi del dèficit de ferro sense anèmia durant l'embaràs és important perquè les persones que no tenen anèmia poden tenir prou dèficit de ferro com per estar exposades al risc de patir les conseqüències de la falta d'aquest mineral (Yip, 1994).

L'anèmia ferropènica i el dèficit de ferro s'han relacionat amb complicacions obstètriques i neonatals tals com baix pes per l'edat gestacional, prematuritat i alteracions del desenvolupament del nen (Allen, 1993; Georgieff i Rao, 2001; Rao i Georgieff, 2000; Thompson i Nelson, 2001; World Health Organization, 2001). En animals, s'han realitzat estudis on s'ha dut a terme una deprivació d'aquest nutrient durant determinats períodes de gestació i els resultats són reveladors, ja que els micos reshus fills de mares deprivades del consum de ferro durant la gestació han mostrat menys por, menys inhibició conductual i menys d'activitat espontània (Golub, 2010; Golub i cols., 2005, 2007) que els micos de mares que no han estat deprivades. D'altra banda, en rates, aquesta deprivació es va traduir en una menor activitat espontània i problemes en l'aprenentatge (Pintero i cols, 2001; 2008) així com en un menor rendiment en diverses tasques cognitives i conductuals de les camades (Bourque i cols., 2008). Com hem comentat inicialment, el ferro és un nutrient important pel procés de mielinització i la funció dels ganglis basals, aspectes que neuropsicològicament tenen molta relació amb el moviment i el desenvolupament motor, per aquest motiu és d'esperar trobar diferències en aquest sentit en fills de mares amb dèficit de ferro. Però, d'altra banda, en animals també s'han trobat efectes sobre aspectes conductuals, emocionals i de temperament tals com la inhibició conductual i l'aplanament afectiu trobats en micos *reshus* (Golub, 2010; Golub i cols., 2005, 2007). En humans, hi ha pocs estudis que avaluïn els efectes del dèficit de ferro prenatal sobre el desenvolupament del nen a llarg termini, ja que la majoria d'estudis avaluen els efectes del dèficit de ferro del propi infant tot i que cada cop més resulta necessari tenir en compte els nivells de ferro prenatals per poder entendre si els efectes observats són deguts al dèficit gestacional o a l'actual (Lozoff i Georgieff, 2006). Els estudis on s'ha avaluat l'efecte del dèficit de ferro durant la gestació sobre el desenvolupament del nen nascut

a terme, han trobat que fills de mares tant deficientes com anèmiques per dèficit de ferro presenten alteracions en el desenvolupament de la psicomotricitat tant fina com gruixuda, (Pérez i cols., 2005; Shafir i cols., 2008; Tamura i cols., 2002), alteracions conductuals i del temperament relacionades amb l'autoregulació (McCann i Ames, 2007) i problemes en el desenvolupament d'habilitats cognitives tals com el llenguatge i la comprensió auditiva (Tamura i cols., 2002). Aquests efectes van persistir fins i tot quan el nen no patia dèficit de ferro.

En relació amb el comportament neonatal, alguns estudis han avaluat l'efecte que té la ingesta de determinats nutrients inclosos el ferro sobre el comportament del nadó. En aquest sentit, Cucó i col·laboradors (2005) van examinar el comportament neonatal amb la NBAS i van trobar que la ingesta de ferro i vitamines durant l'embaràs estava relacionada amb una millor resposta motriu del nadó als 3 dies de vida. En aquest mateix sentit, Oyemade i col·laboradors (1994) van trobar que variables generals de nutrició materna van estar associades amb una millor puntuació en els clústers d'habitació, orientació, motor i sistema nerviós autònom. Aquests dos estudis van avaluar el dèficit de ferro i altres nutrients a través de la ingesta d'aliments informada per la mare, però no existeixen estudis que valorin el dèficit de ferro gestacional matern en diferents moments de l'embaràs mitjançant paràmetres bioquímics. Únicament, Wachs i col·laboradors (2005) van estudiar les relacions entre el comportament neonatal avaluat mitjançant observacions subjectives durant l'examinació antropomètrica i el nivell de ferro avaluat mitjançant la sang del cordó umbilical. Aquests autors van trobar que els nivells més baixos de ferro sèric i hemoglobina van estar relacionats amb l'afecte negatiu, amb menys capacitat d'alerta i menys capacitat d'autoregulació. D'aquesta manera, sembla que els efectes sobre el neurodesenvolupament causats pel dèficit de ferro ja es poden observar en el postpart immediat, però es requereixen estudis que avaluïn els nivells de dèficit de ferro mitjançant paràmetres bioquímics en diferents moments de l'embaràs per tal d'estudiar més profundament aquestes relacions a més de poder investigar si el dèficit en diferents moments de l'embaràs, pot tenir un efecte diferencial en el neurodesenvolupament i en el comportament neonatal.

Degut a l'elevada incidència de dèficit de ferro durant la gestació i als efectes nocius d'aquest sobre el desenvolupament, la majoria de països desenvolupats



duen a terme una suplementació preventiva d'aquest mineral durant l'embaràs. La dosi recomanada segons directrius internacionals està entre 60mg/dia i 120mg/dia tot depenent del temps de suplementació i la presència o no d'anèmia ferropènica (Stoltzfus i Dreyfuss, 1998). Tot i així, els efectes beneficiosos d'aquesta suplementació preventiva en dones embarassades no anèmiques sobre el desenvolupament cognitiu, conductual i emocional són molt inconsistents i poc conclouents. De fet, Szajewska i col·laboradors (2010) van concloure en base a dades d'una metanàlisi que van realitzar que existeixen evidències limitades que la suplementació amb ferro millora el desenvolupament psicomotor, i cap evidència que millori el desenvolupament mental (Szajewska i cols., 2010). Per tant, la discussió sobre si suplementar o no preventivament amb ferro a dones embarassades no deficientes està oberta.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.
Carmen Hernández Martínez
ISBN:/DL:T.1225-2011

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.
Carmen Hernández Martínez
ISBN:/DL:T.1225-2011

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.
Carmen Hernández Martínez
ISBN:/DL:T.1225-2011

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNES QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.
Carmen Hernández Martínez
ISBN:/DL:T.1225-2011



O
B
J
E
C
T
-
I
-
S
U
P
-
P
O
S
I
T
I
O
N
E
S

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.
Carmen Hernández Martínez
ISBN:/DL:T.1225-2011

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.
Carmen Hernández Martínez
ISBN:/DL:T.1225-2011

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.
Carmen Hernández Martínez
ISBN:/DL:T.1225-2011

3. OBJECTIUS I HIPÒTESIS

Objectiu i Hipòtesis general

L'objectiu general d'aquest treball va ser estudiar l'efecte que tenen diversos factors materns tals com l'ansietat, l'hàbit de consum de tabac i la nutrició sobre el comportament del nadó nascut a terme com a signe de neurodesenvolupament.

Tenint en compte els coneixements exposats anteriorment, hipotetitzem que els fills de mares amb nivells més elevats d'ansietat, fumadores i amb pitjors paràmetres nutricionals presentaran un pitjor comportament neonatal.

Objectius i Hipòtesis específics

1. Valorar els efectes de diferents nivells d'ansietat sobre el curs de l'embaràs, i la conducta del nadó.

- 1.1** Descriure la relació existent entre diferents nivells d'ansietat materna (tenint en compte l'estabilitat i benestar emocional) sobre l'edat gestacional, el pes al naixement i el tipus de part.
- 1.2** Estudiar els efectes de diferents nivells d'ansietat materna sobre el comportament del nadó.
- 1.3** Investigar l'efecte de la interacció entre el sexe del nadó i l'ansietat materna sobre el comportament neonatal.

D'acord amb els resultats obtinguts fins al moment per diversos autors, hipotetitzem que els nivells més elevats d'ansietat materna estaran relacionats amb una major incidència de parts difícils i amb un pitjor comportament neonatal i aquest efecte serà diferent en funció del sexe del nadó. D'altra banda, els nivells més baixos d'ansietat (benestar i estabilitat emocional) estaran relacionats amb una menor incidència de parts difícils i amb nadons que presentaran un millor comportament.

2. Investigar l'efecte de l'exposició prenatal a la nicotina sobre la conducta del nadó.

- 2.1** Analitzar l'efecte de l'hàbit tabàquic matern sobre el comportament neonatal.

2.2 Estudiar l'efecte del tabaquisme passiu sobre el comportament neonatal.

Tenint en compte els efectes perjudicials a curt i llarg termini de l'exposició prenatal a la nicotina, hipotetitzem que el consum de nicotina tant de manera activa com de manera passiva estarà relacionat amb un pitjor comportament neonatal. La major afectació es donarà en fills de mares fumadores que en fills de mares fumadores passives.

3. Observar l'efecte de diferents nivells de dèficit de ferro matern en diferents moments de l'embaràs sobre la conducta del nadó.

3.1 Avaluar l'efecte de l'alteració de l'estat de ferro a nivell de dipòsits i a nivell circulant sobre comportament neonatal.

3.2 Examinar si aquest efecte és diferent tenint en compte el moment de l'embaràs en què és dona aquest dèficit.

Degut al fet que el ferro és un nutrient molt important pel desenvolupament del sistema nerviós central, el seu dèficit estarà relacionat amb un pitjor comportament neonatal, sent aquest efecte diferent en funció del moment de la gestació en què es dona aquest dèficit.

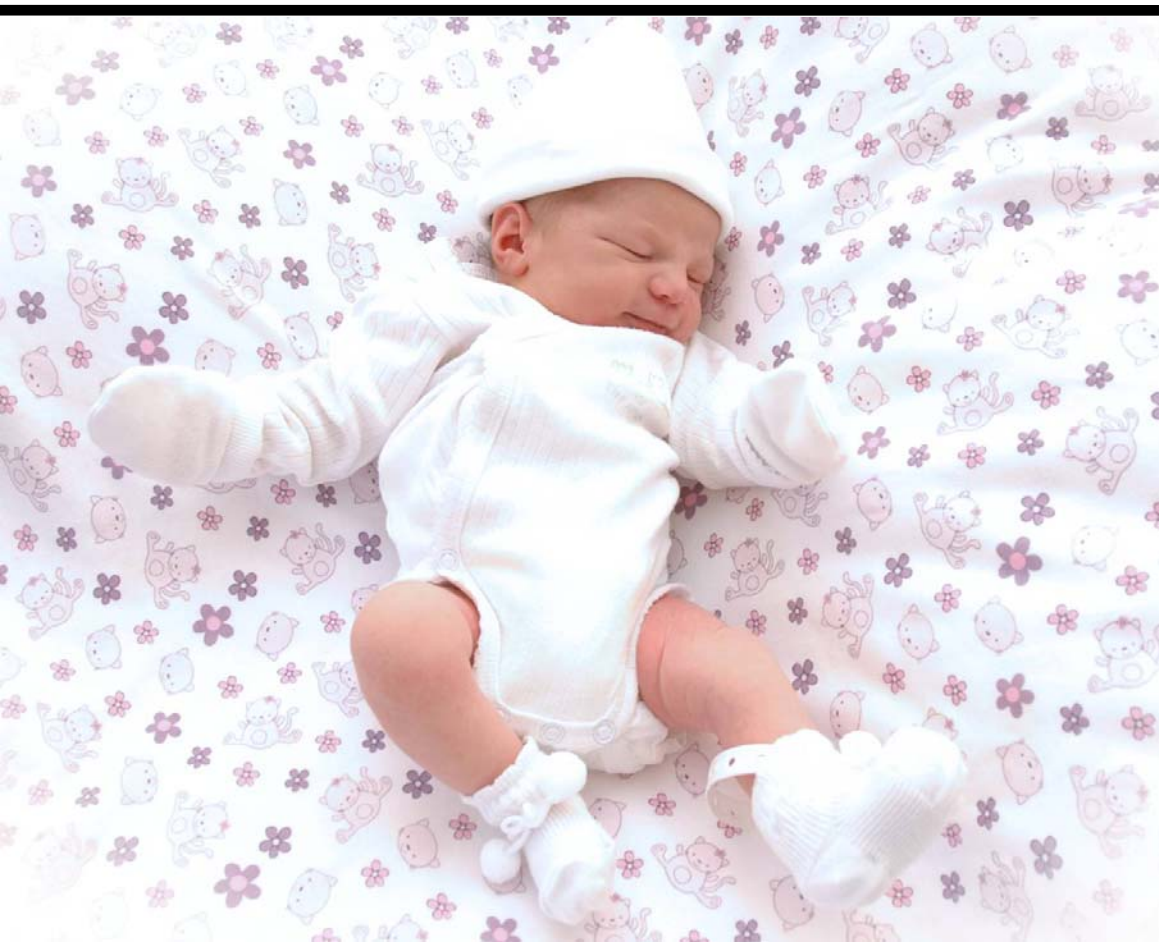
UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.
Carmen Hernández Martínez
ISBN:/DL:T.1225-2011

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.
Carmen Hernández Martínez
ISBN:/DL:T.1225-2011

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.

Carmen Hernández Martínez

ISBN:/DL:T.1225-2011



M
È
T
O
D
E

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.
Carmen Hernández Martínez
ISBN:/DL:T.1225-2011

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.
Carmen Hernández Martínez
ISBN:/DL:T.1225-2011

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.
Carmen Hernández Martínez
ISBN:/DL:T.1225-2011

4. MÈTODE

4.1. Subjectes

En total van ser reclutades 301 mares (en els articles, depenent de les dades emprades i del moment d'elaboració, hi ha menys mostra) amb una mitjana d'edat de 31,65 anys (DE=4,37) i de les quals un 52,5% (n=158) eren primíparaes. Respecte al nivell socioeconòmic, un 7% de la mostra (n=18) van ser famílies de baix nivell mentre que un 55% (n=166) van ser de nivell mitjà i un 38% (n=117) van ser de nivell elevat. Cap de les participants va informar de consum habitual de drogues il·lícites ni alcohol, encara que un 22% (n=62) d'elles va informar consum regular de tabac abans i durant la gestació.

En relació amb l'embaràs i el part, la mitjana de setmanes de gestació va ser de 39 (DE=1,35) i un 62,4% dels parts (n=188) van ser eutòcics, mentre que un 18% (n=54) van ser cesàries i un 19,6% (n=59) van ser fòrceps.

El 50,1% de la mostra (n=151) van ser nadons nens i el 49,9% (n=150) van ser nenes. La mitjana de pes al naixement va ser de 3226,28 grams (DE=448,4) mentre que la mitjana de puntuació Apgar al primer minut va ser de 9,33 (DE=1,2), al cinquè va ser de 9,78 (DE=0,43) i al desè minut va ser de 9,98 (DE=0,14). Cap dels nadons van tenir problemes mèdics importants en el període postpart. Finalment, en relació amb l'alletament en el postpart immediat, el 75% dels nadons (n=226) prenien lactància materna mentre que el 25% dels nadons (n=75) prenien lactància artificial.

4.2. Procediment

La mostra que es presenta en aquest treball pertany als estudis *NutFe*, *NutCIR* i *DeFensas* realitzats a l'Hospital Sant Joan de Reus. Aquests estudis van ser aprovats pel Comitè Ètic i de Recerca de l'Hospital Universitari Sant Joan de Reus i totes les mares participants van ser degudament informades i van signar el corresponent consentiment informat.

El reclutament de la mostra que es presenta en aquesta tesi es va realitzar en dos períodes.

En el primer període el reclutament es va dur a terme pels ginecòlegs del Servei de Ginecologia i Obstetrícia de l'Hospital Sant Joan de Reus dins del marc dels estudis *NutFe* i *NutCIR*. El criteris d'inclusió van ser estar

embarassada de no més d'onze setmanes de gestació; i els criteris d'exclusió d'aquesta i de tota la mostra van ser tenir un embaràs múltiple, ser menor d'edat, patir alguna malaltia crònica que afecti a l'estat nutricional matern o fetal, tenir un part prematur, naixement en un hospital diferent a l'Hospital Universitari Sant Joan de Reus, patiment de complicacions mèdiques importants en el període postpart immediat i que cap dels pares entengués l'idioma castellà o català per tal de poder contestar les enquestes i omplir els qüestionaris. Aquesta mostra va ser seguida des de l'onzena setmana de gestació fins als 3-5 dies postpart. Durant l'embaràs, es van fer tres extraccions sanguínies en períodes corresponents a cadascun dels trimestres de gestació, i dos enquestes d'hàbits i estil de vida on es preguntava entre d'altres coses, pel consum de tòxics anterior a la gestació i actual i per l'adhesió al tractament de suplementació d'àcid fòlic, ferro i altres prescrit pel ginecòleg. Aquestes enquestes es van fer en format entrevista en un despatx de l'hospital per un membre de l'equip investigador, en absència del ginecòleg i garantint la privacitat de les dades contestades per tal d'afavorir la fiabilitat de la informació recollida en elles.

El reclutament del segon període es va dur a terme per membres de l'equip investigador, en el postpart immediat, i dins del marc de l'estudi *DeFensas*. Es va convidar a participar a totes aquelles dones i els seus nadons nascuts a l'Hospital Sant Joan de Reus i que no complien cap dels criteris d'exclusió abans esmentats. D'aquestes mares no es van obtenir extraccions sanguínies, però totes les dades referents al consum de tòxics anterior i durant la gestació, adhesió al tractament de suplementació d'àcid fòlic, ferro i altres prescrit pel ginecòleg i altres dades gestacionals rellevants van ser recollides en el postpart immediat.

A tota la mostra reclutada tant en el primer com en el segon període es va administrar un qüestionari de dades sociodemogràfiques i de contacte de la família i un qüestionari d'ansietat. Es va demanar a les mares que omplissin aquest qüestionari pensant en els sentiments i emocions viscudes durant l'embaràs. A més, en el període postpart també es van recollir totes les dades mèdiques de les històries clíniques ginecològiques (edat de la mare, paritat, duració de l'embaràs, tipus de part) i pediàtriques (pes al néixer, puntuació Apgar i tipus d'alletament).

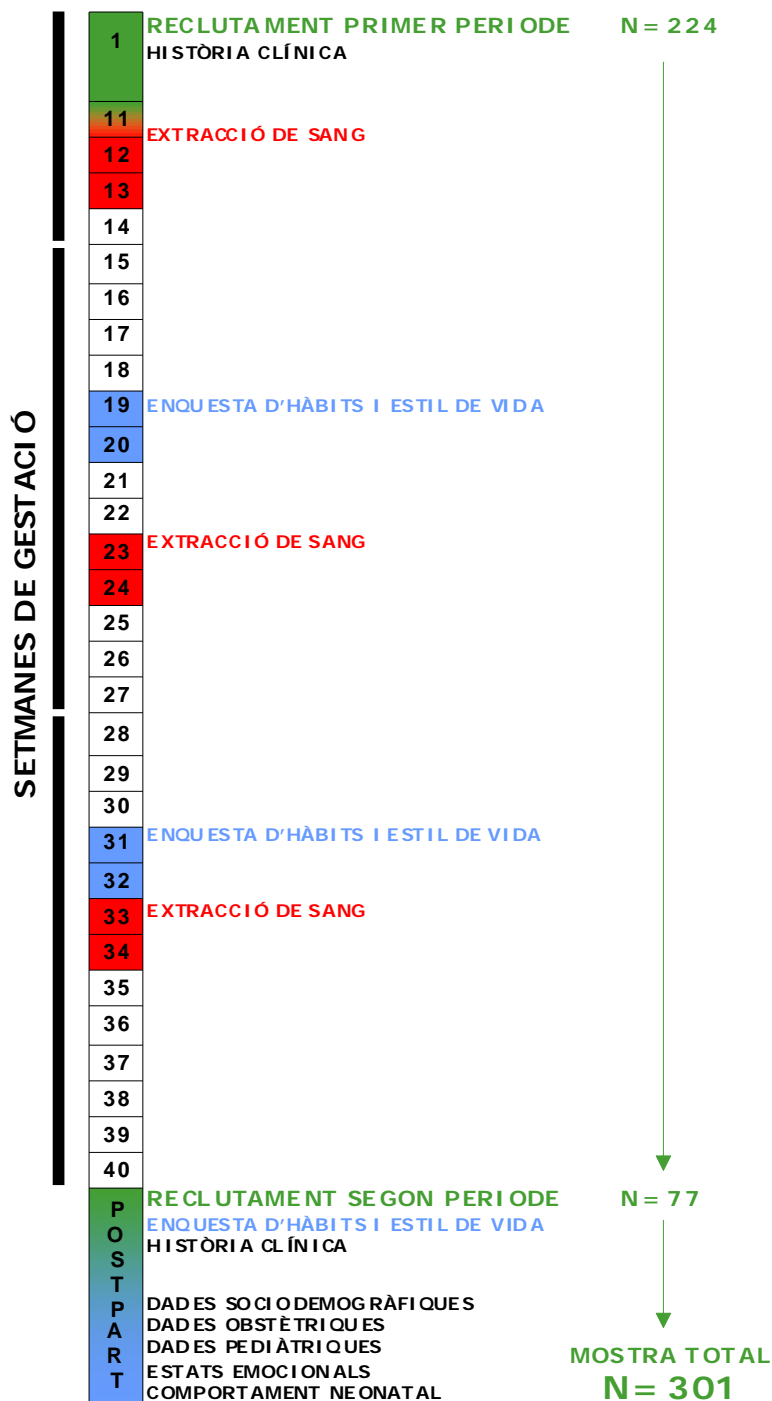
Entre les 48 i les 72 hores postpart, dos examinadores qualificades amb un elevat grau de fiabilitat interjutges van avaluar el comportament del nadó mitjançant la NBAS en presència dels pares en una habitació de l'hospital que complia les condicions ambientals òptimes de temperatura i lluminositat. L'examen es va completar en 25-35 minuts i es va realitzar a mig camí entre dos àpats. Cap de les examinadores coneixia en el moment de l'avaluació cap dada obstètrica ni neonatal (nivell de tabaquisme matern, dèficit de ferro, etc.) que pogués interferir en la interpretació de l'avaluació.

La figura 1 mostra gràficament el disseny de l'estudi.

4.3. Variables estudiades

En aquest apartat s'enumeren totes les variables emprades en cadascun dels treballs que componen aquesta tesi. La seva explicació es troba en els respectius articles presentats. La variable depenent és el comportament neonatal amb la qual es pretén valorar els efectes dels factors estudiats. La resta de variables són variables que en la majoria d'ocasions han estat emprades per explicar el comportament i/o per ajustar les relacions descrites.

Figura 1. Disseny de l'estudi que es presenta en aquest treball



Variables neonatals

1. **Comportament neonatal:** És la variable principal de tots els articles d'aquesta tesi. Aquesta va ser valorada mitjançant la NBAS, escala que està àmpliament exposada a la introducció.
2. Sexe del nadó
3. Pes al naixement
4. Puntuació APGAR al 1er minut, al 5è minuts i al 10è minuts
5. Hores de vida del nadó en el moment de l'avaluació del comportament
6. Tipus d'alimentació en el moment de l'avaluació del comportament (lactància materna o artificial)

Variables maternes

1. Sociodemogràfiques:
 - a. Edat
 - b. Nivell socioeconòmic familiar
2. Psicològiques:
 - a. Ansietat tret i estat
 - b. Benestar i estabilitat emocional
 - c. Estrès apercibut
3. Estil de vida:
 - a. Hàbit de consum de tòxics anterior i actual (tabac, alcohol i d'altres)
 - b. Prescripció de suplementes (ferro, àcid fòlic i d'altres): quantitat prescrita i adhesió al tractament
4. Paràmetres bioquímics:
 - a. Ferritina
 - b. Saturació de transferrina.
5. Obstètriques:
 - a. Paritat (número de fills exclòs l'actual)
 - b. Durada de la gestació (edat gestacional)
 - c. Tipus de part (eutòcic/distòcic)

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.
Carmen Hernández Martínez
ISBN:/DL:T.1225-2011



R E S U L T A T S

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.
Carmen Hernández Martínez
ISBN:/DL:T.1225-2011

5. RESULTATS

5.1. Efectes de l'ansietat materna

5.1.1. Efectes de l'ansietat materna sobre complicacions obstètriques



Relation between positive and negative maternal emotional states and obstetrical outcomes

Carmen Hernández-Martínez, Victoria Arijá, Michelle Murphy,
Pere Cavallé, Josefa Canals

Women & Health (FI 2010: 0,746; 2Q Women's Studies)

Hernández-Martínez, C., Arijá, V., Murphy, M., Cavallé, P, Canals, J. (2010) Relation between positive and negative maternal emotional states and obstetrical outcomes. *Women & Health*. En premsa.

Resum de l'article

L'objectiu d'aquest article va ser estudiar la relació existent entre diferents nivells d'ansietat materna, tenint en compte l'estabilitat i benestar emocional, sobre l'edat gestacional, el pes al naixement i el tipus de part.

Els resultats obtinguts mostren que hi va haver més incidència de parts distòcics en els grups d'elevada ansietat. Concretament, en aquests grups hi va haver quasi el doble de parts instrumentalitzats per fòrceps que en el grup de baixa ansietat. De fet, les anàlisis de regressió logística mostren que l'estat d'ansietat va estar relacionat amb un increment del risc de tenir un part distòcic. D'altra banda, hi va haver més incidència de parts eutòcics en els grups d'elevat benestar emocional i estat d'ànim positiu; a més, aquestes condicions van estar relacionades amb un increment de la probabilitat de tenir un part eutòcic. En relació amb el pes al naixement, els nostres resultats mostren que elevats nivells d'ansietat estan relacionats amb un menor pes al naixement, fet que és congruent amb els resultats obtinguts per altres autors.

Atenent aquests resultats podem concloure que nivells no patològics d'ansietat en les mares estan relacionats amb el pes al naixement i el tipus de part. D'altra banda, els estats emocionals positius estan relacionats amb parts eutòcics.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.
Carmen Hernández Martínez
ISBN:/DL:T.1225-2011

RELATION BETWEEN POSITIVE AND NEGATIVE MATERNAL EMOTIONAL STATES AND OBSTETRICAL OUTCOMES

Carmen Hernández-Martínez, Victoria Arija, Michelle Murphy, Pere Cavallé,
Josefa Canals

Abstract

The objective of this research was to study whether positive and negative maternal emotional states were related to obstetrical outcomes in 205 women who participated in a study conducted between 2004 and 2007 in the Sant Joan University Hospital of Reus (Spain). Maternal anxiety and positive emotional states were assessed using the State Trait Anxiety Inventory (STAI). The obstetrical outcomes of interest were gestational age at birth, birth weight and mode of delivery. More women with lower anxiety levels and a more positive state of mind had normal deliveries. Anxiety was related to lower birth weight and to difficult delivery. A positive state of mind and emotional stability were associated with having a normal delivery. Therefore, moderate levels of anxiety were associated with complications during delivery and poorer fetal outcomes, whereas a positive state of mind was associated with better childbirth experiences.

Key words: Positive emotional states, anxiety, pregnancy, obstetric outcomes, descriptive observational study

1. INTRODUCTION

The emotional states of pregnant women may affect the course of their pregnancies, their deliveries (Alder et al, 2007; Johnson and Slade, 2003; Littleton, Breitkopf and Berenson, 2007) and the behavior of their infants (Hernández-Martínez et al, 2008, 2010).

During pregnancy, more women with high anxiety levels may have somatic complaints, report physical symptoms such as nausea, visit their obstetricians more, and have more disability days during their pregnancies than women with lower anxiety levels (Alder et al, 2007). Several studies have evaluated the relationship between anxiety and obstetric outcomes, such as mode of

delivery (normal, caesarean, and forceps), prematurity, length of delivery, etc. Some studies have shown that high anxiety levels in pregnant women are associated with spontaneous preterm delivery (Dayan et al, 2002, Glynn et al, 2008, Orr et al, 2007) and caesarean section delivery (Anderson et al, 2004), while other studies have found no association between mothers' anxiety levels and mode of delivery (Perkin et al, 1993, Wu et al, 2002), spontaneous preterm delivery (Berle et al, 2005, Perkin et al, 1993) or length of delivery (Sjötröm et al, 1997). Finally, some studies have found associations between anxiety levels and low birth weight (Field et al, 2003, Mulder et al, 2002) and lower cranial perimeter (Lobel, Dunkel-Schetter and Scrimshaw, 1992), while others have found no relation (Berle et al, 2005).

Thus, the results have been contradictory. Alder et al. (2007), Johnson and Slade (2003) and Littleton, Breitkopf and Berenson (2007) explained some of the reasons for this: some of these studies assessed anxiety using symptom-based scales that measured emotional tension, insomnia, anxiety somatic symptoms, gastrointestinal and genitourinary symptoms etc., many of which also occur during pregnancy and can therefore be confusing. Moreover, several studies assessed obstetric outcomes as a total score composed of different obstetric complications, such as preclampsia, caesarean section or instrumental delivery, prematurity, birth weight, length of delivery, intrapartum drugs, fetal presentation, etc., and related this total score to levels of anxiety. These results must be interpreted carefully because these pregnancy complications can be related to different factors and cannot be treated as a single score. These authors also concluded that some studies did not control for other potential risk factors such as previous history or toxic habits, and advocated for studies that use single outcome measures with appropriate measures of anxiety, adequate sample size and measurement of awareness of difficulties (Alder et al, 2007, Johnson and Slade, 2003; Littleton, Breitkopf and Berenson , 2007).

Despite the lack of consistency, some evidence suggests that anxiety may be related to pregnancy outcomes. In this regard, obstetric complications have been associated with abnormal uterine activity, and maternal anxiety may increase the release of several hormones that can affect uterus activity (Teixeira, Fisk and Glover, 1999; Sjötröm et al, 1997) causing vasoconstriction in the maternal blood vessels, a diminished blood flow to the fetus, and a

consequent restriction of oxygen and nutrients, which might interfere with the appropriate development of the fetus (Teixeira, Fisk and Glover, 1999; Van den Bergh et al, 2005). Also, some early studies found an association between anxiety related hormones during the pushing phase of delivery and lower uterine contractility, which caused problems in the process of delivery (Lederman et al, 1978).

Although studies have investigated the relations of negative emotional states (anxiety) to delivery and neonatal complications, the relation of positive emotional states to these variables is not known. In general, positive emotional states have been related to favorable health outcomes (Pressman and Cohen, 2005; Steptoe et al, 2007).

Our study provided data on the relation of anxiety levels to obstetric outcomes following the recommendations of Alder et al, (2007), Johnson and Slade (2003) and Littleton, Breikopf and Berenson (2007). In addition, we have provided new and unique data on the relation of positive maternal emotional states to obstetric complications. The aim of this study was to investigate whether maternal anxiety and emotional stability were related to gestational age at birth, type of delivery and newborn birth weight. Our hypothesis was that positive and negative maternal emotional states would be moderately related to gestational age at birth, birth weight and type of delivery.

2. METHOD

2.1. Participants

The sample size required for the present study was determined to be 210 pregnant women based on: an estimated and expected prevalence of 40% of obstetric and neonatal complications in a high risk sample of pregnant women with emotional disorders, a 5% of alpha two-sided error and on a statistical power of 90%. Our final sample was 188, and the prevalence of difficult delivery in the high anxiety groups was 55%; so, the final statistical power of the results presented in this study was 86%.

Participants were recruited between 2004 and 2007 by the gynecologists of the Unit of Obstetrics and Gynecology of the Sant Joan University Hospital of Reus (Spain). The initial eligibility criteria to be selected to enter in the study

were: pregnant women, more than 18 years old and at no more than 11 weeks gestation. During the three years of recruitment all pregnant women who went to pass gynecological consultation in the Sant Joan University Hospital of Reus (Spain) were selected to participate and 238 pregnant women met the initial eligibility criteria and were invited to participate in the study. Additional eligibility criteria were to be healthy, with a singleton pregnancy, and having no chronic illness affecting nutritional status. Of the 238 women that were invited to participate in the study six were excluded because they did not meet the additional eligibility criteria (two were diabetics, two recently had major gastric surgery, and two more were pregnant with twins). Of the 236 remaining women, 3 refused to participate, 16 miscarried, three terminated their pregnancy due to major fetal malformations, three did not complete the study due to change of residence, two gave birth in another hospital and 17 did not answer the anxiety scale questions. So, a total of 188 (79%) mother-child dyads completed the study.

2.2. Instruments

Maternal anxiety and positive emotional state were evaluated using the Spanish version of the State Trait Anxiety Inventory (STAI) (Spielberger, Gorsuch and Lushene, 1994). This self-report questionnaire contains 40 items which are rated on a 4-point Likert type scale. Of these, 20 items assess state anxiety (with response options ranging from 1 (not at all) to 4 (very much so)) and reflect a transitory emotional state or condition of the human organism that is characterized by subjective, consciously perceived feelings of tension and apprehension, and heightened autonomic nervous system activity. The other 20 items assess trait anxiety (with response options ranging from 1 (almost never) to 4 (almost always)), denote relatively stable individual differences in anxiety proneness and reflect a general tendency to respond to perceived threats in the environment with anxiety. Both state and trait anxiety are related to an unstable, submissive, apprehensive and frustrated personality (Spielberger, Gorsuch and Lushene, 1994). The authors of STAI also described 4 factors: STAI factor 1 (state of nervousness, tension, anxiety and restlessness); STAI factor 2 (positive state of mind, animation, welfare, satisfaction and self-confidence); STAI factor 3 (stable trait of melancholy, despair and feelings of inability); and STAI factor 4 (emotional stability and

absence of mood changes). The positive emotional states of the mother were assessed using STAI factors 2 and STAI factor 4.

The obstetrical and neonatal variables were collected from the medical record of each woman. Neonatal birth weight was measured with an electronic weighbridge SECA (Vogel & Halke GmbH & Co, Hamburg) with accuracy within 10 grams, and the gestational age was verified by ultrasound in obstetrical examinations.

2.3. Procedure

The study was approved by the Investigational and Ethics Committee of the Sant Joan University Hospital of Reus (Spain). The study gynecologist gave to pregnant women who met the initial criteria a letter with all the information of the study and an informed consent. If they agreed to participate, they signed the informed consent and returned it to the gynecologist. Maternal anxiety and positive emotional state were assessed in the immediate postpartum period and mothers were asked to answer the items of the STAI Trait subscale thinking about their feelings during pregnancy.

2.4. Statistical analyses

Women were divided into groups according to their anxiety score tertile (low: scores \leq percentile 33; medium: scores between percentile 33 and 66 and high: scores $>$ 66 percentile).

We compared the frequencies of types of delivery with each STAI group using the X^2 test.

Before constructing the regression models, we evaluated the co-linearity between variables and found that the correlations between different factors from the STAI were very high. We, therefore, used them separately in each model. We fitted multiple linear regression models to examine emotional, health, and lifestyle characteristics that were independently associated with gestational age at birth and birth weight and a multiple logistic regression model to examine the relation of these variables to the mode of delivery. We used the stepwise method for selection of variables, and the criteria used for selection were to enter probability (p) of $F \leq 0.050$, and to remove probability (p) of $F \geq 0.100$. The candidate variables to be entered into the models were maternal age at delivery (years), prenatal smoking (yes, no), prenatal alcohol

consumption (yes, no); child gender (boy, girls); parity (number of living offspring); birth weight (gr); gestational age at birth (weeks); STAI factor 1 (1:low,medium;2:High); STAI factor 2 (1:low,medium;2:High); STAI factor 3 (1:low,medium;2:High); STAI factor 4 (1:low,medium;2:High). R^2 was used to assess the fit of the linear regression models, and the Hosmer and Lemeshow goodness of fit test was used to assess the fit of the logistic models (Hosmer and Lemeshow, 1989). These tested the null hypothesis of no difference between the observed and predicted values of the dependent variable, hence a p value >0.050 was desired. Interactions among variables were not examined. Statistical analyses were performed using the SPSS program (Statistical Package for Social Sciences, version 15.0), and $p < 0.05$ was considered as statistically significant.

3. RESULTS

3.1. Descriptive data of the sample

The mean age of mothers who participated was 31.70 years (SD:4.33); the mean number of weeks of gestation at delivery was 39.21 (SD:1.36), and the mean infant birth weight was 3207.05 grams (394.67). None of the newborns was premature or had medical problems in the immediate postpartum (Table 1). A total of 37.59% of the deliveries were difficult (18.54% were caesarean section and 19.02 % were instrumental deliveries by forceps).

TABLE 1. Descriptive characteristics of the study sample

	\bar{X} (SD)	Min-Max
Age of the mother (years)	31.70 (4.33)	18-42
Gestational age at birth (weeks)	39.21 (1.36)	36-42
Weight of the infant (grams)	3207.05 (394.67)	2630-4630
Parity (number of living offspring)	1.58 (0.66)	1-4
Type of delivery	n (%)	
Normal	128 (62.44)	
Caesarean	38 (18.54)	
Forceps	39 (19.02)	
Gender		
Boy	101 (48.8)	
Girl	104 (50.2)	

Percentiles 33 and 66 were used for the cut-off points for anxiety and positive emotional states. In relation to transient anxiety scores, the mean score of STAI State (the level of transient and situational anxiety) was 13.17 (SD:8.23), the total possible score ranged from 0 to 60, and the scores for percentiles 33 and 66 were 9 and 15, respectively; the mean score of STAI factor 1 (state of nervousness, tension, anxiety and restlessness) was 4.56 (SD:4.13), the total possible score ranged from 0 to 30, and the scores for percentiles 33 and 66 were 2 and 5, respectively. In relation to stable trait anxiety scores, the mean score of STAI Trait (stable individual differences in anxiety proneness) was 15.60 (SD: 7.99), the total possible score ranged from 0 to 60, and the scores for percentiles 33 and 66 were 11 and 18, respectively; the mean score of STAI factor 3 (stable trait of melancholy, despair and feelings of inability) was 9.81 (SD:5.38), the total possible score ranged from 0 to 39, and the scores for percentiles 33 and 66 were 7 and 12, respectively. Finally, in relation to positive emotional states the mean score of STAI factor 2 (positive state of mind, animation, welfare, satisfaction and self-confidence) was 21.30 (4.93), the total possible score ranged from 0 to 30, and the scores for percentiles 33 and 66 were 20 and 23, respectively, and the mean score of STAI factor 4 (emotional stability and absence of mood changes) was 15.23 (3.82), the total possible score ranged from 0 to 21, and the scores for percentiles 33 and 66 were 14 and 17, respectively.

3.2. Relation between emotional variables and mode of delivery

A greater proportion of deliveries were normal in the lower state and trait anxiety groups (75.4% and 69.4%, respectively) than among women who score higher on these measures (Table 2). In addition, women with high STAI factor 2 scores (positive state of mind) had nearly twice as many (71.4%) normal deliveries as women in the low STAI factor 2 score group (39.2%).

3.3. Relations between obstetrical and neonatal outcomes and emotional variables

We constructed multiple linear regression models to determine factors related to birth weight (table 3) and gestational age (table 4). We included gestational age at birth in the model for the birth weight and birth weight in the

gestational age model because they are interrelated, and the models for each outcome should control for the other variable.

TABLE 2. Mode of delivery by anxiety and positive emotion groups

		Mode of delivery			X ² Normal- Difficult (total)	X ² Normal- Forceps- Cesarean
		Normal	Difficult			
			Forceps	Cesarean		
STAI State ^a	Low (cut-off <9)	49 (75.4%)	9 (13.8%)	7 (10.8%)	12.06 (p=0.002)	14.88 (p=0.005)
	Medium (cut-off 9-15)	40 (61.6%)	9 (13.8%)	16 (24.6%)		
	High (cut-off >15)	26 (44.9%)	18 (31.0%)	14 (24.1%)		
STAI Trait ^b	Low (cut-off <11)	43 (69.4%)	9 (14.5%)	10 (16.1%)	7.15 (p=0.028)	7.19 (p=0.126)
	Medium (cut-off 11-18)	42 (67.8%)	10 (16.1%)	10 (16.1%)		
	High (cut-off >18)	30 (48.4%)	16 (25.8%)	16 (25.8%)		
STAI Factor 2 ^c	Low (cut-off <20)	20 (39.2%)	15 (29.4%)	16 (31.4%)	14.83 (p=0.001)	14.84 (p=0.005)
	Medium (cut-off 20-23)	50 (68.5%)	11 (15.1%)	12 (16.4%)		
	High (cut-off >23)	45 (71.4%)	9 (14.3%)	9 (14.3%)		

Gestational age at birth, child's gender and STAI factor 1 (state of nervousness) were significantly negatively related to and explained 30.2% of the total variance in the birth weight; a higher score in factor 1 of the STAI was significantly associated with lower birth weight.

TABLE 3. Factors associated with birth weight (grams) in multiple linear regression modeling

	B	t	P
Gestational age at birth (weeks)	0.506	8.254	0.001
Gender (1:boy;2:girl)	-0.204	-3.325	0.001
STAI Factor 1 (1:low,medium; 2:high)	-0.183	-2.981	0.003

Regression parameters: R²corrected*100=30.2; F_{3,188}=28.028;p=0.001.

Candidate variables to enter in the model: mother's age (years), parity (number of living offspring), prenatal smoking and alcohol use (1:yes; 2:no).

STAI Factor 1: state of nervousness, tension, anxiety and restlessness. The total possible scores range from 0 to 30, and the cut-off score were 5 corresponding to 66 percentile.

Birth weight and STAI factor 1 (state of nervousness) were significantly positively, and parity was significantly negatively associated with gestational age at birth, and all the variables accounted for 26.6% of the total variance of the gestational age at birth.

TABLE 4. Factors associated with gestational age at birth (weeks) in multiple linear regression modeling

	B	t	p
Birthweight (gr)	0.514	8.111	0.001
STAI Factor 1 (1:low,medium;2:High)	0.145	2.250	0.026
Parity (number of living offspring)	-0.128	-1.999	0.047

Regression parameters: $R^2_{\text{corrected}} \times 100 = 26.6$; $F_{3,188} = 23.626$; $p = 0.001$.

Candidate variables to enter in the model: mother's age (years), prenatal smoking and prenatal alcohol use (1: Yes; 2: No) and gender (1:boy; 2:girl).

STAI Factor 1: state of nervousness, tension, anxiety and restlessness. The total possible scores range from 0 to 30, and the cut-off score were 5 corresponding to 66 percentile.

To identify factors associated with difficult delivery, we constructed four multiple logistic regression models with the four factors of the STAI. Three of the models were significant (table 5). The first significant model took into evaluated the STAI factor 1 score (state of nervousness), accounted for 6.6% of the variance in mode of delivery and fit well because it correctly categorized 64.7% of the sample. High scores on nervousness were associated with an increased odds of difficult delivery. The second significant model examined STAI factor 2 (positive state of mind), accounted for 17.9% of the variance in mode of delivery and fit well because it correctly categorized 70.6% of the sample. High positive state of mind was associated with a reduced odds of a difficult delivery. The third significant model assessed STAI factor 4 (emotional stability), accounted for 8.5% of the variance in mode of delivery and fit well because it correctly categorized 68.0% of the sample. High emotional stability was associated with a reduced odds of a difficult delivery. The model for factor 3 of the STAI (stable trait of melancholy, despair and feelings of inability) was not significant.

Table 5. Factors related to mode of delivery¹ (Normal (reference group) vs Difficult) in multiple logistic regression models

Model 1	B	Odds Ratio (95% CI)	p
STAI Factor 1 ^a (1: low, medium; 2: high)	0.110	1.116 (1.033-1.205)	0.001

Parameters of the model: $R^2 \times 100 = 6.6$; $X^2 = 8.41$; $p = 0.001$.

Candidate variables to enter in the model: Mother's age (years), gestational age at birth (weeks), birth weight (gr), gender (1: boy; 2: girl), prenatal smoking and prenatal alcohol use (1: Yes; 2: No), parity (number of living offspring).

^aSTAI Factor 1: state of nervousness, tension, anxiety and restlessness. The total possible scores range from 0 to 30, and the cut-off score were 5 corresponding to 66 percentile.

¹Mode of delivery reference group: Normal delivery

Model 2	B	Odds Ratio (95% CI)	p
STAI Factor 2 ^b (1: low, medium; 2: high)	-0.146	0.864 (0.803-0.930)	0.001
Parity (number of living offspring)	-0.559	0.572 (0.331-0.989)	0.03

Parameters of the model: $R^2 \times 100 = 17.9$; $X^2 = 24.067$; $p = 0.001$.

Candidate variables to enter in the model: Mother's age (years), gestational age at birth (weeks), birth weight (gr), gender (1: boy; 2: girl), prenatal smoking and prenatal alcohol use (1: Yes; 2: No).

^bSTAI Factor 2: positive state of mind, animation, welfare, satisfaction and self-confidence. The total possible scores range from 0 to 30, and the cut-off score were 23 corresponding to 66 percentile.

¹Mode of delivery reference group: Normal delivery

Model 3	B	OR (95% CI)	p
STAI Factor 4 ^c (1: low, medium; 2: high)	-0.094	0.911 (0.831-0.997)	0.02
Parity (number of living offspring)	-0.646	0.524 (0.305-0.900)	0.03

Parameters of the model: $R^2 \times 100 = 8.5$; $X^2 = 10.858$; $p = 0.01$.

Candidate variables to enter in the model: Mother's age (years), gestational age at birth (weeks), birth weight (gr), gender (1: boy; 2: girl), prenatal smoking and prenatal alcohol use (1: Yes; 2: No).

^cSTAI Factor 4: emotional stability and absence of mood changes. The total possible scores range from 0 to 21, and the cut-off score were 17 corresponding to 66 percentile.

¹Mode of delivery reference group: Normal delivery

4. DISCUSSION

We conducted this study in the maternity unit of a general hospital. No cases of very premature births or neonates with very low birth weight occurred; moreover, levels of anxiety were moderate. In our sample, the mean score of the STAI state and the STAI trait was 13.17 and 15.60, respectively, and these scores correspond to the 20th percentile of the Spanish adapted STAI

(Spielberger, Gorsuch and Lushene, 1994). It is important to highlight the modest anxiety scores because our results showed small relationships between these non-pathological anxiety levels and the mode of delivery and birth weight.

We assessed maternal anxiety in the immediate postpartum. Despite the possibility that the women might have had more state anxiety because they had a difficult delivery, no significant differences between state and trait anxiety STAI scores have been observed before, during, and after pregnancy in a previous study (Canals, Esparó & Fernández-Ballart, 2002). The women who scored high in anxiety had a tendency to react nervously and apprehensively in many difficult situations (Spielberger et al, 1994), such as delivery, and our results showed, as we had hypothesized, that more women with high scores in both trait and state anxiety had difficult deliveries. These results are congruent with the results of other authors (Anderson et al, 2003; Johnson & Slade, 2003). Our results showed that increased anxiety was related to the use of forceps, such that in the high anxiety groups, forceps were used twice as much as in low anxiety groups. This is very important because forceps are used when the delivery has last-phase complications and instruments are needed to complete it. These results have been explained by Lederman et al, (1978) who found a relation between adrenaline and anxiety at the pushing phase of the delivery and lower uterine contractility. In their review, Johnson and Slade (2003) concluded that many studies have linked state anxiety with obstetric complications, but that fewer have established a link with trait anxiety.

On the other hand, although the observed associations were small, women who scored high on STAI factor 1 (state of nervousness) become nervous, tense, anxious and uneasy in complicated situations (Spielgerber et al, 1994). In this regard, our results coincided with those of other authors in showing that more women who scored high on this type of anxiety had infants with lower birth weight (Dayan et al, 2002, Field et al, 2003, Mulder et al, 2002). Therefore, this sort of reaction during pregnancy may increase catecholamines, which may in turn affect uterine activity, increase the umbilical and uterine artery resistance index and decrease the blood flow to the fetus, thus affecting its development (weight) (Teixeira et al, 1999; Van den Bergh et al, 2005). Moreover, although the percentage of variance

explained is only 6.6%, our results show that more women who were tense, nervous and anxious had difficult delivery.

STAI factor 2 and 4 were used to assess positive emotional states. Women with high scores on STAI factor 2 had a positive state of mind, animation, welfare, and self-confidence (Spielgerber et al, 1994); and women with high scores on STAI factor 4 were emotionally stable and did not experience mood changes (Spielgerber et al, 1994). Our results are important because they show that those women who scored high on these factors were more likely to have a difficulty-free delivery, although this only explains 8.5% of the variance for emotional stability and a little more (17.9%) for positive state of mind. Some studies have related positive emotional states with lower salivary free cortisol during the day in a general population (Steptoe and Wardle, 2005), but further studies are needed in pregnant women.

This study had some limitations. Due to our relatively small sample size, we did not have sufficient statistical power to examine effect modification for most of the factors examined in our multivariate models. In addition, the cross-sectional design did not permit assessment of the temporal relation of the mood measures to the pregnancy and birth outcomes, so that it could be that increased anxiety, for example, could have been due to having a difficult birth. In addition, due to the method of selecting volunteers to be participants, the sample was potentially subject to selection bias which would lead to a reduced accuracy and generalizability of our results.

Our results allowed us to conclude that non-clinical levels of maternal anxiety were related to the gestational age at birth, mode of delivery and infant birth weight. Furthermore, positive state of mind, self-confidence, welfare and emotional stability were related to normal delivery and fewer adverse obstetrical outcomes. We suggest, then, that if obstetricians can detect moderate levels of anxiety both pregnancy and delivery can be improved.

Acknowledgments

This study was financed with grants from the Spanish Ministries of Health and Consumption (FIS) (PI052462) and Science and Technology (SAF2005-05096).

References

- Alder, J., Fink, N., Bitzer, J., Hösli, I. and Holzgreve, W. 2007. Depression and anxiety during pregnancy: A risk factor for obstetric, fetal and neonatal outcome? A critical review of the literature. *J Matern-fetal Neo Med* 20: 189-209.
- Anderson, L., Sundstrom-Poromaa, I., Wulff, M., Astrom, M. and Bixo, M. 2004. Implications of antenatal depression and anxiety for obstetric outcome. *Obstet Gynecol* 104: 467-476.
- Berle, J.O., Mykletun, A., Daltveit, A.K., Rasmussen, S., Holsten, F. and Dahl, A.A. 2005. Neonatal outcomes in offspring of women with anxiety and depression during pregnancy. A linkage study from The Nord-Trondelag Health Study (HUNT) and Medical Birth Registry of Norway. *Arch Womens Ment Health* 8:181-189.
- Canals, J., Esparó, G. and Fernández-Ballart, J.D. 2002. How anxiety levels during pregnancy are linked to personality dimensions and sociodemographic factors. *Pers Individ Differ* 33:253-259.
- Dayan, J., Creveuil, C., Herlicoviez, M., Herbel, C., Baranger, E., Savoye, C. et al. 2002. Role of anxiety and depression in the onset of spontaneous preterm labor. *Am J Epidemiol* 55: 293-301.
- Field, T., Diego, M., Hernández-Reif, M., Schanberg, S., Kuhn, C., Yando, R. et al. 2003. Pregnancy anxiety and comorbid depression and anger: effects on the fetus and neonate. *Depres Anxiety* 17: 140-151.
- Glynn, L.M., Schetter, C.D., Hobel, C.J. and Sndman, C.A. 2008. Pattern of perceived stress and anxiety in pregnancy predicts preterm birth. *Health Psychol* 27: 43-51.
- Hernández-Martínez, C., Arija, V., Balaguer, A., Cavallé, P. and Canals, J. 2008. Do the emotional states of pregnant women affect neonatal behavior? *Early Hum Dev* 84:745-750.
- Hernández-Martínez, C, Arija, V., Escribano, J., Canals, J. 2010. Does maternal anxiety affect neonatal behavior differently in boys and girls? *Early Hum Dev*: 86: 209-211.

- Hosmer, D.W. and Lemeshow, S. (1989) *Applied Logistic Regression*. New York: Wiley.
- Johnson, R.C. and Slade, P. 2003. Obstetric complications and anxiety during pregnancy: is there a relationship? *J Psychosom Obstet Gynaecol* 24: 1-14.
- Lederman, R.P., Lederman, E., Work, B.A. and McCann, D.S. 1978. The relationship of maternal anxiety, plasma catecholamines, and plasma cortisol to progress of labor. *Am J Obstet Gynecol* 132: 495-500.
- Littleton, H.L., Breikopf, C.R. and Berenson, A.B. 2007. Correlates of anxiety symptoms during pregnancy and association with perinatal outcomes: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 196: 424-32.
- Lobel, M., Dunkel-Schetter, C. and Scrimshaw, S.C. 1992. Prenatal maternal stress and prematurity: a prospective study of socioeconomically disadvantaged women. *Health Psychol* 11: 32-40.
- Mulder, E.J.H., Robles de Medina, P.G., Huizink, A.C., Ven den Bergh, B.R.H., Buitelaar, J.K. and Visser, G.H.A. 2002. Prenatal maternal stress: effects on pregnancy and (unborn) child. *Early Hum Dev.* 70, 3-14.
- Orr, S.T., Reiter, J.P., Blazer, D.G. and James, S.A. 2007. Maternal prenatal pregnancy-related anxiety and spontaneous preterm birth in Baltimore, Maryland. *Psychosom Med* 69: 566-70.
- Perkin, M.R., Bland, J.M., Peacock, J.L. and Anderson, H.R. 1993. The effect of anxiety and depression during pregnancy on obstetric complications. *Br J Obstet Gynaecol* 100: 629-634.
- Pressman, S.D. and Cohen, S. 2005. Does positive affect influence health? *Psychol Bull* 131: 925-971.
- Sjötröm, K., Valentin, L., Thelin, T. and Marsal, K. 1997. Maternal anxiety in late pregnancy and fetal hemodynamics. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 74: 149-155.
- Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L. and Lushene, R.E. 1994. *STAI Cuestionario de Ansiedad Estado Rasgo*. Madrid: TEA Ediciones.
- Stephoe, A. and Wardle, J. 2005. Positive affect and biological function in everyday life. *Neurobiol Aging* 26: 108-112.

- Stephoe, A., O'Donnel, K., Badrick, E., Kumari, M. and Marmot M. 2007. Neuroendocrine and Inflammatory Factors Associated with Positive Affect in Healthy men and Women. The Whitehall II Study. *Am J Epidemiol* 4:1-7.
- Teixeira, J.M.A., Fisk, N.M. and Glover, V. 1999. Association between maternal anxiety in pregnancy and increased uterine artery resistance index: cohort based study. *Br Med J* 180: 153-157.
- Van den Bergh, B.R.H., Mulder, E.J.H., Mennes, M. and Glover, V. 2005. Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. A review. *Neurosci Biobehav Rev* 29: 237-258.
- Wu, J., Viguera, A., Riley, L., Cohen, L. and Ecker, J. 2002. Mood disturbance in pregnancy and the mode of delivery. *Am J Obstet Gynecol* 187: 864-867.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.
Carmen Hernández Martínez
ISBN:/DL:T.1225-2011

5.1.2. Efectes de l'ansietat materna sobre el comportament neonatal



Do emotional states of pregnant women affect neonatal behaviour?

Carmen Hernández-Martínez, Victoria Arija, Albert Balaguer,
Pere Cavallé, Josefa Canals

Early Human Development (FI 2008: 2,12; 2Q Pediatrics)

Hernández-Martínez, C., Arija, V., Balaguer, A., Cavallé, P., Canals, J. (2008) Do emotional states of pregnant women affect neonatal behaviour? *Early Human Development* 84, 745-750.

Resum de l'article

L'objectiu d'aquest treball va ser estudiar la relació existent entre diferents nivells d'ansietat materna sobre el comportament del nadó.

Els resultats obtinguts mostren que fills de mares amb nivells més alts d'ansietat tret van presentar pitjors puntuacions en els clústers social-interactiu, de regulació de l'estat, i en els ítems suplementaris de qualitat de l'alerta, ajuda de l'examinador, vigorositat i resposta emocional de l'examinador. D'altra banda, els fills de mares emocionalment estables van presentar millors puntuacions en els clústers i ítems anteriors a més de mostrar una menor irritabilitat general.

Atenent a aquests resultats, podem concloure que l'ansietat materna i l'estabilitat emocional afecten aspectes del comportament tals com la interacció i l'autoregulació, aspectes que predisposen al nadó a tenir una millor o pitjor interacció amb els seus pares.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.
Carmen Hernández Martínez
ISBN:/DL:T.1225-2011



available at www.sciencedirect.com



www.elsevier.com/locate/earlhumdev



Do the emotional states of pregnant women affect neonatal behaviour?

Carmen Hernández-Martínez^a, Victoria Arija^b, Albert Balaguer^c,
Pere Cavallé^d, Josefa Canals^{a,*}

^a Department of Psychology, Rovira i Virgili University, Ctra. Valls S/N, 43007 Tarragona, Spain

^b Unit of Preventive Medicine, Rovira i Virgili University, C/ Sant Llorenç 21, 43201 Reus, Spain

^c Unit of Pediatrics, Sant Joan University Hospital, Rovira i Virgili University, C/ Sant Joan S/N, 43201 Reus, Spain

^d Unit of Obstetrics and gynaecology, Sant Joan University Hospital, Rovira i Virgili University, C/ Sant Joan S/N, 43201 Reus, Spain

Received 30 January 2008; received in revised form 28 April 2008; accepted 8 May 2008

KEYWORDS

STAI;
PSS;
NBAS;
Neonatal behaviour;
Emotional states;
Pregnancy

Abstract The emotional states of pregnant women affect the course of their pregnancies, their deliveries and the behaviour and development of their infants. The aim of this study is to analyse the influence of positive and negative maternal emotional states on neonatal behaviour at 2–3 days after birth. A sample of 163 healthy full-term newborns was evaluated using the *Neonatal Behavioral Assessment Scale*. Maternal anxiety, perceived stress, and emotional stability during pregnancy were evaluated in the immediate postpartum period with the *State Trait Anxiety Inventory* and the *Perceived Stress Scale*. Moderate levels of anxiety during pregnancy alter infant orientation and self-regulation. These aspects of infant behaviour could lead to later attachment, behavioural and developmental problems. Maternal emotional stability during pregnancy improves infant self-regulation and several aspects of infant behaviour that may predispose them to better interactions with their parents.

© 2008 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Alterations in the emotional state of pregnant women affect the course of their pregnancies, their deliveries and the development of their infants. High anxiety levels are related to somatic complaints in pregnancy [1], high risk of

premature delivery [2], and lower infant birth weight and cranial perimeter [3]. Furthermore, life events such as a death in the family [4] or stress in the workplace [5] are related to spontaneous miscarriage. Some studies have found no relation between maternal anxiety during pregnancy and birth weight and gestational age [6].

Maternal anxiety and stress levels are also related to neonatal behaviour and development. These levels are associated with poor motor maturation in infants, instability of the autonomic nervous system (ANS) [7], poor orientation [8] and poor self-regulation [9] assessed using the Neonatal Behavioral Assessment Scale (NBAS). High anxiety levels have also been shown to explain motor maturity and self-regulation in infants at

* Corresponding author.

E-mail addresses: carmen.hernandez@urv.cat
(C. Hernández-Martínez), mariavictoria.arija@urv.cat (V. Arija),
albert.balaguer@urv.cat (A. Balaguer), pere.cavalle@urv.cat
(P. Cavallé), josefa.canals@urv.cat (J. Canals).

30 days of age [10]. Some longitudinal studies have found that high anxiety and stress levels affect child mental and motor development [8,11] as evaluated using the Bayley Scales of Infant Development [12]. These anxiety and stress levels also have long-term effects on the child; in fact, they have been linked to an increase in childhood emotional and behavioural problems [13,14].

These effects can be explained in several ways. First, a biological hypothesis has been proposed, suggesting that prenatal maternal anxiety may precipitate the release of catecholamines, resulting in vasoconstriction of maternal blood vessels, a diminished blood flow to the foetus, and the consequent restriction of oxygen and nutrients, which in turn might interfere with the adequate development of the central nervous system (CNS) [15]. Likewise, perceived maternal stress increases maternal and foetal levels of cortisol and interferes with the development of the foetal hypothalamic pituitary axis (HPA) [16]. Second, the psycho-social hypothesis suggests that maternal anxiety levels are stable over time. Some studies have shown that there are no significant differences in maternal trait anxiety scores before, during and after pregnancy [17]. Anxious women may provide their children with different stimulation and interaction experiences than non-anxious women [8]. And third, the biopsychosocial hypothesis suggests that intrauterine exposure to biological effects of maternal anxiety and stress may be reinforced by subsequent environmental or interactive experiences [8].

Although some studies have investigated the effects of anxiety and stress on neonatal behaviour, the relationship between positive emotional states on neonatal behaviour and development are not known. This study provides more data on the effects of anxiety and stress on infant behaviour in a larger, non-clinical risk sample. In addition, we provide new data on the effect of positive emotional states on neonatal behaviour. The aim of this study is to discover if anxiety and stress alter neonatal behaviour in a non-clinical risk population, and if positive affect or emotional stability improve neonatal behaviour.

2. Material and methods

2.1. Participants

A total of 163 mother–child dyads participated in our study and 132 mothers answered all scales. The mean age of the mothers was 31.80 yr (SD=4.31), the mean number of weeks of gestation was 39.20 (SD=1.38) and 100 of the deliveries were normal and 63 were difficult (31 were caesarean, 32 were forceps or vacuum assisted). 76 of the newborns were boys (45.8%) and 87 were girls (53.4%), the mean Apgar scores were 8.81 at 1-min (SD=1.04) and 9.90 at 5-min (SD=0.30). The mean birth weight was 3210.12 g (SD=387.96) and 118 of the newborns were breastfed at the moment of the assessment and 45 were fed with artificial milk.

2.2. Instruments

Neonatal behaviour was evaluated using the Spanish version of the Neonatal Behavioral Assessment Scale (NBAS) 3rd edition [18], an interactive evaluation technique that is very effective at detecting both deficits and emerging capabilities in the

neonate [19]. Neonatal behaviour is currently thought to contribute to the prediction of psychological problems in infancy, and the NBAS has proved to be a very useful tool for identifying at-risk neonates [20]. The NBAS contains 28 behavioural items scored for optimal performance on a 9-point scale; 7 supplementary items, also scored on a 9-point scale; and 18 reflex items that are designed to identify gross neurological abnormalities and which are scored on a 4-point scale. We classified behavioural items into six clusters: habituation, which evaluates the neonate's ability to respond to and inhibit discrete stimuli while asleep (4 items); social-interactive, which evaluates the neonate's ability to attend to visual and auditory stimuli and the quality of overall alertness (7 items); the motor system, which evaluates neonate motor performance, quality of movement and muscular tone (5 items); state organization, which evaluates infant arousal and state lability (4 items); state regulation, which evaluates the neonate's ability to regulate his or her state when faced with increasing levels of stimulation (4 items); and the autonomic system, which records signs of stress related to homeostatic adjustments in the central nervous system (3 items).

Maternal anxiety was evaluated using the Spanish version of the State Trait Anxiety Inventory (STAI) [21]. This self-report questionnaire contains 40 items which are rated on a 4-point Likert type scale. Of these, 20 items assess state anxiety and the response options range from 1 (not at all) to 4 (very much so), and 20 items assess trait anxiety and the response options range from 1 (almost never) to 4 (almost always). From these items, six scores are obtained from the subject. These scores are comprised of state anxiety (the level of transient and situational anxiety) and trait anxiety (the level of dispositional and stable trait anxiety) plus four factors of our own definition that can be extracted from subject responses: factor 1 (state of nervousness, tension, anxiety and restlessness); factor 2 (positive state of activation, animation, welfare, satisfaction and self-confidence); factor 3 (stable trait of melancholy, despair and feelings of inability); and factor 4 (emotional stability and absence of mood changes).

Maternal stress was evaluated using the Perceived Stress Scale (PSS) [22]. This questionnaire contains 14 items that evaluate the level of perceived maternal stress during pregnancy. Stress is rated on a 5-point Likert type scale, ranging from 0 (never) to 4 (very frequently). We used an experimental Spanish translation created for this research project and for this sample (pregnant women), which was found to have a good level of reliability (α de Cronbach=0.78) and an adequate concurrent validity (the Pearson correlation between STAI Trait and PSS is 0.58 $p<0.0001$). Other authors have adapted this questionnaire to a Spanish non-clinical population and have also obtained good reliabilities (α de Cronbach=0.81) and concurrent validity (the Pearson correlation between HADS-A (anxiety) and PSS were 0.64 ($p<0.001$)) [23].

Positive maternal affect was evaluated by factors 2 and 4 of the STAI.

2.3. Procedure

The study was approved by the Investigational and Ethics Committee of the Sant Joan University Hospital and informed consent was obtained from the pregnant women. Pregnant women were invited to participate in this study by members

Do the emotional states of pregnant women affect neonatal behaviour?

Table 1 Descriptive statistics of emotional variables

	Global scores		Low scores percentile ≤ 50		High scores percentile > 50	
	n	\bar{X} (SD)	n	\bar{X} (SD)	n	\bar{X} (SD)
STAI State	147	13.22 (8.42)	72	7.01 (3.22)	75	19.19 (7.50)
STAI Trait	147	15.80 (7.94)	74	9.36 (4.11)	73	22.33 (4.98)
STAI Factor 1	147	4.47 (3.90)	76	1.55 (1.05)	71	7.63 (4.10)
STAI Factor 2	147	21.14 (5.07)	73	17.24 (4.04)	74	24.95 (2.34)
STAI Factor 3	147	10.00 (5.29)	72	5.58 (2.54)	75	14.24 (3.43)
STAI Factor 4	147	15.23 (3.59)	72	12.20 (2.34)	75	18.15 (1.59)
PSS	132	20.30 (6.03)	63	15.41 (3.51)	69	24.77 (4.05)

STAI: State Trait Anxiety Inventory.
 PSS: Perceived Stress Scale.

of the Obstetrics and Gynaecology ward at Sant Joan University Hospital in Reus before 13 weeks of gestation. At 20 and 32 weeks of gestation, the pregnant subjects responded to surveys on healthy lifestyles. Maternal anxiety, perceived stress, and positive affect during pregnancy were assessed at 2–3 days after delivery. Neonatal behavior was also assessed at that time (a mean of 58.88 h of infant life; SD=15.25) by two NBAS trained examiners in a room at Sant Joan University Hospital with optimal physical conditions. The examination was completed in 20–25 min and was done midway between feedings. Not all subjects could be scored on the habituation items because they did not achieve the optimal state of consciousness (state 1, 2 or 3).

All neonates to whom the NBAS could not be applied due to neonatal medical problems were excluded from the study.

2.4. Statistical analyses

We compared the mean of each NBAS cluster with the mean of each STAI and PSS group using a Student's T-Test. We evaluated co-linearity between variables and found that the correlations between STAI trait and STAI state, and STAI trait and PSS were very high ($r=0.60$: $p<0.001$ and $r=0.58$: $p<0.001$, respectively). Next, we fitted multiple linear regression models to predict NBAS scores by STAI trait. We used the stepwise method entering the STAI trait or STAI factor 4 and other variables that could confuse the relationship of interest. The adjustment or confounding variables were: obstetric variables (weeks of gestation, delivery), maternal variables (age, nicotine and alcohol consumption), and neonate variables (weight, gender, age (hours of life), feeding method (breastfeeding or artificial feeding)). Statistical analyses were performed using the SPSS program (Statistical Package for Social Sciences, version 14.0).

3. Results

3.1. Descriptive data of anxiety, stress and neonatal behaviour scores

Mean anxiety and stress scores are shown in Table 1. We distinguished two groups based on 50 percentile of STAI trait, STAI state, STAI factor 1, STAI factor 2, STAI factor 3, STAI factor 4 and PSS scores of our sample. These groups are labelled as high STAI trait, STAI state, STAI factor 1, STAI

factor 2, STAI factor 3, STAI factor 4 and PSS group (scores > 50 percentile) and low STAI trait, STAI state, STAI factor 1, STAI factor 2, STAI factor 3, STAI factor 4 and PSS group (scores ≤ 50 percentile).

Mean scores of NBAS clusters and supplementary items are shown in Table 2. No significant differences were found between NBAS scores in boys and girls.

3.2. Differences in neonatal behaviour between high anxiety and low anxiety group

As shown in Table 3, infants of mothers of the high STAI trait group scored significantly lower on the social-interactive cluster, the state regulation cluster, the examiner facilitation supplementary item, the robustness and endurance supplementary item and the examiner's emotional response supplementary item of the NBAS than infants of mothers in the low anxiety group. Infants of mothers in the high STAI factor 4 group (high emotional stability) scored significantly better on the quality of alertness supplementary item, the examiner facilitation supplementary item, the general irritability supplementary item, the robustness and endurance supplementary item, and the examiner's emotional response supplementary item.

Table 2 Descriptive characteristics of the NBAS

	\bar{X} (SD)	Min.	Max.
Habituation cluster	7.38 (1.50)	3	9
Social-interactive cluster	5.80 (1.70)	1	9
Motor system cluster	5.36 (0.88)	3	7.20
State organization cluster	3.77 (0.92)	1	5.25
State regulation cluster	5.81 (1.52)	1	8.67
Autonomic system cluster	7.00 (1.16)	1.67	8.50
Reflex cluster	1.64 (0.34)	0	2.18
Quality of alertness ^a	5.42 (2.25)	1	9
Cost of attention ^a	5.71 (1.89)	2	9
Examiner facilitation ^a	5.43 (2.12)	1	9
General irritability ^a	5.66 (2.34)	1	9
Robustness and endurance ^a	5.66 (2.39)	1	9
State regulation ^a	6.29 (2.13)	1	9
Examiner's emotional response ^a	6.13 (2.18)	1	9

^a Supplementary items.

Table 3 Significant relationship between NBAS and STAI scores

NBAS	Groups		t	p	Groups		t	p
	Low STAI Trait \bar{X} (SD)	High STAI Trait \bar{X} (SD)			Low STAI Factor 4 \bar{X} (SD)	High STAI Factor 4 \bar{X} (SD)		
Social-interactive cluster	6.08 (1.73)	5.42 (1.62)	2.23	0.03	5.49 (1.62)	6.00 (1.74)	-1.76	0.08
State regulation cluster	6.08 (1.45)	5.48 (1.58)	2.36	0.02	5.55 (1.57)	6.02 (1.49)	-1.85	0.06
Quality of alertness ^a	5.74 (2.21)	5.07 (2.16)	1.82	0.07	5.03 (2.16)	5.78 (2.2)	-2.06	0.04
Examiner facilitation ^a	5.79 (2.15)	5.09 (2.03)	2.03	0.04	5.09 (1.95)	5.78 (2.21)	-1.99	0.04
General Irritability ^a	5.88 (2.83)	5.35 (2.40)	1.32	0.19	5.21 (2.29)	6.01 (2.35)	-2.06	0.04
Robustness and endurance ^a	6.03 (2.30)	5.23 (2.39)	2.02	0.04	5.22 (2.22)	6.04 (2.45)	-2.09	0.04
Examiner's emotional response ^a	6.62 (2.02)	5.59 (2.19)	2.93	0.004	5.71 (2.22)	6.49 (2.05)	-2.18	0.03

^a Supplementary item.

No significant differences were found between STAI state, STAI factors 1, 2 and 3, PSS groups and NBAS clusters.

3.3. Prediction of neonatal behaviour by anxiety variables

We performed regression models for each cluster and additional items of NBAS. The models that have statistic significance are shown in Tables 4 and 5.

Trait anxiety and type of delivery predicts 4.8% of the social-interactive cluster variance. Moreover, trait anxiety predicts 2.2% of the quality of alertness supplementary item variance and 4.3% of the emotional response of examiner variance.

On the other hand, factor 4 of anxiety (positive affect and emotional stability) predicts 2.5% of the state regulation cluster variance, 3.2% of the quality of alertness supplementary item variance, 2.8% of the examiner facilitation supplementary item variance, 2.7% of the general irritability supplementary item variance, and 5.4% of the emotional response of examiner variance.

4. Discussion

This study was carried out on a sample of pregnant women who voluntarily decided to participate in it before 13 weeks of gestation. This is probably one of the reasons that the levels of perceived stress and anxiety shown by the pregnant

women in this study were moderate. Another reason may be that being pregnant is a positive experience that facilitates positive emotions. In the Spanish adapted STAI [21], a score of 22 corresponds to the 50th percentile of trait anxiety, whereas in our sample percentile 50 was the score 15. Our anxiety scores, however, are similar to those that we obtained in a previous study of pregnant women [17]. It is important to highlight the moderate anxiety scores because our results show that these non-pathological anxiety levels produce changes in infant behaviour. Furthermore, the NBAS scores obtained in this sample are similar to scores obtained by Costas, et al. [19] in a study carried out on a similar population that showed the psychometric properties of the NBAS in a Spanish sample.

Although we tried to assess life stress events in conjunction with perceived stress, the women did not refer to them and PSS scores had a high correlation with STAI trait. This collinearity led to regression models using only the STAI trait variable. Trait anxiety is a relatively stable personality feature. Subjects that score high on this scale are emotionally unstable, submissive, frustrated and have a tendency to perceive situations as threatening [21]. Mothers with high trait anxiety levels have children with lower NBAS scores in the motor system cluster, the autonomic system cluster [7] and the social-interactive cluster [8]. Our results coincide with those obtained by Browsers, et al. [8], but not with those of Field, et al. [7]. These differences may be due to levels of trait anxiety. These authors found a mean trait anxiety score of 38, more than twice the mean score found in this study. On

Table 4 Significant regression models for predicting NBAS scores by Trait anxiety

	Social-interactive			Quality of alertness ^a			Examiner's emotional response ^a		
	β	t	p	β	t	p	β	t	p
STAI Trait	-0.212	-2.414	0.02	-0.172	-2.046	0.04	-0.224	-2.708	0.01
Type of delivery	0.175	0.049	0.04	0.129	1.518	0.09	0.013	0.154	0.43
	$R^2_{corrected} * 100 = 4.80$			$R^2_{corrected} * 100 = 2.2$			$R^2_{corrected} * 100 = 4.3$		
	$F_{2,140} = 4.202$			$F_{1,147} = 4.185$			$F_{1,147} = 7.333$		
	p=0.017			p=0.043			p=0.008		

Adjustment variables: Type of feeding (1: breastfeeding; 2: artificial feeding), weeks of gestation, infant weight (kg), gender (1: boy; 2: girl), infant age (hours), prenatal smoking and prenatal alcohol use (1: Yes; 2: No), type of delivery (1: normal, 2: difficult).

^a Supplementary items.

Table 5 Significant regression models for predicting NBAS scores by emotional stability

	State Regulation			Quality of alertness ^a			Examiner facilitation ^a			General Irritability ^a			Examiner's emotional response ^a		
	β	<i>t</i>	<i>p</i>	β	<i>t</i>	<i>p</i>	β	<i>t</i>	<i>p</i>	β	<i>t</i>	<i>p</i>	β	<i>t</i>	<i>p</i>
STAI Factor 4	0.178	2.131	0.04	0.196	2.352	0.02	0.188	2.251	0.03	0.184	2.187	0.03	0.247	3.006	0.003
	$R_{corrected}^2 * 100 = 2.5$			$R_{corrected}^2 * 100 = 3.2$			$R_{corrected}^2 * 100 = 2.8$			$R_{corrected}^2 * 100 = 2.7$			$R_{corrected}^2 * 100 = 5.4$		
	$F_{1,147} = 4.539$			$F_{1,147} = 5.533$			$F_{1,147} = 5.067$			$F_{1,147} = 4.783$			$F_{1,147} = 9.038$		
	$p = 0.035$			$p = 0.020$			$p = 0.026$			$p = 0.030$			$p = 0.003$		

Adjustment variables: Type of feeding (1:breastfeeding; 2:artificial feeding). Weeks of gestation. Infant birth weight (kg). Gender (1: boy; 2:girl). Infant age (hours). Prenatal smoking and prenatal alcohol use (1:Yes; 2:No). Type of delivery (1:normal; difficult).
^a Supplementary items.

the other hand, our data support the findings of Canals et al. [10] which show that state and trait anxiety predicts state regulation in infants at 30 days old. The NBAS clusters related to anxiety levels in mothers have been found to be long-term predictors of behaviour and developmental problems. Thus, the social-interactive cluster is a good indicator of infant fussy-difficult temperament [24] and of behavioural problems in boys and girls [20,25], and state regulation is associated with the developmental state at 2 yr old [26].

We also analysed supplementary items and found that infants of mothers in the high trait anxiety group scored lower on the examiner facilitation supplementary item, the robustness and endurance supplementary item and the examiner's emotional response supplementary item. This may indicate that these infants are more fragile and weak and the examiner may find it difficult to carry out the examination. Overall, children of mothers with anxiety traits are children who may have more difficulties in maintaining a good state of alertness and in self-regulating, thereby making the assessment of neonatal behaviour more difficult and leading the examiner to perceive the assessment as aversive. This fact can also be generalized to parents who may perceive their infants as difficult due to their neonatal characteristics which, together with maternal anxiety characteristics, may lead to negative interactions and attachment problems. In turn, this may affect child development.

Subjects that score high on factor 4 of the STAI are self-confident, emotionally stable and do not experience mood changes [21]. There are no previous studies that have associated this personality feature with infant behaviour. Our results suggest that infants of emotionally stable mothers are less irritable, more vigorous, and have a better quality of alertness, thereby allowing the examiner to assess his or her behaviour more easily and to perceive the assessment as gratifying. Regression models showed that emotional stability predicted a small percentage of the self-regulation, quality of alertness, examiner facilitation and general irritability variances in infants at 3 days of age. These results suggest that the neonatal characteristics of these infants can facilitate interactions with them.

The data seem to support the biological hypothesis that suggests that maternal anxiety interferes with normal development of the central nervous system, because at 3 days of life there has been no environmental effect of maternal anxiety on the newborn. However, other factors

such as genetics, the pre- and postnatal environment, and maternal anxiety may interact in the developmental process.

In conclusion, our results show that non-clinical levels of anxiety during pregnancy can affect infant orientation and self-regulation. Furthermore, emotional stability can improve self-regulation and several aspects of neonatal behaviour that can predispose the infant to having better interactions with his or her parents. Thus, prenatal anxiety may be considered to be a risk factor of temperamental, developmental and behavioural problems.

Acknowledgments

We would like to thank the Spanish Ministry of Health and Consumption (FIS) (PI052462) for their economic assistance in performing this research.

References

- [1] Alder J, Fink N, Bitzer J, Hösl I, Holzgreve W. Depression and anxiety during pregnancy: a risk factor for obstetric, fetal and neonatal outcome? A critical review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;20:189–209.
- [2] Orr ST, Reiter JP, Blazer DG, James SA. Maternal prenatal pregnancy-related anxiety and spontaneous preterm birth in Baltimore, Maryland. *Psychosom Med* 2007;69:566–70.
- [3] Mulder EJH, Robles de Medina PG, Huizink AC, Ven den Bergh BRH, Buitelaar JK, Visser GHA. Prenatal maternal stress: effects on pregnancy and (unborn) child. *Early Hum Dev* 2002;70:3-14.
- [4] Neugebauer R, Kline J, Stein Z, Shrout P, Warburton D, Susser M. Association of stressful life events with chromosomally normal spontaneous abortion. *Am J Epidemiol* 1996;143:588–96.
- [5] Fenster L, Schaefer C, Mathur A, Hiatt RA, Pieper C, Hubbard AE. Psychological stress in the workplace and spontaneous abortion. *Am J Epidemiol* 1995;143:1176–83.
- [6] Berle JO, Mykletun A, Daltveit AK, Rasmussen S, Holsten F, Dahl AA. Neonatal outcomes in offspring of women with anxiety and depression during pregnancy. A linkage study from The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT) and Medical Birth Registry of Norway. *Arch Womens Ment Health* 2005;8:181–9.
- [7] Field T, Diego M, Hernández-Reif M, Schanberg S, Kuhn C, Yando R, et al. Pregnancy anxiety and comorbid depression and anger: effects on the fetus and neonate. *Depress Anxiety* 2003;17:140–51.
- [8] Browsers EPM, van Baar AL, Pop VJM. Maternal anxiety during pregnancy and subsequent infant development. *Infant Behav Dev* 2001;24:95-106.

- [9] Rieger M, Pirke KM, Buske-Kirschbaum A, Wurmser H, Papousek M, Hellhammer D. Influence of stress during pregnancy on HPA activity and neonatal behaviour. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1032:228–30.
- [10] Canals J, Fernández-Ballart J, Esparó G. Evolution of neonatal behavior assessment scale scores in the first month of live. *Infant Behav Dev* 2003;26:227–37.
- [11] Buitelaar JK, Huizink AC, Mulder EJ, Robles de Medina PG, Visser GHA. Prenatal stress and cognitive development and temperament in infants. *Neurobiol Aging* 2003;24:s53–60.
- [12] Bayley N. Bayley Scales for Infant Development. San Antonio: The Psychological Corporation; 1993.
- [13] O'Connor TG, Heron J, Golding J, Glover V. Maternal antenatal anxiety and behavioural/emotional problems in children: a test of a programming hypothesis. *J Child Psychol Psychiatry* 2003;44:1025–36.
- [14] Gutteling BM, de Weerth C, Willemsen-Swinkels SHN, Huizink AC, Mulder EJH, Visser GHA, et al. The effects of prenatal stress on temperament and problem behaviour of 27-month-old toddlers. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2005;14:41–51.
- [15] Van den Bergh BRH, Mulder EJH, Mennes M, Glover V. Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. A review. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29:237–58.
- [16] Philips DIW. Programming of the stress response: a fundamental mechanism underlying the long-term effects of the fetal environment? *J Intern Med* 2007;261:453–60.
- [17] Canals J, Esparó G, Fernández-Ballart J. How anxiety levels during pregnancy are linked to personality dimensions and sociodemographic factors. *Pers Individ Dif* 2002;33:253–9.
- [18] Brazelton TB, Nugent JK. Escala de Evaluación del comportamiento Neonatal. Barcelona: Paidós; 1997.
- [19] Costas C, Formieles A, Botet F, Boatella E, de Cáceres ML. Evaluación psicométrica de la Escala de Brazelton en una muestra de recién nacidos españoles. *Psicothema* 2007;19:140–9.
- [20] Canals J, Esparó G, Fernández-Ballart J. Neonatal behaviour characteristics and psychological problems at 6 years. *Acta Paediatr* 2006;95:1412–7.
- [21] Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. STAI Cuestionario de Ansiedad Estado Rasgo. (Adaptación española: Nicolás Seisdedos Cubero) Madrid. TEA Ediciones; 1994.
- [22] Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav* 1983;24:385–96.
- [23] Remor E. Psychometric properties of a European Spanish version of the perceived stress scale (PSS). *Span J Psychol* 2006;9:86–93.
- [24] Tirosh E, Harel J, Abadi J, Berger A, Cohen A. Relationship between neonatal behaviour and subsequent temperament. *Acta Paediatr* 1992;81:829–31.
- [25] Oghi S, Takahashi T, Nugent JK, Arisawa K, Akiyama T. Neonatal behavioural characteristics and later behavioural problems. *Clin Pediatr* 2003;42:679–86.
- [26] Lundqvist-Persson C. Correlation between level of self-regulation in the newborn infant and developmental status at two years of age. *Acta Paediatr* 2001;90:345–50.

5.1.3. Efectes de l'ansietat materna sobre el comportament neonatal: diferències entre sexes



Does maternal anxiety affect neonatal behaviour differently in boys and girls?

Carmen Hernández-Martínez, Victoria Arija, Joaquín
Escribano, Josefa Canals

Early Human Development (FI 2009: 2,12; 2Q Pediatrics)

Hernández-Martínez, C., Arija, V., Escribano, J., Canals, J. (2010) Does maternal anxiety affect neonatal behaviour differently in boys and girls? *Early Human and Development*, 86, 209-211.

Resum de l'article

L'objectiu d'aquest treball va ser valorar si els efectes que l'ansietat té sobre el comportament neonatal són diferents en funció del sexe del nadó.

Els resultats obtinguts mostren que únicament en nens, els nivells més elevats d'ansietat materna estan relacionats amb una millor resposta autonòmica i una pitjor organització de l'estat. En nenes no s'ha trobat cap diferència significativa en funció dels grups d'ansietat.

Aquest resultat ens permeten concloure que els nivells d'ansietat materns afecten alguns aspectes del comportament del nen, però no de la nena. Per tant, és possible que hi hagi una interacció entre la testosterona fetal i les catecolamines i cortisol secretats a causa de l'ansietat provocant una potencial vulnerabilitat al sexe masculí.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.
Carmen Hernández Martínez
ISBN:/DL:T.1225-2011



Contents lists available at ScienceDirect

Early Human Development

journal homepage: www.elsevier.com/locate/earlhumdev



Does maternal anxiety affect neonatal behaviour differently in boys and girls?

Carmen Hernández-Martínez^a, Victoria Arija^b, Joaquín Escribano^c, Josefa Canals^{a,*}

^a Research Center for the Behavioural Assessment (CRAMC), Department of Psychology, Universitat Rovira i Virgili, Ctra. Valls S/N, 43007 Tarragona, Spain

^b Unit of Preventive Medicine and Public Health, Universitat Rovira i Virgili, C/Sant Llorenç 21, 43201 Reus, Spain

^c Unit of Paediatrics, Sant Joan University Hospital, Universitat Rovira i Virgili, C/Sant Joan S/N, 43201 Reus, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 6 October 2009

Received in revised form 15 December 2009

Accepted 2 March 2010

ABSTRACT

The aim of this work is to study whether maternal anxiety is related to different neonatal behaviour in boys and girls. In boys ($n=128$), maternal anxiety is related to lower state organization and to increased autonomic stability. Girls' ($n=131$) behaviour is not related to maternal anxiety.

© 2010 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Several studies have shown that the emotional states of pregnant women affect gestational age at birth, infant prenatal development (infant birth weight, cranial perimeter at birth) and neonatal behaviour [1–3]. Maternal anxiety levels have been related to poor motor maturation in infants, instability of the autonomic nervous system (ANS), poor orientation and poor self-regulation assessed using the Neonatal Behavioural Assessment Scale (NBAS) [4–7]. However, few authors have studied gender differences in neonatal behaviour and whether maternal emotional states influence the prenatal development of boys and girls differently. Boatella-Costa et al. [8] found some gender differences in neonatal behaviour: girls showed better orientation to face and human voice and better alertness than boys. Likewise, Lundqvist and Sabel [9] observed that girls showed higher levels of functioning than boys. Canals et al. [10] found no differences between gender in the Neonatal Behaviour Assessment Scale (NBAS) clusters but did find differences in the development of behaviour during the first month of life. Later in childhood and adulthood, there is strong evidence that some aspects of behaviour differ in boys and girls, which the authors attribute to the gonadal hormonal influence during the prenatal and postnatal brain development period [11–13]. During pregnancy, levels of testosterone influence sexual brain differentiation, and levels of this hormone are higher in male fetuses than in female fetuses. Moreover, maternal anxiety and stress precipitate the release of catecholamines and cortisol, resulting in the vasoconstriction of maternal blood vessels, a diminished blood flow to the foetus, and the consequent restriction of oxygen and nutrients, which in turn might interfere with the

adequate development of the central nervous system (CNS) [14]. We hypothesise that maternal emotional states affect prenatal development and neonatal behaviour differently in boys and girls. The aim of this study is to investigate gender differences in neonatal behaviour according to maternal anxiety.

2. Method

2.1. Sample

259 (128 boys and 131 girls) healthy full-term newborns at 48–72 h of life and their mothers participated in this study. The mothers' mean age was 31.43 (SD = 5.46). The mean gestational age was 39.27 weeks (SD = 1.36) and the mean birth weight was 3217.9 g (SD = 404.34). 163 were normal deliveries (62.9%) and 201 mothers did not smoke during pregnancy (77.6%). None of the children had medical problems in the immediate postpartum period.

2.2. Instruments

- *State Trait Anxiety Inventory* (STAI) [15]: This self-questionnaire assesses anxiety. It provides a State Anxiety score (level of transient and situational anxiety) and a Trait Anxiety score (level of dispositional and stable trait anxiety). In this study we have used the Trait Anxiety data.
- *Neonatal Behaviour Assessment Scale* (NBAS) [16]: This scale allows the examiner to interact with the newborn and assess his or her behaviour and responses. In this work we used NBAS clusters defined by the authors: habituation cluster (ability to respond to and inhibit discrete stimuli while asleep), social-interactive cluster (ability to attend to visual and auditory stimuli and the quality of overall alertness), motor system cluster (motor performance, quality of movement and muscular tone), state organization cluster (arousal and state liability), state regulation cluster (ability

* Corresponding author.

E-mail addresses: carmen.hernandez@urv.cat (C. Hernández-Martínez), mariavictoria.arija@urv.cat (V. Arija), joaquin.escribano@urv.cat (J. Escribano), josefa.canals@urv.cat (J. Canals).

Table 1
 Prediction of boys' neonatal behaviour by maternal anxiety.

	State organization cluster			Autonomic stability cluster			Overall impression of the examiner		
	B	t	p	B	t	p	B	t	p
Constant	4.166	29.194	0.001	-1.102	-0.356	0.723	6.803	16.103	0.001
Trait anxiety	-0.021	-2.581	0.011	0.029	2.248	0.027	-0.056	-2.319	0.022
Gestational age	-	-	-	0.198	2.522	0.013	-	-	-
Model parameters:	$r^2_{100} = 5.5; F_{1,116} = 6.659; p = 0.011$			$r^2_{100} = 8.4; F_{2,116} = 5.216; p = 0.007$			$r^2_{100} = 4.4; F_{1,117} = 5.376; p = 0.022$		

Candidate variable to be entered into the model: neonatal age (hours), birth weight (gr), gestational age at birth (weeks), smoking during pregnancy (1: No; 2: Yes), neonatal feeding (1: maternal feeding, 2: artificial feeding); parity; trait anxiety.

to regulate his or her state when faced with increasing levels of stimulation), autonomic system cluster (signs of stress related to homeostatic adjustments in the central nervous system).

2.3. Procedure

The study was approved by the Investigational and Ethics Committee of the Sant Joan University Hospital of Reus (Spain) and informed consent was obtained from the parents. The mothers were volunteers and the study took place between September 2005 and May 2009.

We assessed maternal anxiety in the immediate postpartum period by asking the mother about her feelings and emotional states during her pregnancy. We obtained information from the mothers about their toxic habits and nutritional status during pregnancy.

Neonatal behaviour was assessed at 48–72 h after birth by two trained examiners (JC and CHM) in a hospital room with optimal physical conditions. All parents were present during the assessment. The examination was completed in 25–35 min and was made midway between feedings.

2.4. Statistical analysis

We considered STAI scores below the 66th percentile to be medium-low anxiety and STAI scores in or above the 66th percentile as high anxiety. The STAI Trait score that corresponds to the 66th percentile was 18.

We compared the mean of each NBAS cluster with the mean STAI trait score using a Student *T*-test separately for boys and girls.

We fitted multiple linear regression models using the stepwise method to study which factors were related to the NBAS cluster scores of boys and girls separately.

3. Results

Our results show that in boys higher levels of maternal anxiety are related to lower state organization ($t = 3.249; p = 0.002$) and to better autonomic response ($t = -2.024; p = 0.045$). In girls, we did not find differences in behaviour according to maternal anxiety.

Table 1 shows the significant regression models. Only in boys was Trait Anxiety related to a worse neonatal state organization response, with better autonomic stability and with a worse global impression of the examiner.

4. Discussion

The data support the hypothesis that maternal anxiety affects neonatal behaviour differently in boys and girls. We have found that maternal anxiety is related to poor neonate state organization and increased autonomic stability in boys, but not in girls; moreover, the neonate's global impression of the examiner (a supplementary item of the NBAS) was found to be worse in boys whose mothers had higher anxiety levels. These results are relevant because in our study levels of maternal anxiety were moderate and in a previous study we showed

that these levels were related to some aspects of neonatal behaviour [8]. On the other hand, although maternal anxiety levels have been assessed in the immediate postpartum period, we asked to the mothers about their feelings during pregnancy and in a previous study with a similar sample, our research group demonstrated that both maternal trait and state anxiety scores were stable before, during and after the pregnancy period [17].

Among other factors, our results may be explained by differences in the gonadal hormone influence during the prenatal brain development period and a possible interaction between androgens and catecholamines and cortisol in prenatal brain development in boys. Unlike those of other studies, our data show that maternal anxiety and gestational age at birth are related to better autonomic stability only in boys [4]. Hormonal factors related to anxiety levels may prepare the foetal CNS to respond to stressful situations in the immediate neonatal period, although maternal emotional problems during the pregnancy had been associated with disruptive behaviour disorders in childhood and adolescence [18]. Likewise, several studies have shown that neonatal behaviour is an important predictor of temperament and psychological problems in high-risk and low-risk neonates [19,20]. The aspects most commonly related to infant development of psychopathology are neonatal habituation, motor performance and state organization. Furthermore, state organization difficulties were found in boys at familial risk of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in comparison with a non-risk group [21]. Therefore, it is possible that interaction between androgens and catecholamines in the boys' brains causes potential vulnerability. However, more studies are needed to test this conclusion.

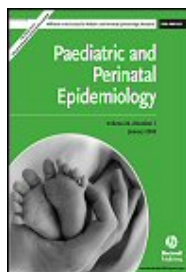
References

- [1] Alder J, Fink N, Bitzer J, Hösl I, Holzgreve W. Depression and anxiety during pregnancy: a risk factor for obstetric, fetal and neonatal outcome? A critical review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;20:189–209.
- [2] Orr ST, Reiter JP, Blazer DG, James SA. Maternal prenatal pregnancy-related anxiety and spontaneous preterm birth in Baltimore, Maryland. *Psychosom Med* 2007;69:566–70.
- [3] Mulder EJM, Robles de Medina PG, Huizink AC, Ven den Bergh BRH, Buitelaar JK, Visser GHA. Prenatal maternal stress: effects on pregnancy and (unborn) child. *Early Hum Dev* 2002;70:3–14.
- [4] Field T, Diego M, Hernández-Reif M, Schanberg S, Kuhn C, Yando R, Bendell D. Pregnancy anxiety and comorbid depression and anger: effects on the fetus and neonate. *Depress Anxiety* 2003;17:140–51.
- [5] Hernández-Martínez C, Arijia V, Balaguer A, Cavallé P, Canals J. Do the emotional states of pregnant women affect neonatal behavior? *Early Hum Dev* 2008;84:745–50.
- [6] Browsers EPM, van Baar AL, Pop VJM. Maternal anxiety during pregnancy and subsequent infant development. *Infant Behav Dev* 2001;24:95–106.
- [7] Rieger M, Pirke KM, Buske-Kirschbaum A, Wurmser H, Papousek M, Hellhammer D. Influence of stress during pregnancy on HPA activity and neonatal behaviour. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1032:228–30.
- [8] Boatella-Costa E, Costas-Moragas C, Botet-Mussons F, Fornieles-Deu A, De Cáceres-Zurita ML. Behavioral gender differences in the neonatal period according to the Brazelton scale. *Early Hum Dev* 2007;83:91–7.
- [9] Lundqvist C, Sabel KG. The Brazelton Neonatal Behavioural Assessment Scale detects differences among newborns infants of optimal health. *J Pediatr Psychol* 2000;25:577–82.
- [10] Canals J, Fernández-Ballart J, Esparó G. Evolution of neonatal behavior assessment scale scores in the first month of life. *Infant Behav Dev* 2003;26:227–37.
- [11] Mathews GA, Fane BA, Conway GS, Brook CGD, Hines M. Personality and congenital adrenal hyperplasia: possible effects of prenatal androgen exposure. *Hormon Behav* 2009;285–91.

- [12] Hines M. Early androgen influences on human neural and behavioural development. *Early Hum Dev* 2008;84:805–7.
- [13] Manson JE. Prenatal exposure to sex steroid hormones and behavioral/cognitive outcomes. *Metabolism* 2008;57(Suppl 2):S16–21.
- [14] Van den Bergh BRH, Mulder EJM, Mennes M, Glover V. Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. A review. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29:237–58.
- [15] Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. STAI Cuestionario de Ansiedad Estado Rasgo. (Adaptación española: Nicolás Seisdedos Cubero) Madrid: TEA Ediciones; 1994.
- [16] Brazelton TB, Nugent JK. Escala de Evaluación del comportamiento Neonatal. Barcelona: Paidós; 1997.
- [17] Canals J, Esparó G, Fernández-Ballart J. How anxiety levels during pregnancy are linked to personality dimensions and sociodemographic factors. *Pers Individ Dif* 2002;33:253–9.
- [18] Allen NB, Lewinsohn PM, Seeley JR. Prenatal and perinatal influences on risk for psychopathology in childhood and adolescence. *Dev Psychopathol* 1998;10:513–29.
- [19] Ohgi S, Takahashi T, Nugent JK, Arisawa K, Akiyama T. Neonatal behavioral characteristics and later behavioral problems. *Clin Pediatr* 2003;42:679–86.
- [20] Canals J, Esparó G, Fernández-Ballart JD. Neonatal behaviour characteristics and psychological problems at 6 years. *Acta Paediatr* 2006;95:1412–7.
- [21] Auerbach JG, Landau R, Berger A, Arbelle S, Faroy M, Karplus M. Neonatal behaviour of infants at familial risk of ADHD. *Infant Behav Dev* 2005;28:220–4.



5.2. Efectes de l'exposició prenatal a la nicotina



The effects of maternal smoking and seconhand smoking during pregnancy on neonatal neurobehavior.

Carmen Hernández-Martínez, Victoria Arija, Joaquín
Escribano, Josefa Canals.

Sotmès a la revista *Pediatric and Perinatal Epidemiology* (FI
2009: 1,797; 2Q Pediatrics)

Hernández-Martínez, C., Arija, V., Escribano, J., Canals, J. (2011) The effects of maternal smoking and seconhand smoking during pregnancy on neonatal neurobehavior. *Pediatric and Perinatal Epidemiology*. Submitted.

Resum de l'article

Els objectius d'aquest treball van ser estudiar els efectes sobre el neurodesenvolupament de l'exposició prenatal a la nicotina tenint en compte grups de mares fumadores i mares fumadores passives.

Els resultats mostren que un 22% de les mares van fumar durant l'embaràs i un 6% van ser fumadores passives. Els fills de mares fumadores van presentar pitjors puntuacions en els clústers d'habitució i sistema motor, a més, també van presentar pitjors puntuacions en alguns ítems dels clústers social interactiu, d'organització de l'estat i de la regulació de l'estat; així com en alguns ítems suplementaris tals com la vigorositat i l'ajuda de l'examinador. En relació amb el tabaquisme passiu, els fills de mares fumadores passives van presentar pitjors puntuacions en els clústers d'habitució, sistema motor i alguns dels ítems del clúster social-interactiu.

Aquests resultats ens permeten concloure que nivells baixos de tabaquisme actiu i passiu durant l'embaràs estan relacionats amb alteracions en el neurodesenvolupament que es poden detectar de manera primerenca mitjançant el comportament neonatal.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.
Carmen Hernández Martínez
ISBN:/DL:T.1225-2011

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.
Carmen Hernández Martínez
ISBN:/DL:T.1225-2011

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.
Carmen Hernández Martínez
ISBN:/DL:T.1225-2011

THE EFFECTS OF MATERNAL SMOKING AND SECONDHAND SMOKING DURING PREGNANCY ON NEONATAL NEUROBEHAVIOR

Maternal smoking exposure and neonatal neurobehavior

Carmen Hernández-Martínez^a, Victoria Arija^b, Joaquín Escribano^c, Josefa
Canals^a,

Summary

Nicotine exposure is one of the most modifiable causes of morbidity and mortality for both pregnant woman and her fetus. The long term effects of the prenatal nicotine exposure on child behavior and development are more studied than the short term effects, so the aim of this work is to study the effects of nicotine exposure during pregnancy on neonatal behavior taking into account a group of secondhand smoking. The behavior of 282 healthy full-term newborns was assessed by the Neonatal Behavior Assessment Scale (NBAS) at 48-72 hours of life. 62 mothers smoked during pregnancy (no mother smoke more than 15 cig/day) and 17 were secondhand smoking mothers. Newborns from smoking mothers showed significant lower scores in the habituation cluster and some orientation and state organization items than non smoking mothers; and secondhand smoking have been related to lower habituation, orientation and motor system cluster scores. We conclude that voluntary and involuntary nicotine exposure during pregnancy affects several aspects of neurobehavioral development independently of sociodemographical and obstetrical factors.

1. INTRODUCTION

In our population, tobacco is clearly a human development toxicant and teratogen with a great overall adverse impact on development that causes detrimental effects on virtually every stage and facet of development and survival of the neonate¹. For this reason, maternal smoking during pregnancy (MSDP) has been recognized as a highly important modifiable risk factor associated with adverse perinatal outcomes². In spite of the well-established

negative consequences, epidemiological studies have shown that between 11 and 30% of pregnant women smoke or are exposed to secondhand smoking, and this rate increases to 50% in high-risk samples, including young, poor and urban populations³. Even so, in many industrialized countries, the rates of women actively smoking appear to have peaked and have begun to decline². In Spain, 43.5% of women aged between 25 and 44 years old smoke, and during pregnancy, this percentage decreased to 26.6%⁴. This fact may be due to the pervasive medical recommendations and societal sanctions against maternal smoking during pregnancy. Although women decreased their nicotine consumption when they became pregnant, the study of the effect of the exposure of small amounts of nicotine on fetal development is important due to the fact that when a pregnant woman smokes, the concentrations of nicotine on the fetal side of the placenta generally reach levels 15% higher than their own maternal levels. Thus, low levels of cigarette smoking may expose the fetus to harmful amounts of nicotine^{5 6}.

There is strong evidence about the causal effects of pre-pregnancy and pregnancy tobacco exposure on several reproductive and obstetric complaints such as delay in conception⁷, ectopic pregnancy⁸, stillbirth⁹, placental pathologies¹⁰, preterm and very preterm delivery¹¹, low birthweight¹² and Sudden Infant Death Syndrome (SIDS)¹³. Also, a large number of studies have shown that MSDP is related to cognitive, emotional, temperamental and behavioral problems throughout the life of the child. The problems more strongly related to MSDP are negativity¹⁴, difficult temperament¹⁵, attention, hyperactivity, and behavioral problems^{16 17 18}, although there is some evidence for an association with substance use problems as well¹⁹. On the other hand, the associations found between MSDP and behavioral deficits during the early infancy period are more inconsistent. Some studies have revealed associations between MSDP on infant irritability, alterations in cry and soothability, and increased muscle tone assessed by structured, examiner-administered neurobehavioral examinations^{20 21 22 23 24 25}, whereas others have not found any relationship^{26 27}. Stroud et al.²⁰ studied a sample of 962 mother-newborn pairs of whom 59% smoked (46% smoked less than 20 cigarettes per day; 15% smoked more than 20 cigarettes per day) and assessed the neonatal behavior in the immediate postpartum using the Graham-Rosenblith Behavioral Examination. These authors found a significant influence of MSDP

on infant irritability and muscle tone. Specifically, neonates exposed to heavy maternal smoking showed greater irritability compared with neonates exposed to moderate maternal smoking or unexposed neonates. Moreover, neonates exposed to both heavy and moderate maternal smoking were also more hypertonic than unexposed neonates²⁰. Five studies with a small sample have studied the relationship between MSDP and neonatal behavior assessed by the Neonatal Behavior Assessment Scale (NBAS)^{26 27 28 29 30}. Some found that smoking-exposed infants scored lower on some orientation, soothability and autonomic nervous system (ANS) items^{28 29 30}. Others found trends but not significant correlations, whereas the remaining studies did not find smoking effects on neonatal behavior^{26 27}. These studies reveal that the effects of MSDP on neonatal behavior are still uncertain.

Although most attention has been focused on the effects of active smoking, secondhand smoking may affect more than 126 million non-smoking Americans, including adults and children being exposed³¹. Several studies have revealed relations between secondhand smoking and reduced birthweight, preterm birth or SIDS as well as childhood cancer^{31 32}, and other studies showed that infants exposed to environmental tobacco had more behavioral problems³³ but no research has been conducted to study the short- and long-term effect of prenatal secondhand smoking on infant behavior and development. In this sense, Mansi et al.³⁰ concluded in their study that a difference between newborns prenatally exposed to active maternal smoke and those exposed to passive smoke must be elucidated. Thus, the aim of our study is to investigate the effect of active and passive maternal smoking during pregnancy on the neonatal behavior.

In summary, although the effects of MSDP on obstetric and pediatric complaints are well-established, the effects on neonatal behavior are still poorly studied. Moreover, there have not been any studies that have taken into account the effect of secondhand smoking on neonatal behavior. Thus, this study provides new data on the effects of MSDP and secondhand smoking on infant behavior in a non-risk sample.

The aim of our study is to investigate the relationships between MSDP and secondhand smoking on neonatal neurobehavior assessed by the NBAS in a homogeneous sample of healthy newborns.

2. METHODS

2.1. Sample

A total of 282 (139 boys and 143 girls) healthy full-term newborns at 48-72 hours of life and their mothers participated in this study. The mothers' mean age was 31.61 (SD=4.29). The mean gestational age was 39.33 weeks (SD=1.38), and the mean birthweight was 3237.79 g (SD=406.37). Among these births, 62.1% (n=175) of the labors were difficult (cesarean section or forceps), and 56.1% (n=149) of the women were multiparous. None of the children had medical problems in the immediate postpartum period.

Of all the pregnant women studied, 6% (n=17) were of low socioeconomic status, 55% (n=155) were of medium socioeconomic status and 39% (n=110) were of high socioeconomic status.

None of the pregnant women consumed alcohol during pregnancy or other drugs except nicotine. A total of 72% (n=203) of mothers did not smoke during pregnancy. Of the exposed mothers, 6% (n=17) were secondhand smoking and 22% (n=62) smoked during pregnancy. Of the smoking mothers, 12.4% (n=35) smoked between 1 and 5 cigarettes per day, 6.7% (n=19) smoked between 6 and 10 cigarettes per day and 2.8% (n=8) smoked 10 and 15 cigarettes per day. None of the mothers smoked more than 15 cigarettes per day.

2.2. Instruments

Neonatal behavior was assessed by *Neonatal Behaviour Assessment Scale* (NBAS)³⁴. This scale allows the examiner to interact with the newborn and assess his or her behavior and responses. In this work, we used NBAS

clusters defined by the authors: the habituation cluster (the ability to respond to and inhibit discrete stimuli while asleep), the social-interactive (orientation) cluster (the ability to attend to visual and auditory stimuli and the quality of overall alertness), the motor system cluster (motor performance, quality of movement and muscular tone), the state organization cluster (arousal and state liability), the state regulation cluster (the ability to regulate his or her state when faced with increasing levels of stimulation), and the autonomic system cluster (signs of stress related to homeostatic adjustments in the central nervous system).

Prenatal toxic habits were collected during pregnancy by a survey specifically designed for this study.

The socio-demographic data was determined by the *Hollingshead index* (Hollingshead, 1975, unpubl. observ.). This index allows the subjects' social status to be estimated by categorizing their occupations into nine categories (from unskilled work to highly skilled work) and their level of education into seven categories (from non-completed primary education to completed higher education). The status score is estimated by multiplying the occupation scale value by a weight of five and the education scale value by a weight of three and then combining the two scores.

Maternal anxiety was assessed by the *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI)³⁵. This self-questionnaire assesses anxiety and provides a State Anxiety score (the level of transient and situational anxiety) and a Trait Anxiety score (the level of dispositional and stable trait anxiety). We used the Trait Anxiety data in this study.

2.3. Procedure

The study was approved by the Investigational and Ethics Committee of the Sant Joan University Hospital of Reus (Spain) and informed consent was obtained from the parents. The mothers were volunteers, and the study took place between September 2005 and August 2009.

Pregnant women were recruited at the beginning of their pregnancy (before 13 weeks of gestation). In the obstetrical controls, we asked the mothers about their nicotine, alcohol and other toxic habits.

Neonatal behavior was assessed at 48-72 hours after birth by two trained examiners (JC and CHM) in a hospital room with optimal physical conditions. All parents were present during the assessment. The examination was completed in 25–35 min and was performed midway between feedings.

2.4. Statistical analysis

Analysis of variance and a Chi Square test was used to study differences between smoking, secondhand smoking and non-smoking groups on maternal and infant characteristics and on neonatal behavior. An analysis of regression was also conducted to adjust the NBAS scores for significant covariates. These covariates were selected from demographic and medical characteristics and were included if they differed significantly between smoking groups or were significantly correlated with the NBAS. On the basis of this criterion, the included covariates were socioeconomic status, birthweight, and gestational age. Based on these analyses, adjusted NBAS scores were obtained and the NBAS adjusted scores' variance was analyzed between smoking groups.

3. RESULTS

3.1. Sample characteristics according to MSDP habits

Demographic and obstetric characteristics of the sample according to smoking group are shown in Table 1. In general, secondhand smokers showed worse obstetric characteristics than non-smokers and smokers, but only birthweight was significantly lower.

Regarding psychosocial characteristics, there were significant differences between MSDP and Socioeconomic Status (SES) such that those in the low SES were significantly more active smokers.

Table 1. Sample characteristics according to smoking habits

	Non Smoking (n=203) Mean (SD)	Secondhand smoking (n=17) Mean (SD)	Smoking (n=62) Mean (SD)	p value
Mother's Age	31.77 (4.1)	29.94 (4.4)	31.56 (4.8)	NS
Birth weight	3279.34 (382.4)	3072.94 (372.1)	3146.94 (467.4)	*
Gestational Age	39.43 (1.3)	38.91 (1.2)	39.15 (1.6)	NS
Trait Anxiety	15.21 (8.4)	16.79 (7.7)	17.31 (8.2)	NS
1-min APGAR score	9.51 (1.4)	8.50 (0.6)	8.75 (0.5)	NS
2-min APGAR score	9.79 (0.43)	9.50 (0.6)	9.78 (0.4)	NS
3-min APGAR score	9.97 (0.16)	10.00 (0.0)	10.00 (0.0)	NS
	% (n)	% (n)	% (n)	p value
Gender				
Boys	48.8 (99)	52.9 (9)	50.0 (31)	NS
Girls	51.2 (104)	47.1 (8)	50.0 (31)	
Parity				
Primiparous	54.6 (111)	4.7 (7)	21.5 (32)	NS
Multiparous	45.4 (92)	7.7 (10)	22.3 (29)	
Mode of delivery				
Normal	61.1 (124)	70.5 (12)	62.9 (39)	NS
Difficult	38.9 (79)	29.5 (5)	37.1 (23)	
Socio Economic Status				
Low	20.3 (10)	0 (0)	11.3 (7)	
Medium	51.2 (104)	64.7 (11)	64.5 (40)	*
High	28.5 (89)	35.3 (6)	24.2 (15)	

NS: not significant; * p<0.05; ** p<0.01

3.2. Relationship between MSDP and NBAS cluster and items scores

Adjusted analysis showed that the NBAS habituation ($F_{2,216}=5.613$; $p=0.004$) and the motor system ($F_{2,269}=3.697$; $p=0.026$) clusters scores were significantly lower in children of women who smoked during pregnancy or were secondhand smokers than in the non-smoking group. Furthermore, children of women who smoked during pregnancy or were secondhand smokers scored lower in some cluster items or supplementary items. These items were the inanimate visual ($F_{2,216}=5.058$; $p=0.008$) and visual-auditory ($F_{2,216}=5.370$; $p=0.007$) items of the orientation cluster; the peak of excitement ($F_{2,282}=5.286$; $p=0.006$), the rapidity to build up ($F_{2,282}=3.676$; $p=0.027$) and the liability of state ($F_{2,282}=4.582$; $p=0.011$) of the state organization cluster; the items of capacity of self-quieting ($F_{2,279}=4.009$; $p=0.019$) and hand-to-mouth ($F_{2,279}=4.145$; $p=0.017$) of the state regulation cluster; the robustness and endurance ($F_{2,282}=3.122$; $p=0.042$) and examiner

facilitation ($F_{2,282}=4.932$; $p=0.008$) of the supplementary items. The p adjusted by Tukey's test showed that in the habituation and motor system clusters and in the orientation items, the mean differences were significant between non-smokers and secondhand smokers. These results are shown in Table 2.

TABLE 2. Adjusted NBAS clusters and items scores according to MSDP groups

	No Smoking ^a	Secondhand Smoking	Smoking ^c	p	p Tukey
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)		
Habituation cluster	7.63 (0.3)	7.38 (0.3)	7.46 (0.3)	***	ab* ac**
Response decrement light	7.89 (0.1)	7.84 (0.1)	7.81 (0.1)	***	ac***
Response decrement rattle	7.80 (0.4)	7.85 (0.2)	7.90 (0.3)	NS	
Response decrement bell	8.23 (0.3)	7.96 (0.3)	7.97 (0.2)	***	ac**
Res. decr. tactile stimul. fot	6.43 (0.5)	6.07 (0.4)	6.24 (0.5)	NS	
Orientation cluster	5.62 (0.2)	5.54 (0.2)	5.60 (0.2)	NS	
Animate visual	5.72 (0.3)	5.50 (0.3)	5.66 (0.4)	NS	
Animate visual-auditory	6.50 (0.2)	6.36 (0.1)	6.25 (0.3)	NS	
Inanimate visual	4.66 (0.3)	4.46 (0.2)	4.56 (0.4)	*	ab*
Inanimate visual-auditory	5.82 (0.2)	5.75 (0.1)	5.72 (0.4)	*	ab* ac*
Animate auditory	6.15 (0.3)	6.07 (0.4)	6.04 (0.4)	NS	
Inanimate auditory	5.93 (0.5)	5.94 (0.3)	6.01 (0.6)	NS	
Alertness	5.79 (0.3)	5.70 (0.4)	5.68 (0.4)	NS	
Motor system cluster	5.31 (0.2)	5.21 (0.2)	5.27 (0.2)	*	ab*
General tone	5.27 (0.2)	5.15 (0.2)	5.21 (0.2)	*	ab*
Motor maturity	6.08 (0.2)	5.95 (0.1)	6.06 (0.2)	*	ab*
Pull-to-sit	6.11 (0.3)	5.98 (0.3)	6.05 (0.4)	NS	
Defensive movements	5.41 (0.2)	5.36 (0.1)	5.44 (0.2)	NS	
Activity level	4.00 (0.1)	4.01 (0.1)	3.99 (0.1)	NS	
State organization cluster	3.71 (0.1)	3.74 (0.1)	3.73 (0.1)	NS	
Peak of excitement	3.20 (0.1)	3.12 (0.1)	3.17 (0.1)	***	ac***
Rapidly to build up	3.43 (0.2)	3.37 (0.2)	3.33 (0.3)	*	ac*
Irritability	5.21 (0.2)	5.29 (0.2)	5.23 (0.2)	NS	
Liability of state	3.68 (0.2)	3.68 (0.1)	3.58 (0.3)	**	ac**
State regulation cluster	5.60 (0.1)	5.59 (0.1)	5.60 (0.1)	NS	
Cuddliness	6.65 (0.1)	6.67 (0.1)	6.63 (0.1)	NS	
Consolability	5.87 (0.1)	5.84 (0.1)	5.88 (0.1)	NS	
Self-quieting	4.80 (0.1)	4.68 (0.1)	4.72 (0.1)	**	ac**
Hand-to-mouth	5.37 (0.1)	5.34 (0.1)	5.33 (0.1)	**	ac**
ANS cluster	7.21 (0.2)	7.12 (0.2)	7.21 (0.3)	NS	
Tremulousness	7.92 (0.3)	7.79 (0.2)	7.94 (0.4)	NS	
Starless	8.50 (1.5)	8.68 (0.1)	8.66 (0.1)	NS	
Labiality of skin colour	5.40 (0.2)	5.30 (0.2)	5.38 (0.3)	NS	
Supplementary items					
Quality of alertness	5.09 (0.4)	4.90 (0.3)	5.02 (0.5)	NS	
Cost of attention	5.60 (0.3)	5.44 (0.1)	5.47 (0.2)	NS	
Examiner facilitation	5.28 (0.4)	5.02 (0.4)	5.25 (0.5)	*	ab*
General irritability	5.57 (0.2)	5.47 (0.2)	5.57 (0.3)	NS	
Robustness and endurance	5.46 (0.5)	5.09 (0.4)	5.31 (0.7)	**	ab**
State regulation	6.01 (0.4)	5.77 (0.3)	6.01 (0.5)	NS	
Examiner's Em. Response	6.00 (0.4)	5.83 (0.4)	5.83 (0.5)	NS	

NS: not significant; * $p<0.05$; ** $p<0.01$; *** $p<0.001$

4. DISCUSSION

We have assessed a large non-risk sample of newborns of mostly non-smoking mothers and those who smoked in small doses. Our study presents three important strengths. First, we have included in our analysis a group of

secondhand smokers because previous studies have not taken them into account, which may interfere in the results. Secondly, we have used a follow-up methodology recruiting pregnant women before 13 weeks of gestation and assessing several aspects of their life styles (including their nicotine exposure) at three points in their pregnancy. Thus, we could corroborate the information provided by the mothers given that, in some cases, they could say that smoke less than they really do. On the other hand, other studies have validated the prenatal self-report of smoking habits using saliva cotinine as a marker suggesting that self-reported smoking exposure during pregnancy is highly accurate^{36 37 38 39}. The third strength of our study is the homogeneity of the sample. Smoking mothers were of comparable parity, age, mode of delivery, gestational age and infant medical characteristics to the other two groups. The differences between groups were in the SES and infant birthweight, but the NBAS scores have been adjusted for these variables. Taking all this into account, our results show that, after adjusting for confounding variables, newborns of smokers and secondhand smoking mothers present lower scores on some NBAS clusters and items indicating that these newborns present immaturity and impairments in their overall CNS development. These newborns present lower habituation and orientation scores, motor immaturity and abnormal muscular tone, more excitability and self-quieting difficulties, less robustness and needed more examiner's help to respond to the assessment. Most of these results coincide with those obtained by Mansi et al.³⁰ and Oyemade et al.²⁹, who used the NBAS to assess neonatal behavior and found differences in the neonatal orientation, state organization and regulation capacities and in the motor and ANS maturity. Other authors using other scales have also found that infants of smoking mothers are more excitable and hypertonic^{20 22}. However, our data are contrary to findings from earlier studies that found no differences between exposed and non-exposed infants^{26 27}.

In our sample, no mothers smoked heavily, which is most likely due to pervasive medical indications and societal sanctions against MSDP; thus, generally speaking, women cease smoking when they become pregnant. In our sample, 22% of mothers had smoked during their pregnancy, and this ratio is similar to that in Spain, referenced by Nerín & Jané⁴, and in the United States of America³. However, contrary to this decrease in smoking, in our

country (Spain) smoking is allowed in closed public places such as restaurants and coffee shops. Moreover, until recently, smoking was allowed in the workplace (both public and private), as well as in public transport or cultural centers. Therefore, pregnant women can be involuntarily exposed to nicotine and it is important to study if this level of exposure can affect fetal neurodevelopment. For this reason, we decided to study the group of secondhand smokers separately, and our study shows for the first time that prenatal secondhand smoking is related to several aspects of neurodevelopment in the neonate such as habituation, orientation, motor general tone and motor maturity. These infants have less capacity for social-interactive responses and are more hypertonic and immature. It is important to highlight these results because our society considers that secondhand smoking is not as dangerous as active smoking, but our results equated the harmfulness of the two conditions.

There are three possibilities to explain the prenatal, perinatal and postnatal outcomes related to prenatal nicotine exposure. Firstly, MSDP interferes with normal placental function such that metabolites of cigarette smoke pass through the placenta and act as vasoconstrictors reducing uterine blood flow to the fetus by up to 38%^{40 41}. Therefore, the fetus is deprived of nutrients and oxygen⁴² causing interferences with the adequate development of the central nervous system (CNS) and fetal intrauterine growth. Secondly, nicotine is also a neuroteratogen that impacts the brain at critical developmental stages^{43 44}. In utero, nicotine targets nicotinic acetylcholine receptors in the fetal brain to change the pattern of cell proliferation and differentiation so that fetal nicotine exposure upregulates nicotinic cholinergic receptor binding sites causing abnormalities in the development of synaptic activity⁴⁵. These mechanisms can explain the short- and long-term effect of MSDP on neonatal behavior and on both child cognitive and behavioral problems. However, several authors have hypothesized that the isolated symptoms (irritability and hypertonicity) observed in newborns from heavy smoking mothers can also be explained by the nicotine withdrawal syndrome as a result of chronic prenatal exposure to high levels of tobacco smoke^{21 46 47}. To investigate this assertion, Stroud et al.²¹ assessed the behavior of 56 infants at 10 and 27 days post-partum (past the half-life of nicotine) by the NICU Network Neurobehavioral Scale (NNS), which was developed to assess

the effects of prenatal drug exposure in infants, and found that infants of smoking mothers remained more irritable and had more self-regulation difficulties even if the withdrawal period had already passed indicating that these persistent dysregulation symptoms can represent early vulnerability for later neurobehavioral deficits ²¹.

In summary, infants of exposed mothers showed lower habituation capacity and less motor maturity, were less interactive and robust and were more excitable, irritable and had more difficulties with self-quieting. All these differences can support more neurotoxic effects of prenatal tobacco exposure than the signs of nicotine withdrawal syndrome because the mothers were not heavy smokers. Although, as concluded Stroud et al.²¹, these neonatal characteristics (less habituation capacity, less orientation and more excitability) may represent the initial signs of later persistent behavioral dysregulation leading to long term impairments such as attention, hyperactivity and behavioral problems, seen in previous studies. In relation to long term effects, the NBAS has been described as a good tool to detect infant emergent capacities and disabilities in the neonatal period⁴⁸ allowing the detection of infants at risk for later behavioral problems⁴⁹. Our results are important because the NBAS scores that we have found related to MSDP coincide with the NBAS scores that other studies have found related to later behavioral problems in high-risk and low-risk neonates throughout their childhood. Thus, motor maturity, orientation capacity, state regulation and the neonatal habituation have been shown to be good predictors of an infant's fussy, difficult temperament at 4 months old⁵⁰ and of behavioral and psychological problems at 6 years old^{49 51}. The combination of several prenatal risk factors including nicotine exposure and low socioeconomic and educational level can result in an immature, less developed and excitable infant requiring more external regulation. Moreover, these risk factors will probably be during the postnatal period affecting critical periods of infant development.

In conclusion, low levels of maternal nicotine exposure during pregnancy and secondhand smoking are related to neonatal behavioral impairments, which in turn are related (by other studies) to later behavioral problems. Thus, primary care physicians, obstetricians, pediatricians and health professionals in general should encourage the mothers and their close relatives to reduce their habit by including them in smoking cessation

programs and inform them of the effects of the involuntary exposure smoking environments to prevent direct damage of fetal and infant development.

References

- 1- Rogers JM. Tobacco and pregnancy. *Reproductive Toxicology* 2009; 28:152-160.
- 2- Jauniaux E, Greenough A. Short and long term outcomes of smoking during pregnancy. *Early Human Development* 2007; 83:697-698.
- 3- Mathews TJ. Smoking during pregnancy in the 1990s. *National Vital Statistics Reports : from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System* 2001; 49:1-14.
- 4- Nerín I, Jané M. Libro blanco sobre mujeres y tabaco. Abordaje con una perspectiva de género. Zaragoza: Comité para la Prevención del Tabaquismo y Ministerio de Sanidad y Consumo, 2007.
- 5- Lambers DS, Clark KE. The maternal and fetal physiologic effects of nicotine. *Seminars in Perinatology* 1996; 20 :115 -126.
- 6- Nau H, Hansen R, Steldinger R. Extent of nicotine and cotinine transfer to the human fetus, placenta and amniotic fluid of smoking mothers. *Developmental Pharmacology and Therapeutics* 1985; 8 :384 -395.
- 7- Zenzes MT, Wang P, Casper RF. Cigarette smoking may affect meiotic maturation of human oocytes. *Human Reproduction* 1995; 10:3213-3217.
- 8- Dekeyser-Boccarda J, Milliez J. Smoking and ectopic pregnancy: is there a relationship? *Journal de Gynécologie, Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2005; 34:S119-S123.
- 9- Wisborg K, Kesmodel U, Henriksen TB, Olsen SF, Secher NJ. Exposure to tobacco smoke in utero and the risk of stillbirth and death in the first year of life. *American Journal of Epidemiology* 2001; 154:322-327.

- 10- Jauniaux E, Burton GJ. Morphological and biological effects of maternal exposure to tobacco smoke on the feto-placental unit. *Early Human Development* 2007; 83:699-706.
- 11- Fantuzzi G, Aggazzotti G, Righi E, Faccinetti F, Bertucci E, Kanitz S. Preterm delivery and exposure to active and passive smoking during pregnancy: a case-control study from Italy. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2007; 21:194-200.
- 12- Bernstein IM, Mongeon JA, Badger GJ, Solomon L, Heil SH, Higgins ST. Maternal smoking and its association with birth weight. *Obstetrics & Gynecology* 2005; 106:986-991.
- 13- Mitchell EA, Milerad J, Smoking and the sudden infant death syndrome. *Reviews on Environmental Health* 2006; 21:81-103.
- 14- Brook JS, Brook DW, Whiteman M. The influence of maternal smoking during pregnancy on the toddler's negativity. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 2000;154(4):381-5.
- 15- Martin RP, Dombrowski SC, Mullis C, Wisenbaker J, Huttunen MO. Smoking during pregnancy: association with childhood temperament, behavior, and academic performance. *Journal of Pediatric Psychology* 2006;31(5):490-500.
- 16- Blood-Siegfried J, Rende EK. The long term effects of prenatal nicotine exposure on neurologic development. *Journal of Midwifery & Women's Health* 2010; 55:143-152.
- 17- Pickett KE, Wood C, Adamson J, Desouza L, Wakschlag LS. Meaningful differences in maternal smoking behaviour during pregnancy: implications for infant behavioural vulnerability. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2008; 62: 318-324.
- 18- Wakschlag LS, Leventhal BL, Pine DS, Pickett KE, Carter AS. Elucidating early mechanisms of developmental psychopathology: the case of prenatal smoking and disruptive behavior. *Child Development* 2006; 77:893-906.

- 19- Button TMM, Maughan B, McGuffin. The relationship of maternal smoking to psychological problems in the offspring. *Early Human Development* 2007; 83:727-732.
- 20- Stroud LR, Paster RL, Goodwin MS, Shenassa E, Buka E, Niaura R, et al. Maternal smoking during pregnancy and neonatal behavior: A large-scale community study. *Pediatrics* 2009; 123: e842-e848.
- 21- Stroud LR, Paster RL, Papandonatos GD, Niaura R, Salisbury AL, Battle C, et al. Maternal smoking during pregnancy and newborn neurobehavior: Effects at 10 to 27 days. *Journal of Pediatrics* 2009; 154: 10-16.
- 22- Law KL, Stroud LR, LaGasse LL, Niaura R, Liu J, Lester BM. Smoking during pregnancy and newborn neurobehavior. *Pediatrics* 2003; 111:1318-1323.
- 23- Dempsey DA, Hajnal BL, Partridge JC, Jacobson SN, Good W, Jones RT, et al. Tone abnormalities are associated with maternal cigarette smoking during pregnancy in utero cocaine-exposed infants. *Pediatrics* 2000; 106: 79-85.
- 24- Nugent JK, Lester BM, Greene SM, Wieczorek-Deering D, O'Mahony P. The effects of maternal alcohol consumption and cigarette smoking during pregnancy on acoustic cry analysis. *Child Development* 1996; 67:1806-1815.
- 25- Yolton K, Khoury J, Xu Y, Succop P, Lanphear B, Bernert JT, et al. Low-level prenatal exposure to nicotine and infant neurobehavior. *Neurotoxicology & Teratology* 2009; 31: 356-63.
- 26- Jacobson SW, Fein GG, Jacobson JL, Schwartz P, Dowler J. Neonatal correlates of prenatal exposure to smoking, caffeine and alcohol. *Infant Behavior and Development* 1984; 7 :253 -265.
- 27- Richardson GA, Day NL, Taylor PM. The effect of prenatal alcohol, marijuana, and tobacco exposure on neonatal behavior. *Infant Behavior and Development* 1989; 12 :199 -209

- 28- Saxton DW. The behaviour of infants whose mothers smoke in pregnancy. *Early Human Development* 1978; 2: 363 –369.
- 29- Oyemade UJ, Cole OJ, Johnson AA, Knight EM, Westney OE, Laryea H, et al. Prenatal substance abuse and pregnancy outcomes among African American women. *Journal of Nutrition* 1994; 124 (6 suppl): 994S –999S.
- 30- Mansi G, Raimondi F, Pichino S, Capasso L, Sarno M, Zuccaro P, Pacifici R, Garcia-Algar O, Romano A, Paludetto R. Neonatal urinary cotinine correlates with behavioral alterations in newborns prenatally exposed to tobacco smoke. *Pediatric Research* 2007; 61:257-261.
- 31- USDHHS. The Health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: a report of the surgeon general. Atlanta, GA: C.f.D.a.P. U.S. Department of Health and Human Services, Office of smoking and Health; 2006.
- 32- Leonard-Bee J, Smyth A, Britton J, Coleman T. Environmental tobacco smoke and fetal health: systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 2008; 93: F351-361.
- 33- Yolton K, Khoury J, Hornung R, Dietrich K, Succop P, Lanphear B. Environmental tobacco smoke exposure and child behaviors. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics* 2008; 29: 450-457.
- 34- Brazelton TB, Nugent, JK .Escala de Evaluación del comportamiento Neonatal. Barcelona: Paidós; 1997.
- 35- Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. STAI Cuestionario de Ansiedad Estado Rasgo. (Adaptación española: Nicolás Seisdedos Cubero) Madrid: TEA Ediciones; 1994.
- 36- Parazzini F, Davoli E, Rabaiotti M, Restelli S, Stramare L, Dindelli M, et al. Validity of self-reported smoking habits in pregnancy: a saliva cotinine analysis. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica* 1996; 75: 352-354.

- 37- Lindqvist R, Lendahls L, Tollbom O, Aberg H, Hakansson A. Smoking during pregnancy: Comparisons of self-reports and cotinine levels in 496 women. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica* 2002; 81: 240-244.
- 38- Pickett KE, Rathouz PJ, Kasza K, Wakschlag LS, Wright R. Self-reported smoking, cotinine levels, and patterns of smoking in pregnancy. *Pediatric and Perinatal Epidemiology* 2005; 19: 368-376.
- 39- McDonald SD, Perkins SL, Walker MC. Correlation between self-reported smoking status and serum cotinine during pregnancy. *Addictive Behaviors* 2005; 30:853-857.
- 40- Bush PG, Mayhew TM, Abramovich DR. Maternal cigarette smoking and oxygen diffusion across the placenta. *Placenta* 2000; 21: 824-833.
- 41- Suzuki K, Minei LJ, Johnson EE. Effect of nicotine upon uterine blood flow in the pregnant rhesus monkey. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1980; 136 :1009 -1013.
- 42- Ganapathy V, Prasad PD, Ganapathy ME, Leibach FH. Drugs of abuse and placental transport. *Advanced Drug Delivery Reviews* 1999; 38 :99 -110.
- 43- Dwyer JB, Broide RS, Leslie FM. Nicotina and brain development. *Birth Defects Research. Part C, Embryo Today: Reviews* 2008; 84: 30-44.
- 44- Levin ED, Slotkin TA. Developmental neurotoxicity of nicotine. In: Slikker W, Chang LW, eds. *Handbook of Developmental Neurotoxicity*. Academic Press; 1998:587-615.
- 45- Slotkin TA. Fetal nicotine or cocaine exposure: Which one is worse? *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1998; 285 :931 - 945.
- 46- Pichini S, García-Algar O. In utero exposure to smoking and newborn neurobehavior: how to assess neonatal withdrawal syndrome? *Therapeutic Drug Monitoring* 2006; 28:288-290.

- 47- Garcia-Algar O, Puig C, Mendez C, Vall O, Pacifici R, Pichini S. Neonatal nicotine withdrawal syndrome. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2001; 55:687-688.
- 48- Costas C, Fornieles A, Botet F, Boatella E, de Cáceres ML. Evaluación psicométrica de l'escala de Brazelton en una muestra de recién nacidos españoles. *Psicothema* 2007;19:140-149.
- 49- Ohgi S, Takahashi T, Nugent JK, Arisawa K, Akiyama T (2003) Neonatal behavioral characteristics and later behavioral problems. *Clinical Pediatrics* 42:679-686.
- 50- Tirosh E, Harel J, Abadi J, Berger A, Cohen A (1992) Relationship between neonatal behavior and subsequent temperament. *Acta Paediatrica* 81: 829-831.
- 51- Canals J, Esparó G, Fernández-Ballart JD (2006) Neonatal behaviour characteristics and psychological problems at 6 years. *Acta Paediatrica* 95:1412-1417.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.
Carmen Hernández Martínez
ISBN:/DL:T.1225-2011

5.3. Efectes de l'estat en ferro prenatal matern



Effects of Iron deficiency on neonatal behavior at different stages of pregnancy.

Carmen Hernández-Martínez, Josefa Canals, Núria Aranda,
Blanca Ribot, Joaquín Escribano, Victoria Arija

Early Human Development (FI 2009: 2,12; 2Q Pediatrics)

Hernández-Martínez, C., Canals, J., Aranda, N., Ribot, B., Escribano, J., Arija, V. (2011) Effects of iron deficiency on neonatal behavior at different stages of pregnancy. *Early Human and Development*. *In Press*. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2010.12.006

Resum de l'article

L'objectiu d'aquest treball va ser estudiar l'efecte diferencial de diferents nivells de dèficit de ferro matern en diferents moments de l'embaràs sobre el comportament neonatal.

Es va valorar l'estat en ferro en cadascun dels trimestres de l'embaràs tenint en compte els dipòsits de ferro (la ferritina sèrica) i els seus nivells circulants (saturació de transferrina).

Els resultats obtinguts mostren que al primer i segon trimestre, tots els paràmetres utilitzats per determinar el dèficit de ferro van ser predictius de la resposta autonòmica del nadó i al tercer trimestre, van ser predictius del clúster motor, de l'organització de l'estat i de l'ítem suplementari de vigorositat.

Aquests resultats ens permeten concloure que en poblacions de països desenvolupats com el nostre, on les dones embarassades són sistemàticament suplementades amb ferro, el seu dèficit encara es dona i té efectes en alguns aspectes del comportament neonatal. A més, aquests efectes són diferents en funció del moment de la gestació en què es dona el dèficit de ferro de tal manera que si es dona al principi de l'embaràs, afecta més a la resposta autonòmica del nadó davant l'estrès de l'examen, i si es dona al final de l'embaràs afecta més a aspectes motrius i de regulació.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.
Carmen Hernández Martínez
ISBN:/DL:T.1225-2011



Contents lists available at ScienceDirect

Early Human Development

journal homepage: www.elsevier.com/locate/earlhumdev



Effects of iron deficiency on neonatal behavior at different stages of pregnancy

Carmen Hernández-Martínez^a, Josefa Canals^a, Nuria Aranda^b, Blanca Ribot^b,
Joaquín Escribano^c, Victoria Arija^{b,*}

^a Universitat Rovira i Virgili, Research Centre for Behavioral Assessment (CRAMC), Department of Psychology, Ctra. Valls S/N, 43007 Tarragona, Spain

^b Universitat Rovira i Virgili, Department of Preventive Medicine and Public Health, C/ Sant Llorenç, 21, 43201 Reus, Spain

^c Sant Joan of Reus University Hospital, Unit of Pediatrics, C/Sant Joan, 1, 43201 Reus, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 8 June 2010

Received in revised form 7 December 2010

Accepted 11 December 2010

Available online xxxx

Keywords:

Pregnancy

Iron deficiency

Neonatal behavior

ABSTRACT

Animal and human studies have shown that prenatal and postnatal iron deficiency is a risk factor for behavioral, emotional and cognitive development. The aim of this study was to determine the associations between iron status of pregnant women and the behavior of their newborn, taking into account the timing in which the deficit occurs. This study was conducted in Spain (developed country) where: the general population is well-nourished; during pregnancy routine obstetrical checks are carried out; and pregnant women are systematically iron supplemented. A total of 216 healthy and well-nourished pregnant women and their term, normal weight newborn participated in this study. The neonatal behavior was assessed by the Neonatal Behavior Assessment Scale (NBAS). The results showed that in the first and second trimesters of pregnancy, iron deficiency was a weak and significant predictor of the NBAS autonomous nervous system cluster score, and in the third trimester, this condition predicted the NBAS motor and state organization clusters score and the NBAS robustness and endurance supplementary item. In conclusion, iron deficiency during pregnancy is related to the neonate's general autonomous response, motor performance and self regulation capabilities.

© 2011 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

There are several insults that may occur during pregnancy and can affect the course of fetal development (birth weight, cranial perimeter, length, prematurity, etc). These insults may be either biological or psychosocial in nature and often constitute the focus when identifying neurodevelopmental risk factors. In addition to genetic factors, the nutrition, consumption of toxins (such as nicotine) and emotional states (such as anxiety) of pregnant women and their socioeconomic status may also affect the development of the Central Nervous System (CNS) [1–4], one of the most vulnerable organs of the body to environmental insults during pregnancy [5,6]. Prenatal maternal nutrition is an important and controllable factor that may impact on fetal brain development and later neurodevelopmental outcomes [7]. While general under-nutrition may have devastating effects on fetal brain development, specific vitamin, mineral and macronutrient deficiencies may be equally damaging [7,8]. All nutrients are important for neuronal cell growth and development, but some appear to have greater effects during the late fetal and neonatal time periods. These include protein, iron, zinc, selenium, iodine, folate and vitamin A, choline and long-chain polyunsaturated

fatty acids [9–11]. Nutrients can alter neurochemistry, including changes in neurotransmitter synthesis, receptor synthesis and neurotransmitter reuptake mechanisms [12–14]. In our research, we focused on iron deficiency (ID) during pregnancy and its effect on neonatal behavior as a sign of fetal neurodevelopment.

ID is the most common and widespread nutritional disorder in the world, and is the only nutrient deficiency which is also significantly prevalent in virtually all industrialized nations [14]. During pregnancy the prevalence of ID ranges from 18% to 40% in developed countries and from 30% to 70% in developing countries [14]. This is so because during this period iron requirements are higher due to fetal growth and the expansion of the maternal erythrocyte mass. This implies a greater risk of ID [15]. During fetal development iron is essential for hemoglobin synthesis and, in the CNS, is an important factor that contributes to neuronal synapse formation, myelination and the synthesis of certain neurotransmitters. Hence, ID has been related to adverse outcomes such as low birth weight, preterm delivery and behavioral, emotional and cognitive outcomes [1,9,10,14,16]. Most non-anemic individuals may be sufficiently iron deficient to be exposed to the risk of adverse functional consequences [17]. Animal studies have shown that iron deprivation during pregnancy has effects on the offspring's behavioral, emotional and cognitive outcomes. In infant rhesus monkeys this deprivation has been related to less fear, less behavioral inhibition and less activity in the offspring [18,19] and in rats, it has been related to less spontaneous activity [20]

* Corresponding author. Tel.: +34 977 75 93 34; fax: +34 977 75 93 52.
E-mail address: Victoria.arija@urv.cat (V. Arija).

and poor performance in several cognitive and behavioral tasks [21]. However, although Gloub et al. [18] suggested that the effect on behavior and the emotional state of iron status in pregnancy can be a new and potentially valuable finding in human population, it is poorly studied in infants. In this sense, some studies have assessed the effect of the maternal pregnancy nutritional intake on the behavior of their newborns. Cucó et al. [22] studied how micronutrient intake during pregnancy affects neonatal behavior, assessed by the Neonatal Behavior Assessment Scale (NBAS), and found that intake of Vitamin B1, B6 and iron was a predictor of the motor performance of the neonate at 3 days postpartum; and Oyemade et al. [23] found that nutritional variables during pregnancy were associated with NBAS habituation, motor, orientation, reflex score and autonomic scores which indicated that there was impairment in neurodevelopment. However, there are no studies that show the effect of maternal pregnancy iron status (assessed by biochemical parameters) on neonatal behavior in developed countries and in well-nourished women who underwent gynecological control and micronutrients (including iron) supplementation during pregnancy.

Another important issue is that consequences for the offspring of inadequate maternal nutrition may depend on timing during gestation, reflecting critical windows for fetal development [22,24]. As Georgieff [25] suggests, the effect of any nutrient deficiency or overabundance on brain development will be governed by the principle of timing, dose and duration. However, there is a lack of understanding of which periods in brain development are affected by ID and whether the consequences are reversible or permanent [18]. On balance, the brain's vulnerability to nutritional insults depends on its plasticity, which explains why early nutritional insults result in irreversible brain dysfunction not only while the nutrient is in deficit but also after repletion [25]. Late pregnancy (between 24 and 42 weeks) is another period vulnerable to nutritional insults because the rapid trajectory of several neurologic aspects, including synapse formation and myelination [9-11,26,27] and the rapid increase of the brain volume in this period (increases of up to 260% in the third trimester and more than double in the first year of life) [28].

According to all these knowledge, we hypothesized that, in a Spanish (developed country) sample of well-nourished pregnant women with low psychosocial risk and whose pregnancies were controlled by routine obstetrical visits, the ID may comport neurobehavioral consequences and these may be different depending on the stage of pregnancy. Then, the aim of this paper was to study the relations between maternal iron status at different stages of pregnancy and neonatal behavior.

2. Material and Methods

2.1. Design

This is a prospective study in which we followed pregnant women from week 13 of gestation to childbirth. These women were volunteers and the recruitment was carried out over 4 years, (from 2004 to 2008) by the Unit of Obstetrics and Gynaecology of St Joan University Hospital of Reus.

The inclusion criteria for the study were: a healthy, pregnant Caucasian woman older than 18 years with a gestational week from 10 to 13. The exclusion criteria were the presence of a chronic illness which may affect the nutritional status of the woman and having a multiple pregnancy.

The study was approved by the Ethics Committee of the St Joan Hospital of Reus. Women admitted to the study were recruited during their first visit for prenatal care (at gestational week ≤ 15) and they were asked to sign an informed consent form in accordance with the Declaration of Helsinki.

2.2. Participants

A total of 299 well-nourished Spanish, pregnant women were recruited, of which 27.8% were excluded by the researchers for having incomplete biochemical parameters or for having gone to another hospital to give birth. The psychosocial and sociodemographical characteristics of the excluded women were similar to those of the final sample. Hence, the final sample was composed of 216 mothers aged from 18 to 43 years and their neonates (107 boys and 109 girls). At week 15, the obstetrician prescribed 40–60 mg/day of iron and the mothers filled-in a questionnaire to assess adherence to iron supplementation. All the mothers included in the analysis were systematically iron supplemented from about week 15 and the mean of pharmacological iron supplementation was 48.9 mg/day (SD = 26.6). The mean gestational age was 39.3 weeks (SD = 1.36) and the mean birth weight was 3223.9 g (SD = 407.51). None of the children had medical problems. One hundred and sixty-seven mothers (77.3%) did not smoke during pregnancy. One hundred and fourteen mothers were primiparous (52.8%) and 139 had a normal delivery (64.4%). The level of trait anxiety was moderate and the socioeconomic level of the families was: low, 17 subjects (7.9%); medium, 107 subjects (49.5%) and high, 92 subjects (42.6%). The simple characteristics are shown in Table 1.

We have calculated the statistical power of our results according to the sample size, standards deviations of the NBAS scores and the percentage of women with and without ID. Our results have a statistical power of 94.4% to estimate differences of 0.5 in NBAS scores.

2.3. Measures

Blood analyses measured Serum Ferritin (SF) as described in Gómez et al [29], serum transferrin (Biokit S.A., Barcelona, Spain) and serum iron (ITC Diagnostics S.A., Barcelona) by standard methods. The percentage of Transferrin Saturation (% TS) was calculated using the measured serum iron and serum transferrin as reported in Fairbanks [30] ((serum iron $\mu\text{mol/L}$ /serum transferrin g/L) * 3.9). To define ID we used the Transferrin Saturation (TS) and SF parameters since these markers had been described by the World Health Organization

Table 1
Sample characteristics.

	Mean (SD)
Mother's age (years)	31.6 (4.3)
Trait anxiety	15.6 (7.9)
Iron dose of suppl (mg/day)	48.9 (26.6)
Birth weight (g)	3223.9 (407.5)
Gestational age (weeks)	39.3 (1.36)
1-min APGAR score	9.8 (2.7)
5-min APGAR score	9.8 (0.4)
	% (n)
Gender	
Boys	49.5 (107)
Girls	50.5 (109)
Parity	
Primiparous	52.8 (114)
Multiparous	47.2 (102)
Mode of delivery	
Normal	64.4 (139)
Difficult	35.6 (77)
Socio economic status	
Low	7.9 (17)
Medium	49.5 (107)
High	42.9 (92)
Smoking habits	
Non smoker pregnant	77.3 (167)
Smoker pregnant	22.7 (49)

(WHO) [14,31] as great values in comparison with serum iron and Transferrin Iron Binding Capacity (TIBC); and we established three levels of ID. At the first level, we considered depleted iron stores when the SF was lower than 12 µg/L; at the second level, we considered diminished circulating iron levels when the TS was lower than 16%; and at the third level, we defined ID as TS<16% and SF<12 µg/L [14,31,32]. Levels of SF may be high due to an inflammation process, which may result in cases of ID remaining undetected. To prevent this situation, we excluded from the analyses two cases with high SF levels (SF>62ug/L) and low TS levels (TS<16%).

Neonatal behavior was assessed using the *Neonatal Behavior Assessment Scale* (NBAS) [33]. The NBAS assesses the behavior of the newborn within the dynamic context of the infant-caregiver relationship. The NBAS contains 28 behavioral items scored for optimal performance on a 9-point scale; 7 supplementary items, also scored on a 9-point scale; and 18 reflex items that are designed to identify gross neurological abnormalities and which are scored on a 4-point scale. Behavioral items are classified into six clusters: habituation, which evaluates the neonate's ability to respond to and inhibit discrete stimuli while asleep (4 items); social-interactive, which evaluates the neonate's ability to attend to visual and auditory stimuli and the quality of overall alertness (7 items); the motor system, which evaluates neonate motor performance, quality of movement and muscular tone (5 items); state organization, which evaluates infant arousal and state liability (4 items); state regulation, which evaluates the neonate's ability to regulate his or her state when faced with increasing levels of stimulation (4 items); and the autonomic system, which records signs of stress related to homeostatic adjustments in the central nervous system (3 items). The following supplementary items assess several aspects of overall infant behavior during assessment: alert quality, effort to keep attention, examiner facilitation, general irritability, robustness and endurance, state regulation, examiner's emotional response.

The emotional state of the women was assessed using the Spanish version of the *State Trait Anxiety Inventory* (STAI) [34]. This self-report questionnaire contains 40 items that assess the state anxiety, which is the level of transient and situational anxiety; and the trait anxiety, the level of dispositional and stable trait anxiety. For this work we used the trait anxiety as a confounding variable.

The socio-demographic data was determined by the *Hollingshead index* (Hollingshead, 1975, unpubl. observ.). This index allows the subjects' social status to be estimated by categorizing their occupations into nine categories (from unskilled work to highly skilled work) and their level of education into seven categories (from non-completed primary education to completed higher education). The status score is estimated by multiplying the occupation scale value by a weight of five and the education scale value by a weight of three and then combining the two scores.

Gestational age was verified by ultrasound in obstetrical examinations and the anthropometric data of the newborns (neonatal birth weight) was collected at birth in the hospital.

2.4. Procedure

Blood samples were taken to analyze the iron status of the mother at around 10–15, 24–27 and 33–34 weeks of gestation. All blood samples were collected from the subjects at 8:30 a.m. after an overnight fast. The information from the clinical history of the mother such as age, smoking habits, previous pregnancies and iron supplementation was taken at the routine gynecological visits. Data about delivery and the newborn's, socioeconomic status and maternal emotional data was taken in the immediate postpartum and neonatal behavior was assessed at 48–72 hours postpartum.

The design of the study is shown schematically in Fig. 1.

2.5. Statistical analysis

We used the Chi Square statistical test to study if the iron deficiency significantly changed through pregnancy.

We applied multiple linear regression models, using the stepwise method for the selection of variables, for each NBAS cluster and supplementary items, for each period of pregnancy and for the three stadium of ID to study whether iron status at the first, second and third trimester of pregnancy are significant predictors of neonatal behavior. The candidate variables to enter in the models were mother age, child gender, gestational age at birth, mode of delivery, birth weight, smoking during pregnancy, iron supplementation during pregnancy, trait anxiety and socioeconomic level.

3. Results

3.1. Descriptive data of maternal iron status during pregnancy

The mean ID prevalence for the three trimesters of pregnancy was 38.8% (CI 95%: 32.3–45.3). The prevalence in the first trimester was 8.3% (CI95%: 5.0–12.8), in the second trimester 42.6% (CI95%: 36.0–49.2) and in the third trimester 62.5% (CI95%: 56.0–69.0). Levels of altered SF, TS and ID increased significantly as the pregnancy progressed (Table 2).

3.2. Descriptive data of neonatal behavior

Descriptive data of Neonatal Behavior Assessment Scale clusters and supplementary items are shown in Table 3.

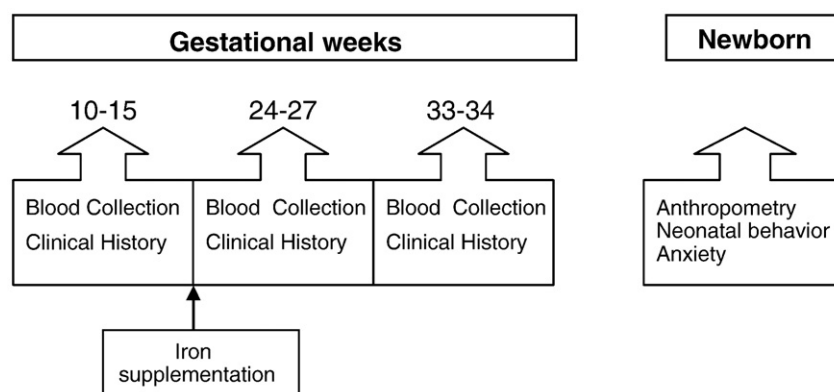


Fig. 1. Study design.

Table 2
 Prevalence of the two steps of iron deficiency during pregnancy.

Steps of iron deficiency	1st trimester		2nd trimester		3rd trimester		p
	% (CI95%)	n	% (CI95%)	n	% (CI95%)	n	
Ferritin (Altered Ferritin <12ug/l)	17.6 (12.5–22.7)	38	57.4 (20.8–64.0)	124	70.8 (64.8–76.9)	153	**
Transferrin Saturation (Altered TS <16%)	12.0 (7.7–16.4)	26	55.6 (48.9–62.2)	120	73.1 (67.2–79.1)	158	**
Iron deficiency (TS <16% and Ferritin <12ug/l)	8.3 (5.0–12.8)	18	42.6 (36.0–49.2)	92	62.5 (56.0–69.0)	135	**

** p<0.0001.

3.3. Prediction of neonatal behavior by maternal iron status

Regression models have shown that in the first trimester of the pregnancy, altered Transferrin Saturation significantly explained 4% of the variance of the Autonomous Nervous System Cluster and ID accounted for 2.6% of it. In the second trimester of pregnancy this NBAS cluster also was significantly predicted by altered level of ferritin (accounts for 3.1% of autonomous stability variance) and by the ID, which accounts for 2.7% of its variance. In the third trimester of pregnancy Transferrin Saturation and neonatal birth weight were significant predictors of the Motor Cluster, accounting for 5.9% of its variance and the same variables significantly explained 11.6% of the Robustness and Endurance supplementary item variance. Finally, the altered level of ferritin and ID in the third trimester significantly predicted 2.8% and 2.6% respectively of the State Organization Cluster variance. These results are shown in Table 4.

4. Discussion

We carried out a longitudinal study of a population of well-nourished pregnant women to analyze the effect of iron status in the three trimesters of pregnancy on neonatal behavior. To define ID, we take into account markers of circulating levels of iron (TS) and iron stores (SF) according to recommendations of the WHO [14]. To assess neonatal behavior we used the NBAS, which is the only instrument that assesses the early behavior of children in an interactive context. The NBAS scores make it possible to assess the capacity of children to manage their physiological system in response to external manipulation [33].

Our results showed a percentage of ID similar to those reported by WHO [14] for industrialized countries. In addition, and as expected, due to fetal nutrients requirement caused by growth, as the pregnancy progressed, ID also increased.

Table 3
 Descriptive data of neonatal behavior.

	Mean (S.D.)	Min–Max
NBAS CLUSTERS		
Habituation (n = 127)	7.5 (1.4)	3.0–9.0
Orientation (n = 188)	5.7 (1.7)	1.0–9.0
Motor (n = 205)	5.3 (0.9)	3.0–7.2
State organization (n = 216)	3.8 (1.0)	1.0–5.3
State regulation (n = 216)	5.7 (1.5)	1.0–8.7
Autonomic stability (n = 216)	7.1 (1.1)	1.7–8.5
NBAS supplementary items		
Alert Quality (n = 216)	5.2 (2.3)	1.0–9.0
Effort to keep attention (n = 216)	5.7 (1.9)	1.0–9.0
Examiner facilitation (n = 216)	5.3 (2.2)	1.0–9.0
General irritability (n = 216)	5.6 (2.3)	1.0–9.0
Robustness and endurance (n = 216)	5.5 (2.4)	1.0–9.0
State regulation (n = 216)	6.1 (2.3)	1.0–9.0
Examiner's emotional response (n = 216)	6.0 (2.2)	1.0–9.0

We found a relation between ID and neonatal behavior. In the first and second pregnancy trimesters, all the iron deficiency parameters (SF, TS and ID) were associated with neonatal autonomic response and in the third trimester, TS was related to motor performance and to the endurance and robustness of the neonate. Also, in the third trimester, SF and ID were predictors of the neonatal state organization cluster. Moreover, these results also show that SF and ST are less powerful than ID when explaining the variance in neonatal behavior, and this may be because both parameters (SF and TS) are altered in a woman with ID with the result that her ID is more serious and will probably a greater effect. Parts of these results are similar to those found by Oyemade et al. [23]. These authors showed that some aspects of nutritional status of pregnant women in the second trimester of pregnancy were related to ANS cluster of the NBAS. Another part of the results coincide with those obtained by Cucó et al. [22] inasmuch as these authors found a positive relation between iron intake at the end of the pregnancy and neonatal motor activity. Our data also show a relationship between ID and the neonatal state organization

Table 4
 Prediction of neonatal behavior by iron status during pregnancy.

1st Trimester			
ANS cluster	B	t	Parameters of the model
Transferrin Saturation ^a	-.595	-2.811**	R ² ₁₀₀ = 4.0; F _{1,193} = 7.90**
Iron Deficiency ^b	-.580	-2.272*	R ² ₁₀₀ = 2.6; F _{1,193} = 5.16*
2nd trimester			
ANS cluster	B	t	Parameters of the model
Ferritin ^c	-.340	-2.462*	R ² ₁₀₀ = 3.1; F _{1,193} = 6.06*
Iron deficiency ^b	-.330	-2.329*	R ² ₁₀₀ = 2.7; F _{1,193} = 5.42*
3rd trimester			
Motor cluster	B	t	Parameters of the model
Birth weight	.001	2.873**	R ² ₁₀₀ = 5.9; F _{2,184} = 5.75**
Transferrin Saturation ^a	-.308	-2.087*	
State organization cluster			
	B	t	Parameters of the model
Ferritin ^c	-.351	-2.346*	R ² ₁₀₀ = 2.8; F _{1,193} = 5.51*
Iron Deficiency ^b	-.294	-2.116*	R ² ₁₀₀ = 2.3; F _{1,192} = 4.47*
Robustness and endurance			
	B	t	Parameters of the model
Birth weight (g)	.002	4.548**	R ² ₁₀₀ = 11.6; F _{1,187} = 12.182**
Transferrin Saturation ^a	-.903	-2.388*	

Candidate variables to enter in the regression models: Gestational age at birth (weeks), neonatal birth weight (g), neonatal age (hours), parity (0:primiparous; 1:multiparous), type of delivery (0:normal; 1:difficult), smoking habits during pregnancy (0:no; 1:yes), iron supplementation during pregnancy (mg/day); trait anxiety score, socioeconomic level score.

^a Transferrin Saturation (0:Normal; 1:Deficient).

^b Iron deficiency (0:Normal; 1:Deficient).

^c Ferritin (0:Normal; 1:Deficient).

* p<0.05.

** p<0.001.

capability. These results are important because several studies have shown that neonatal behavior is an important predictor of temperament and psychological problems in high-risk and low-risk neonates throughout their childhood. Thus, motor cluster has been related to difficult temperament at 4 months [35], to a higher risk of behavioral problems in childhood [36] and has also proven to be a good predictor of externalizing problems at 6 years old [37]. Moreover, the neonatal difficulties in the organization of the child's own state have been related to more behavioral problems and to a greater risk of Attention Deficit Hyperactivity Disorder [38]. To determine whether these effects are or not irreversible, follow-up studies are needed to measure prenatal iron levels in blood samples and their effects on infant behavioral, emotional and cognitive development correcting by postnatal iron levels.

Regarding the suggestions made by Georgieff [25] in relation to the effect of the timing during gestation of any nutrient deficiency on brain development, our results show that early ID has more general effects on brain responses to stressful situations because there is an altered autonomous response to assessment stimulations indicating brain immaturity (more trembling, jumpiness and altered skin color response). When the ID occurs at the end of pregnancy, aspects of motor maturity and self-regulation are altered. These results seems to be congruent with data obtained by animal deprivation studies, which found associations between late pregnancy iron deprivation results and alterations in metabolism, neurotransmission and myelination [39].

In summary, we can conclude that in our population, which is from a developed country where the process of pregnancy is carefully controlled and pregnant women are systematically supplemented with iron and sometimes other nutrients, ID during pregnancy is related to some aspects of neonatal behavior and these associations are different depending on the time of gestation. During the initial stages of pregnancy, ID is related to the general autonomous response of the neonate, whereas during the later stages of pregnancy, ID is also related to neonatal motor maturity and self-regulation. Therefore, our results could support the idea that iron supplementation is necessary for those pregnant women who have ID at some time during pregnancy, but to state whether these effects are irreversible, further research is needed and currently, we are making a 3 year follow-up of these children assessing their cognitive, behavioral and psychological characteristics at different stages of their development.

References

- [1] Allen LH. Iron deficiency anemia increases risk of preterm delivery. *Nutr Rev* 1993;51:49-52.
- [2] Hernández-Martínez C, Arijia V, Balaguer A, Cavallé P, Canals J. Do the emotional states of pregnant women affect neonatal behavior? *Early Hum Dev* 2008;84:745-50.
- [3] Kidanto HL, Mogren I, Lindmark G, Massawe S, Nystrom L. Risks for preterm delivery and low birth weight are independently increased by severity of maternal anaemia. *S Afr Med J* 2009;99:98-102.
- [4] Mulder EJJ, Robles de Medina PG, Huizink AC, Ven den Bergh BRH, Buitelaar JK, Visser GHA. Prenatal maternal stress: effects on pregnancy and (unborn) child. *Early Hum Dev* 2002;70:3-14.
- [5] Carlson B. Embriología humana y biología del desarrollo. Madrid: Harcourt; 2001.
- [6] Ellison PT. Fetal programming and fetal psychology. *Inf Child Dev* 2010;19:6-20.
- [7] Massaro AN, Rothbaum R, Aly H. Fetal brain development: the role of maternal nutrition, exposures and behaviors. *J Pediatr Neurol* 2006;4:1-9.
- [8] Sanghvi T, Ross J, Heymann H. Part 1: why is reducing vitamin and mineral deficiencies critical for development? *Food Nutr Bull* 2007;1(Suppl):S167-73.
- [9] Georgieff MK, Rao R. The role of nutrition in cognitive development. In: Nelson CA, Luciana M, editors. *Handbook in developmental cognitive neuroscience*. Cambridge, MA: MIT Press; 2001. p. 491-504.
- [10] Rao R, Georgieff MK. Early nutrition and brain development. In: Nelson CA, editor. *The effects of early adversity on neurobehavioral development*. Minnesota Symposium on Child Psychology. Vol 31. Hillsdale, NJ: Erlbaum Associates; 2000. p. 1-30.
- [11] Dobbing J. Vulnerable periods in the developing brain. In: Dobbing J, editor. *Brain, behaviour and iron in the infant diet*. London, United Kingdom: Springer; 1990. p. 1-25.
- [12] Beard JL, Connor JR. Iron status and neural functioning. *Ann Rev Nutr* 2003;23:31-58.
- [13] Rao R, Tkac I, Townsend EL, Gruetter R, Georgieff MK. Perinatal iron deficiency alters the neurochemical profile of the developing rat hippocampus. *J Nutr* 2003;133:3215-21.
- [14] World Health Organization. *Iron deficiency anemia assessment prevention and control: a guide for program managers*; 2001. Geneva, Switzerland.
- [15] Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr* 2000;72(Suppl):257S-64S.
- [16] Thompson RA, Nelson CA. Developmental science and the media: early brain development. *Am Psychol* 2001;56:5-15.
- [17] Yip R. Iron deficiency: contemporary scientific issues and international programmatic approaches. *J Nutr* 1994;124:1479S-90S.
- [18] Golub MS, Hogrefe GE, Germann SL, Capitanio JP, Lozoff B. Behavioral consequences of developmental iron deficiency in infant rhesus monkeys. *Neurotoxicol Teratol* 2005;28:3-17.
- [19] Golub MS, Hogrefe GE, Germann SL. Iron deprivation during fetal development changes the behaviour of juvenile Rhesus Monkeys. *J Nutr* 2007;137:979-84.
- [20] Pinero D, Jones B, Beard J. Variations in dietary iron alter behavior in developing rats. *J Nutr* 2001;131:311-8.
- [21] Bourque SL, Iqbal U, Reynolds JN, Adams MA, Nakatsu K. Perinatal iron deficiency affects locomotor behavior and water maze performance in adult male and female rats. *J Nutr* 2001;138:931-7.
- [22] Cucó G, Fernández-Ballart J, Arijia V, Canals J. Effect of B1-, B6- and iron intake during pregnancy on neonatal behavior. *Int J Vitam Nutr Res* 2005;75:320-6.
- [23] Oyemade UJ, Cole OJ, Johnson AA, Knight EM, Westney OE, Laryea H, et al. Prenatal predictors of performance on the Brazelton neonatal behavioural assessment scale. *J Nutr* 1994;124(suppl):1000S-5S.
- [24] Moore VM, Davies MJ. Diet during pregnancy, neonatal outcomes and later health. *Reprod Fertil Dev* 2005;17:341-8.
- [25] Georgieff MK. Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement. *Am J Clin Nutr* 2007;85(suppl):614S-20S.
- [26] Kretchmer N, Beard JL, Carlson S. The role of nutrition on the development of normal cognition. *Am J Clin Nutr* 1996;63(suppl):997S-1001S.
- [27] Thompson RA, Nelson CA. Developmental science and the media: early brain development. *Am Psychol* 2001;56:5-17.
- [28] Dobbing J, Sands J. Quantitative growth and development of human brain. *Arch Dis Child* 1973;48:757-67.
- [29] Gomez F, Simo JM, Camps J, Cliville X, Bertran N, Ferre N, et al. Evaluation of a particle-enhanced turbidimetric immunoassay for the measurement of ferritin: application to patients participating in an autologous blood transfusion program. *Clin Biochem* 2003;33:191-6.
- [30] Fairbanks VF, Klee GG. Biochemical aspects of haematology. In: Burtis CA, Ashwood ER, editors. *Tietz textbook of clinical chemistry*. Philadelphia: WB Saunders; Philadelphia; 1999. p. 1698-705.
- [31] World Health Organization. *Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005*. *Public Health Nutr* 2008;12(4):444-54.
- [32] Cook JD, Flowers CH, Skikne BS. The quantitative assessment of body iron. *Blood* 2003;101:3359-64.
- [33] Brazelton TB, Nugent JK. *Escala de Evaluación del comportamiento Neonatal*. Barcelona: Paidós; 1997.
- [34] Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. *STAI Cuestionario de Ansiedad Estado Rasgo*. Madrid: TEA Ediciones; 1994 (Adaptación española: Nicolás Seisdedos Cubero).
- [35] Tirosh E, Harel J, Abadi J, Berger A, Cohen A. Relationship between neonatal behavior and subsequent temperament. *Acta Paediatr* 1992;81:829-31.
- [36] Ohgi S, Takahashi T, Nugent JK, Arisawa K, Akiyama T. Neonatal behavioral characteristics and later behavioral problems. *Clin Pediatr* 2003;42:679-86.
- [37] Canals J, Esparó G, Fernández-Ballart JD. Neonatal behaviour characteristics and psychological problems at 6 years. *Acta Paediatr* 2006;95:1412-7.
- [38] Auerbach JG, Landau R, Berger A, Arbel S, Faroy M, Karplus M. Neonatal behaviour of infants at familial risk of ADHD. *Infant Behav Dev* 2005;28:220-4.
- [39] Benton D. Micronutrient status, cognition and behavioural problems in childhood. *Eur J Nutr* 2008;47(suppl 3):38-50.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.

Carmen Hernández Martínez

ISBN:/DL:T.1225-2011



D
-
I
S
C
U
S
S
I
Ó

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.
Carmen Hernández Martínez
ISBN:/DL:T.1225-2011

6. DISCUSSIÓ

Aquest estudi s'ha dut a terme amb dones embarassades que van fer el control ginecològic del seu embaràs a l'Hospital Universitari Sant Joan de Reus i dones que, encara que haguessin fet el control ginecològic en un altre centre, havien donat a llum en aquest mateix hospital (les dones reclutades en el segon període). Totes elles, són dones embarassades de la població general que voluntàriament van decidir participar.

Ens trobem davant d'una mostra de famílies de baix risc social que majoritàriament presenten un bon nivell cultural i econòmic. A banda d'aquest entorn familiar favorable, ens trobem amb una mostra homogènia de nens de baix risc ja que tots aquells que van néixer de manera prematura, amb baix pes per l'edat gestacional o problemes mèdics que poguessin interferir en el seu desenvolupament van ser exclosos de l'estudi. El fet de tenir una mostra de mares i nadons de baix risc és un fet important ja que molts dels estudis que s'han fet per valorar els efectes que determinats factors poden tenir sobre l'embaràs i el desenvolupament del nen s'han fet en poblacions d'alt risc socioeconòmic, en poblacions de països en vies de desenvolupament o amb mostres de nens d'alt risc ja siguin prematurs o baix pes per l'edat gestacional; mentre que el nombre d'estudis fets amb població de baix risc és molt menor. A més, de manera general, com els nens nascuts preterme o amb molt baix pes per l'edat gestacional tenen una probabilitat major de patir alteracions en el desenvolupament, són sotmesos a un rigorós i necessari seguiment neuropediàtric durant els primers anys de vida per poder detectar aquestes alteracions precoçment. Però el grup de nens de baix risc també pot patir tot tipus de trastorns del desenvolupament i com que aquest grup de població no està controlat tan regularment i es presta menys atenció a les seves fites evolutives, aquestes alteracions no es detecten fins que són molt evidents o causen una elevada interferència i malestar en el seu ambient més proper. És per aquest motiu la importància d'investigar aquest tipus de població i estudiar l'efecte que determinats agents ambientals prenatals tenen sobre el desenvolupament d'aquests nadons per així poder determinar marcadors psicològics primerencs de risc.

En aquest treball hem estudiat l'efecte que té l'ansietat, el consum de nicotina i l'estat en ferro gestacional materns sobre l'embaràs, el part i el comportament del nadó.

En primer lloc, i en relació amb el primer dels objectius d'aquest treball que va ser estudiar els efectes de diferents nivells d'ansietat sobre el curs de l'embaràs, i la conducta del nadó, és important remarcar que les mares van presentar com a mitjana uns nivells d'ansietat moderats que es corresponen amb el percentil 20 de la mostra de tipificació de l'STAI (Spielberger i cols., 1994), el que significa que són dones amb un estat emocional saludable. Tot i així, hem trobat més incidència de parts distòcics en el grup de dones amb puntuacions més elevades a l'STAI i una relació entre puntuacions més elevades al factor d'ansietat estat i un menor pes al naixement al igual que troben altres autors i al igual que vam hipotetitzar (Anderson i cols., 2004; Bolten i cols., 2010; Catov i cols., 2010; Field i cols., 2003, Mulder i cols., 2002). D'altra banda, no hem trobat una relació entre un major nivell d'ansietat i una menor edat gestacional, de fet, Catov i col·laboradors (2010) tampoc ho van trobar, més aviat hem trobat el contrari, els nostres resultats indiquen que el factor d'ansietat estat, junt amb un menor número de fills, estan relacionats amb una major edat gestacional. És dir, les mares primíparees encara que presenten més ansietat, també tenen embarassos més llargs tal com s'ha mostrat anteriorment (Divon, 2001; Divon i cols., 2002; Zwerdling, 1967). En relació amb el comportament neonatal, hem trobat que els nadons fills de mares ansioses presenten pitjors puntuacions en el clúster social interactiu i de regulació de l'estat, cosa que indica que són més irritables i que tenen menys capacitat d'alerta que els fills de mares menys ansioses, resultats que van en la línia de la nostra primera hipòtesi. En general, altres estudis també han mostrat que l'ansietat materna està relacionada amb el comportament neonatal tot i que alguns estudis la relacionen amb els clústers de sistema motor i sistema nerviós autònom (Field i cols., 2003) o d'altres, al igual que nosaltres, els relacionen amb el clúster social interactiu (Brouwers i cols., 2001).

D'altra banda, mares amb baixos nivells d'ansietat, presenten elevades puntuacions en els factors de l'STAI que valoren el benestar emocional, la confiança en un mateix, la satisfacció personal i l'estabilitat emocional (Spielberger i cols., 1994). Fins fa pocs anys, només s'estudiava l'efecte dels estats emocionals negatius sobre la salut i també sobre l'embaràs deixant de banda els estats emocionals positius. Però en aquests últims anys s'estan començant a estudiar els efectes favorables dels estats emocionals positius sobre la salut (Steptoe i Wardle, 2005) mostrant relacions entre aquests i una disminució del risc

de morir prematurament o desenvolupar diverses malalties físiques (Huppert i Baylis, 2004; Pressman i Cohen, 2005). En relació amb complicacions obstètriques, només un estudi ha intentat relacionar l'optimisme amb l'edat gestacional i el pes al naixement sense trobar cap relació (Catov i cols., 2010) mentre que els nostres resultats mostren que trobar-se bé emocionalment està relacionat amb un augment de la probabilitat de tenir un part eutòcic. A més, en relació amb el comportament neonatal, els fills de mares emocionalment estables són menys irritables, més vigorosos i tenen una millor alerta, aspectes que fan que la interacció amb el nen sigui més fàcil i gratificant. Una explicació a aquests fets la poden donar els estudis que han trobat que les persones que presenten més benestar emocional tenen nivells més baixos de cortisol en sang (Steptoe i cols., 2007).

Quant a l'estudi de la interacció entre el sexe i l'ansietat materna en relació amb el comportament neonatal, els nostres resultats mostren que l'ansietat de la mare està relacionada amb pitjors puntuacions en el clúster d'organització de l'estat en nens, però no en nenes. Aquest resultat poden ser explicats entre d'altres factors per la interacció durant el període prenatal entre les catecolamines i el cortisol secretats a causa dels nivells d'ansietat i la testosterona, molt present durant el desenvolupament prenatal masculí causant així una potencial vulnerabilitat i fragilitat tal i com alguns autors estan començant a suggerir (Cho i cols., 2010). De fet, cada cop més estudis estan mostrant que els nens presenten més risc de patir malalties físiques i mentals, i en poblacions de risc elevat (prematur, baix pes, etc.) aquesta vulnerabilitat és encara més gran (Aleman i cols., 2003; American Psychiatric Association, 1994; Gissler i cols., 1999; Hintz i cols., 2006; James, 2000; Kessler i cols., 1993; Manson, 2009; Núñez i McCarthy, 2003; Stevenson i cols., 2000; Tioseco i cols., 2006). Els nostres resultats poden recolzar aquesta hipòtesi ja que mostren que un factor de risc prenatal com és l'ansietat materna afecta més al comportament del nen que al de les nenes. Estudis fets en animals que avaluaven aquests i d'altres factors de risc també han trobat que el desenvolupament cerebral i conductual de les camades de mares estressades o deprivades d'aliments prenatalment va ser diferents en funció del sexe de la cria (Bourque i cols., 2008; Braun, 2009; Golub, 2010).

En segon lloc i en relació amb el segon objectiu d'aquesta tesi que va ser estudiar l'efecte de l'exposició prenatal a la nicotina sobre la conducta del nadó, els nostres resultats mostren que en el nivell socioeconòmic més baix, hi

ha més incidència tant de tabaquisme actiu com passiu. A més, vam trobar diferències significatives en el pes dels nadons sent menor en aquells que van ser fills de mares fumadores passives. Després d'ajustar per aquestes dues variables (nivell socioeconòmic i pes al naixement), els fills de les mares fumadores van presentar puntuacions més baixes en els clústers d'habitació, en els ítems de màxima excitació, rapidesa de reacció i labilitat d'estats del clúster d'organització de l'estat; i en els ítems de capacitat de consolar-se, i habilitat mà-boca del clúster de regulació de l'estat. Aquests resultats són congruents amb els obtinguts en altres estudis recolzant la idea que l'exposició prenatal a la nicotina afecta el neurodesenvolupament veient-se afectat consegüentment el comportament neonatal. A més, els aspectes del comportament que es veuen més comunament alterats són el sistema motor, l'orientació i la irritabilitat, aspectes que també trobem alterats en aquest treball (Dempsey i cols., 2000; Law i cols., 2003; Mansi i cols., 2007; Nugent i cols., 1996; Oyemade i cols., 1994; Saxton, 1978; Stroud i cols. 2009a; Stroud i cols., 2009b). D'altra banda, vam hipotetitzar que el consum de nicotina tant de manera activa com de manera passiva estaria relacionat amb un pitjor comportament neonatal i que la major afectació es donaria en fills de mares fumadores que en fills de mares fumadores passives. Els nostres resultats confirmen parcialment la nostra hipòtesi ja que hem trobat efectes significatius de l'exposició prenatal a la nicotina sobre el comportament neonatal però els efectes són majors en fills de fumadores passives. De fet, el pes al naixement ja és inferior en els fills d'aquestes mares, cosa que ja van mostrar Rubin i col·laboradors en una mostra danesa l'any 1986 (Rubin i cols., 1986), però aquesta relació entre el tabaquisme prenatal passiu i comportament és la primera vegada que es mostra i pot ser explicada per diferents motius. El primer dels quals és el baix nivell de tabaquisme actiu que presenten les mares de la nostra mostra ja que de les 62 dones (22%) que van informar consumir tabac durant la gestació, més de la meitat (35) van informar d'un consum que oscil·lava entre 1 i 5 cigarretes dia, 19 van consumir entre 6 i 10 i únicament 8 dones van informar consumir entre 10 i 15. Per tant, el nivell de tabaquisme informat per les mares va ser baix, a més, el tabaquisme actiu és un comportament que podem controlar, cosa que no passa amb el tabaquisme passiu. Les dones que van informar de ser fumadores passives van ser dones que o treballaven en ambients on estava permès fumar (recordem que a Espanya es permetia fumar en la majoria de llocs públics i culturals fins l'entrada en vigor al 2007

de la *Llei Antitabac*) o que conviuen amb alguna persona que fumava en la seva presència, per tant durant un determinat número d'hores diàries estaven exposades i respiraven el fum del tabac. S'ha trobat que al traspasar la placenta, la nicotina s'acumula més temps i en més quantitat en el compartiment fetal que en el matern (Lambers & Clark, 1996; Luck i cols., 1985) i d'aquesta manera el fetus està exposat a més quantitat de nicotina i durant més temps. Per tant, és possible doncs, que l'exposició a la nicotina sigui més gran en fetus de mares fumadores passives que en mares de fumadores actives de poques cigarretes diàries i per tant es doni una afectació major en el seu comportament neonatal. Aquesta situació actualment ha canviat a Espanya ja que des de l'entrada en vigor de la *Llei Antitabac*, està prohibit fumar en el lloc de treball i en la majoria dels llocs públics salvaguardant així la salut de les persones no fumadores.

El tercer objectiu d'aquest treball va ser avaluar l'efecte de l'alteració de l'estat en ferro a nivell de dipòsits i a nivell circulant en diferents moments de l'embaràs sobre el comportament neonatal. La incidència de dèficit de ferro gestacional que va presentar la nostra mostra és similar a la reportada per la OMS per països desenvolupats (WHO, 2001). En relació amb els efectes d'aquest dèficit sobre el desenvolupament, els nostres resultats van mostrar que en el primer i segon trimestre de l'embaràs el dèficit de ferro va afectar la resposta autonòmica del nadó i aquesta afectació ja es va donar quan els dipòsits estaven buits. D'aquesta manera, els nadons fills de mares deficientes des dels primers mesos de l'embaràs van presentar una resposta neurològicament immadura davant l'estrès de l'examen mostrant més tremolors, sobresalts i alteracions en la coloració de la pell. Al tercer trimestre, el nivell mig de dèficit de ferro (definit pels seus nivells circulants) va afectar la resposta motriu i la vigrositat del nounat ja que va mostrar més baixes puntuacions en el clúster de sistema motor i en l'ítem suplementari de vigrositat. A més, també en el tercer trimestre, els fills de mares amb els nivells de ferritina alterats i amb dèficit de ferro van mostrar més reactivitat i irritabilitat ja que van puntuar més baix al clúster d'organització de l'estat. Estudis en animals ja havien mostrat que la deprivació materna de consum de ferro donava lloc a alteracions conductuals i temperamentals a les camades (Golub, 2010; Golub i cols., 2005, 2007). En aquest sentit, estudis de seguiment fets en humans també han mostrat que fills de mares amb dèficit de ferro gestacional mostraven un

desenvolupament motor més pobre (Pérez i cols., 2005; Shafir i cols., 2008) i alteracions en conductes de regulació (McCann i Anes, 2007). D'altra banda, els efectes que causa el dèficit de ferro són diferents en funció del moment de l'embaràs en què es dona el dèficit, i aquests resultats recolzen la hipòtesi de Georgief (2007) que postula que l'efecte de qualsevol deficiència o excés de nutrients sobre el desenvolupament del cervell dependrà del moment en què es doni aquest dèficit i de la seva dosi suggerint que hi ha moments crítics d'especial vulnerabilitat en el desenvolupament cerebral. D'aquesta manera, els nostres resultats indiquen que el principi de l'embaràs és un període molt vulnerable on es veurà afectat tot el sistema nerviós en general i aquesta afectació es veu reflectida en la resposta autonòmica del nadó. Un altre període d'elevada vulnerabilitat és l'última etapa de l'embaràs (entre 24 i 42 setmanes), on s'estan duent a terme els processos de migració, sinaptogènesi i mielinització, a més del ràpid augment del volum del cervell (Dobbing, 1990; Gerogieff i Rao, 2001; Rao i Georgieff, 2000; Thompson i Nelson, 2001) i on trobem, com suggereixen altres autors (Golub, 2010), els pics més elevats de dèficit de ferro. Els nostres resultats mostren que si el dèficit de ferro es dona en aquest període, el nadó presenta un pitjor desenvolupament del sistema motor, una menor vigorositat i una menor regulació de l'estat, cosa que indica que hi poden haver petites alteracions funcionals en els processos esmentats. Atenent a aquestes dades, els signes conductuals mostrats per aquests nadons poden ser indicadors de risc de patir alteracions en el desenvolupament conductual encara que no podem fer aquesta conclusió amb les dades actuals. Finalment, tenint en compte que estem estudiant a una mostra de mares deficientes no anèmiques, que no presenta cap signe de desnutrició, que és de baix risc social i econòmic i que pertany a un país desenvolupat on es fa un estricte seguiment ginecològic de l'embaràs, aquests resultats guanyen rellevància i recolzen la hipòtesis de la importància de la suplementació de ferro durant l'embaràs en aquells casos on hi hagi risc de tenir-ne dèficit.

En general, podem concloure que el comportament neonatal avaluat mitjançant l'escala de Brazelton ha mostrat un cop més ser sensible per l'avaluació dels efectes que determinats factors prenatals causen al nadó (Cucó i cols., 2005; De Cáceres i cols., 1995; Field i cols., 2003; Jacobson i cols., 1984; Mansi i cols., 2007; Mulder i cols., 2002; Oyemade i cols., 1994a; 1994b; Richardson i cols., 1989; Rieger i cols., 2004; Suzuki i cols., 2010). En altres estudis, la NBAS també ha mostrat ser una bona eina per detectar nadons a risc de patir problemes en el desenvolupament tant

a curt com a llarg termini. En aquest sentit, els clústers d'orientació, habituació, motor i sistema nerviós autònom han mostrat tenir una bona capacitat predictiva tant de problemes temperamentals als 4 mesos com de problemes psicològics als 6 anys (Canals i cols, 2006; Tirosh i cols., 1992). Més recentment, Canals i cols, (2011a) també han mostrat que els clústers d'orientació, motor, de regulació de l'estat i del sistema nerviós autònom van ser els millors predictors de l'afectivitat negativa, positiva i l'atenció del nen durant el primer any de vida, i la regulació de l'estat, també ho va ser de l'activitat general del nen mesurada als 6 anys. D'altra banda, la regulació de l'estat del nadó també ha mostrat tenir una bona capacitat predictiva del desenvolupament cognitiu del nen durant el primer any de vida i més a llarg termini, aquesta capacitat junt amb l'orientació han estat bons predictors de la capacitat intel·lectual del nen (Canals i cols., 2011b). Per tant, existeixen determinats factors ambientals prenatals que afecten el desenvolupament del fetus donant com a resultat alteracions conductuals que ja es poden detectar durant el període neonatal. Al mateix temps altres estudis han mostrat que aquestes alteracions conductuals són bones predictorcs d'alteracions en el desenvolupament infantil. Aquest fet es pot explicar per vàries vies. En primer lloc, les característiques conductuals mostrades per aquests nadons poden ser l'indicador de les alteracions funcionals que s'han donat en el neurodesenvolupament i que tindran efectes a llarg termini tant en el desenvolupament cognitiu, conductual com psicològic tal com mostren altres estudis (Blood-Siegfried i Rende, 2010; Bruin i cols., 2010; Buitelaar i cols., 2003; Field i cols., 2003; Field, 2010; Gutteling i cols., 2005; Huizink i cols., 2003; McCann i Ames, 2007; O'Connor i cols., 2003; Pérez i cols., 2005; Sandman i Davis, 2010; Shafir i cols., 2008; Tamura i cols., 2002). D'altra banda, aquests nadons han mostrat tenir més dificultats per mantenir un bon estat d'alerta i interactiu, ser més fràgils i febles i ser més irritables. Això fa que l'examinador percebi al nen i la seva avaluació com a aversiu, ja que la resposta emocional de l'examinador (ítem suplementari de la NBAS) es veu afectada en la major part dels resultats. Aquest fet també es pot generalitzar als pares que perceben que els seus fills són més difícils creant així un cercle viciós perillós que pot donar lloc a alteracions en el vincle que poden conduir a interaccions negatives que també afecten el desenvolupament del nen (Broussard i Hartner, 1970; Hernández-Martínez i cols., 2010; Lemelin i cols., 2006; Miller, 1995; Romero i cols., 1993). Finalment es pot donar una interacció entre aquestes dues situacions i d'altres empitjorant així el procés de desenvolupament del

nen. Tot i així, amb els nostres resultats actuals, no podem arribar a aquesta última conclusió. De fet, actualment i durant els propers dos anys, estem fent seguiment d'aquesta mostra on s'està valorant aspectes conductuals, temperamentals i cognitius d'aquests nens així com aspectes paterns i familiars. D'aquesta manera podrem determinar si els efectes que hem mostrat en aquest treball, són indicadors d'alteracions a llarg termini determinant així si les alteracions causades per aquests factors són o no reversibles.

Limitacions

L'estudi que es presenta en aquesta tesi té algunes limitacions. Primerament, la selecció de la mostra no garanteix la seva representativitat ja que únicament es van seleccionar les dones que van anar a fer el control ginecològic del seu embaràs a l'Hospital Sant Joan de Reus. D'altra banda, el número de dones que podien accedir a l'estudi era petit ja que una de les seves condicions era que la primera mostra sanguínia estigués recollida entre les 13 i 15 setmanes de gestació i moltes de les dones, quan acudien per primera vegada al ginecòleg, ja havien passat aquestes setmanes.

Una altra limitació és que l'ansietat materna va ser avaluada en el postpart immediat, tot i que es va demanar a les mares que contestessin el qüestionari tenint en compte com s'havien trobat durant l'embaràs. Encara i així, un estudi anterior fet en una mostra de dones embarassades de la mateixa població va mostrar nivells d'ansietat molt similars als presentats per aquesta mostra. A més, aquest estudi va avaluar l'ansietat estat i tret abans, durant i després de l'embaràs i van trobar que no van variar (Canals i cols., 2002).

D'altra banda, per poder tenir una mostra més gran al seguiment (tenint en compte que moltes famílies abandonarien l'estudi) vam haver de reclutar més subjectes en el moment del naixement, fet que comporta que d'aquestes mares no tinguem paràmetres bioquímics i la informació sobre l'estil de vida durant l'embaràs estigués recollida de manera retrospectiva.

Finalment, existeix variabilitat en el comportament del nadó durant el primer mes de vida i es recomana dur-ne a terme més d'una avaluació durant aquest període, cosa que no hem fet en aquest treball.



Línies de futur

Tal com he comentat en diferents punts d'aquesta tesi, aquest treball suposa el punt i final dels projectes *NutFe* i *NutCIR* en els quals es volia valorar l'efecte que tenen alguns marcadors nutricionals i genètics sobre diferents aspectes de l'embaràs i del desenvolupament del nadó, i el punt de partença del projecte *DeFensas* en el qual es pretén fer un seguiment del nadó des del naixement, amb l'avaluació del comportament neonatal, fins als 3 anys d'edat, valorant el seu desenvolupament físic, immunitari, cognitiu i psicopatològic als 6, 12 i 30 mesos. Amb les dades del seguiment es pretén valorar si els efectes observats en el període neonatal continuen a llarg termini. D'aquesta manera podrem comprovar si l'ansietat materna, l'exposició prenatal a la nicotina i el dèficit de ferro gestacional són factors de risc de patir problemes en el desenvolupament cognitiu, de temperament i problemes psicològics.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.
Carmen Hernández Martínez
ISBN:/DL:T.1225-2011

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNES QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.
Carmen Hernández Martínez
ISBN:/DL:T.1225-2011



CONCLUSIONS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.
Carmen Hernández Martínez
ISBN:/DL:T.1225-2011

7. CONCLUSIONS

1: Tot i que els nivells d'ansietat de les mares gestants són moderats, els nivells més elevats es relacionen amb un menor pes al naixement i amb un increment de la incidència de parts distòcics.

2: Els nivells més elevats d'ansietat materna estan relacionats amb una pitjor capacitat d'orientació i de regulació de l'estat del nadó mentre que l'estabilitat emocional millora aquests i d'altres aspectes del comportament neonatal tals com la irritabilitat general.

3: Existeix una interacció entre el sexe del nadó i l'ansietat materna. Els nivells més elevats d'ansietat estan relacionats amb l'organització de l'estat i amb la resposta autonòmica dels nadons barons.

4: L'hàbit de consum de tabac de les mares al llarg de la gestació ha estat moderat-baix. Aquests nivells de consum afecten el neurodesenvolupament del nadó, que mostra una capacitat d'habitució i d'autoregulació inferior.

5: El consum passiu de nicotina té un efecte major sobre el neurodesenvolupament que el consum actiu, sent les capacitats neonatals d'habitució, orientació i desenvolupament motor les més afectades.

6: El dèficit de ferro, tant a nivell de dipòsits com a nivell circulant, afecta el comportament neonatal de manera diferent en funció del moment de l'embaràs en què es dóna. El dèficit en el primer i segon trimestre es va relacionar amb una pitjor resposta autonòmica del nadó i en el tercer trimestre amb un pitjor desenvolupament motor i de l'organització de l'estat, i amb una menor vigorositat del nadó.

CONCLUSIONS

7: Podem dir que la NBAS és una bona eina per detectar canvis conductuals en relació amb factors prenatals.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.
Carmen Hernández Martínez
ISBN:/DL:T.1225-2011

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.
Carmen Hernández Martínez
ISBN:/DL:T.1225-2011

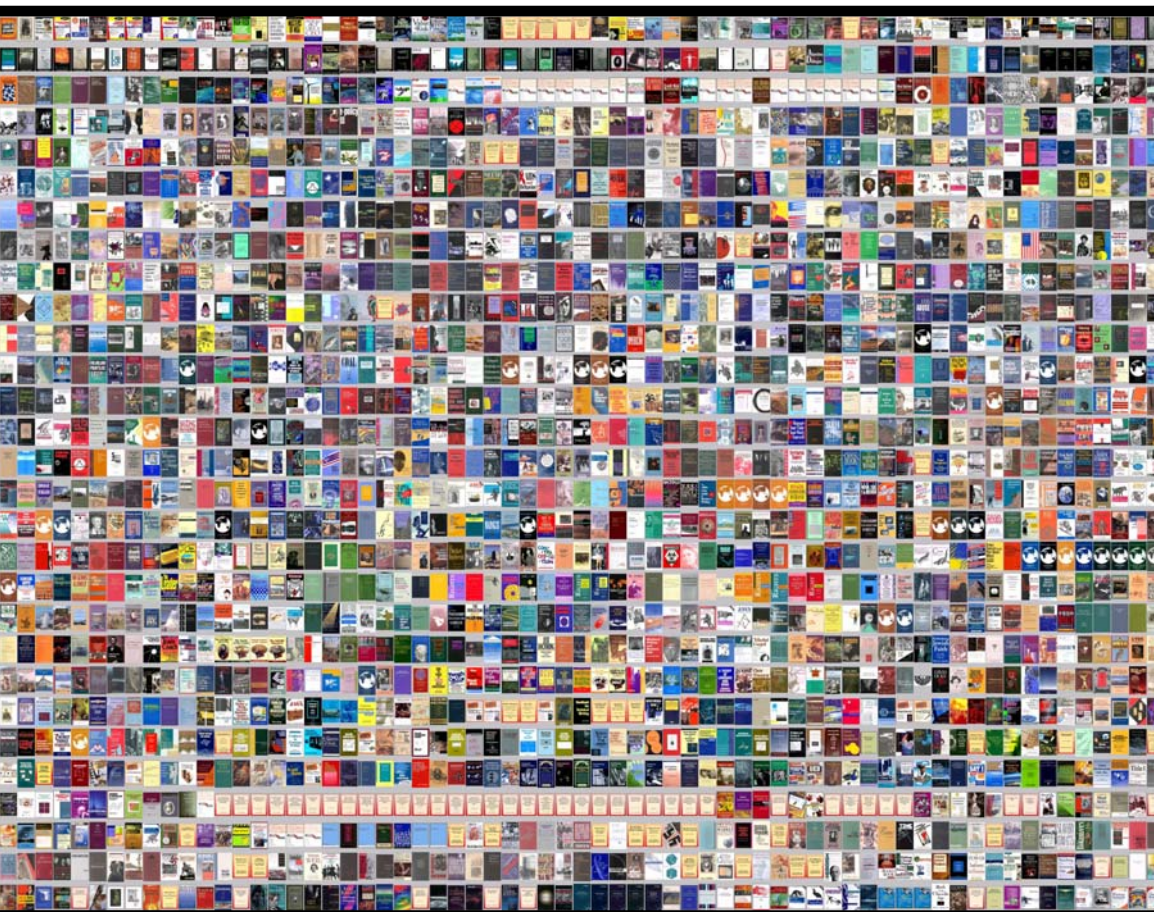
UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.

Carmen Hernández Martínez

ISBN:/DL:T.1225-2011



R E F E R È N C I E S



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL COMPORTAMENT DEL NADÓ: EL PAPER DE L'ANSIETAT,
L'EXPOSICIÓ A LA NICOTINA I L'ESTAT EN FERRO.
Carmen Hernández Martínez
ISBN:/DL:T.1225-2011

8. REFERÈNCIES

- Abel, E.L., & Sokol, R.J. (1986) Fetal Alcohol Syndrome is now leading cause of mental-retardation. *The Lancet*, 2, 1222.
- Abel, E.L., & Sokol, R.J. (1988) Marijuana and cocaine use during pregnancy. Philadelphia: Lea & Febiger.
- Alati, R., Macleod, J., Hickman, M., Sayal, K., May, M., Smith, G.D., & Lawlor, D.A. (2008) Intrauterine exposure to alcohol and tobacco use and childhood IQ: Findings from a parental-offspring comparison within the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Pediatric Research*, 64, 659-666.
- Alder, J., Fink, N., Bitzer, J., Hösl, I., & Holzgreve, W. (2007) Depression and anxiety during pregnancy: A risk factor for obstetric, fetal and neonatal outcome? A critical review of the literature. *Journal of Maternal Fetal and Neonatal Medicine*, 20, 189-209.
- Aleman, A., Kahn, R.S., & Selten, J.P. (2003) Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, 60, 565-571.
- Allen, L.H. (1993) Iron deficiency anemia increases risk of preterm delivery. *Nutrition Reviews*, 51, 49-52.
- Allen, L.H. (2000) Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome. *American Journal of Clinical Nutrition*, 71(suppl), 1280S-1284S.
- Allen, M.C., & Caputo, A.J. (1990) Tone and reflex development before term. *Pediatrics*, 85, b393-b399.
- Als, H., Lester, B.M., Tronick, E.C., & Brazelton, T.B. (1982) Towards a research instrument for the assessment of preterm infants' behaviour (A.P.I.B.). In: H.E. Fitzgerald, B.M. Lester, M.W. Yogman, eds. *Theory and research in behavioural paediatrics*. Vol.1. New York: Plenum. pp. 85-132.
- American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.

- Amiel-Tison, C. (1990). Neurological assessment of the neonate revisited: A personal view. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 32(12), 1109-1113.
- Amiel-Tison, C., & Gosselin, J. (2006) Desarrollo neurológico de 0 a 6 años: Etapas y evaluación. Madrid: Narcea Ediciones.
- Amiel-Tison, C., & Greiner, A. (1988) Vigilancia neurológica durante el primer año de vida. Barcelona: Masson.
- Amiel-Tison, C., & Grenier, A. (1981) Valoración neurológica del recién nacido y del lactante. Barcelona: Toray-Masson.
- Amiel-Tison, C., Barrier, G., Shnider, S., Levinson, G., Hugues, S.C., & Stefani, S.J. (1982) A new neurologic and adaptative capacity scoring system for evaluating obstetric medications in full-term newborns. *Anesthesiology*, 56, 340-350.
- Anderson, L., Sundstrom-Poromaa, I., Wulff, M., Astrom, M., & Bixo, M. (2004) Implications of antenatal depression and anxiety for obstetric outcome. *Obstetrics & Gynecology*, 104, 467-476.
- Ashford, K.B., Hahn, E., Hall, L., Rayens, M.K., Noland, M., & Ferguson, J.E. (2010) The effects of prenatal secondhand smoke exposure on preterm birth and neonatal outcomes. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*, 39, 525-535.
- Auerbach, J., Faroy, M., Kahana, M., & Levine, J. (2001) The association of the dopamine D4 receptor gene (DRD4) and the serotonin transporter promoter gene (5-HTTLRP) with temperament in 12-month-old infants. *Journal of Child Psychology & Psychiatry*, 42, 777-783.
- Auerbach, J.G., Landau, R., Berger, A., Arbelle, S., Faroy, M., & Karplus, M. (2005) Neonatal behaviour of infants at familial risk for ADHD. *Infant Behavior & Development*, 28, 220-224.
- Azauma, S.D., Malee, K.M., Kavanagh, J.A., & Deddish, R.B. (1991) Confirmatory factor analysis with preterm NBAS data: A comparison of four data reduction models. *Infant Behavior & Development*, 14, 209-225.
- Bailey, L.B. (2007). Folic acid. *Handbook Ofvitamins*, , 387.

- Bakker, E.C., Hornstra, G., Blanco, C.E., & Vles, J.S.H. (2009) Relationship between long-chain polyunsaturated fatty acids at birth and motor function at 7 years of age. *European Journal of Clinical Nutrition*, 63, 499-504.
- Bandstra, E.S., Morrow, C.E., Mansoor, E., & Accornero, V.H. (2010) Prenatal drug exposure: Infant and toddler outcomes. *Journal of Addictive Diseases*, 29, 245-258.
- Barker, D. (1995) The fetal origins of adult disease. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing papers of a Biological character. Royal Society (Great Britain)*, 262, 37-43.
- Baumslag, N., Edelstein, T., & Metz, J. (1970) Reduction of incidence of prematurity by folic acid supplementation in pregnancy. *British Medical Journal*, 1, 16-17.
- Beard, J.L., & Connor, J.R. (2003) Iron status and neural functioning. *Annual Review of Nutrition*, 23, 31-58.
- Behnke, M., Eyler, F.D., Garvan, C.W., Wobie, K., & Hou, W. (2002) Cocaine exposure and developmental outcome from birth to 6 months. *Neurotoxicology & Teratology*, 24, 283-295.
- Berenbaum, S.A., Becker, J.B., Berkley, K., Geary, N., Hampson, E., Herman, J.P., & Young, E.A. (2008) Sex differences in children's play. In J.B. Becker, K. Berkley, N. Geary, E. Hampson, J.P. Herman & E.A. Young, eds., *Sex Differences in the Brain: From Genes to Behavior*, Oxford: Oxford University Press.
- Bergman, K., Glover, V., Sarkar, P., Abbott, D.H., & O'Connor, G. (2010) In utero cortisol and testosterone exposure and fear reactivity in infancy. *Hormones & Behavior*, 57, 306-312.
- Berle, J.O., Mykletun, A., Daltveit, A.K., Rasmussen, S., Holsten, F., & Dahl, A.A. (2005) Neonatal outcomes in offspring of women with anxiety and depression during pregnancy. A linkage study from The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT) and Medical Birth Registry of Norway. *Archives of Women Mental Health*, 8, 181-189.

- Bernstein, I.M., Mongeon, J.A., Badger, G.J., Solomon, L., Heil, S.H., & Higgins, S.T. (2005) Maternal smoking and its association with birth weight. *Obstetrics & Gynecology*, 106,986-991.
- Bhatnagar, S., & Taneja, S. (2001) Zinc and cognitive development. *British Journal of Nutrition*, 85 (Suppl 2)
- Bhuvanewar, C.G., Chang, G., Epstein, L.A., & Stern, T.A. (2008) Cocaine and opioid use during pregnancy: prevalence and management. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*, 10, 59-65.
- Black, M.M. (2008) Effects of vitamin B12 and folate deficiency on brain development in children. *Food and Nutrition Bulletin*, 29 (2 SUPPL.), S126-S131.
- Blood-Siegfried, J., & Rende, E.K. (2010) The long term effects of prenatal nicotine exposure on neurologic development. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 55,143-152.
- Blot, I., Papiernik, E., & Kaltwasser, J.P. (1981) Influence of routine administration of folic acid and iron during pregnancy. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 12, 294-304.
- Boatella-Costa, E., Costas-Moragas, C., Botet-Mussons, F., Fornieles-Deu, A., & De Cáceres-Zurita, M.L. (2007) Behavioral gender differences in the neonatal period according to the Brazelton scale. *Early Human Development*, 83, 91-97.
- Bolten, M.I. , Wurmser, H., Buske-Kirschbaum, A., Papoušek, M., Pirke, K.M., & Hellhammer, D. (2010) Cortisol levels in pregnancy as a psychobiological predictor for birth weight. *Archives of Women's Mental Health*. In Press.
- Bourque, S.L., Iqbal, U., Reynolds, J.N., Adams, M.A., & Nakatsu, N. (2008) Perinatal iron deficiency affects locomotor behaviour and water maze performance in adult male and female rats. *Journal of Nutrition*, 138, 931-937.
- Braun, A.K. (2009) Interaction of genes and environmental stressors in brain development. Sant Feliu de Guíxols: Abstracts of the *Research*

*Conferences on Gene expression to neurobiology and behavior:
Human brain development and developmental disorders.* Number 10.

- Brazelton, T.B. (1973) Neonatal Behavioral Assessment Scale. Philadelphia: Lippincot.
- Brazelton, T.B. (2001) Momentos clave en la vida de tu hijo. Barcelona: Plaza & Janés.
- Brazelton, T.B., & Nugent J.K. (1997) Escala para la evaluación del comportamiento neonatal. Barcelona: Paidós. Edició original: 1995. Neonatal Behavioral Assessment Scale. 3rd edn. Clinics in developmental medicine No. 137. Londres: Mac Keith Press.
- Briggs, G., Freeman, R., & Yaffe, J. (2008) Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Brizendine, L. (2009) El cerebro masculino. Madrid: RBA Ediciones.
- Broussard, E.R., & Hartner, M.S. (1970) Maternal perception of the neonate as related to development. *Child Psychiatry and Human Development*, 1, 16-25.
- Brouwers, E.P.M., van Baar, A.L., & Pop, V.J.M. (2001) Maternal anxiety during pregnancy and subsequent infant development. *Infant Behavior & Development*, 24, 95-106.
- Brown, J.V., Bakeman, R., Coles, C.D., Platzman, K.A., & Lynch, M.E. (2004) Prenatal cocaine exposure: A comparison of 2-year-old children in parental and nonparental care. *Child Development*, 75, 1282-1295.
- Brown, J.V., Bakeman, R., Coles, C.D., Sexson, W.R., & Demi, A.S. (1998). Maternal drug use during pregnancy: Are preterm and full-term infants affected differently? *Developmental Psychology*, 34, 540-554.
- Bruin, J.E., Gerstein, H.C., & Holloway, A.C. (2010) Long-Term consequences of fetal and neonatal nicotine exposure: a critical review. *Toxicological Sciences*, 116, 364-374.
- Buitelaar J.K., Huizink, A.C., Mulder, E.J., Robles de Medina, P.G., & Visser, G.H.A. (2003) Prenatal stress and cognitive development and temperament in infants. *Neurobioly of Aging*, 24,s53-60.

- Bukowski, R., Malone, F.D., Porter, F.T., Nyberg, D.A., Comstock, C.H., Hankins, G.D.V., Eddleman, K., Gross, S.J., Dugoff, L., Craigo, S.D., Timor-Tritsch, I.E., Carr, S.R., Wolfe, H.M., & D'Alton, M.E.. (2009). Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: A cohort study. *PLoS Medicine*, 6, e1000061.
- Burdge, G.C., Dunn, R.L., Wootton, S.A., & Jackson, A.A. (2002) Effect of reduced dietary protein intake on hepatic and plasma essential fatty acid concentrations in the adult female rat: Effect of pregnancy and consequences for accumulation of arachidonic and docosahexaenoic acids in fetal liver and brain. *British Journal of Nutrition*, 88, 379-387.
- Bush, P.G., Mayhew, T.M., & Abramovich, D.R. (2000) Maternal cigarette smoking and oxygen diffusion across the placenta. *Placenta*, 21, 824-833.
- Canals, J., Esparó G., & Fernández-Ballart, J. (2002) How anxiety levels during pregnancy are linked to personality dimensions and sociodemographic factors. *Personality & Individual Differences*, 33, 253 – 259.
- Canals, J., Esparó, G., & Fernández-Ballart, J.D. (2006) Neonatal behaviour characteristics and psychological problems at 6 years. *Acta Paediatrica*, 95,1412-1417.
- Canals, J., Fernández-Ballart, J., & Esparó, G. (2003) Evolution of neonatal behavior assessment scale scores in the first month of live. *Infant Behavior & Development*, 26,227-237.
- Canals, J., Hernández-Martínez, C., & Fernández-Ballart, J. (2011a) Relationships between early behavioral characteristics and temperament at 6 years. *Infant Behavior & Development*, 34, 152-160.
- Canals, J., Hernández-Martínez, C., Esparó, G., & Fernández-Ballart, J.D. (2011b) Neonatal behavioral assessment scale as a predictor of cognitive development and IQ in full-term infants: a 6-year longitudinal study. *Acta Paediatrica*, Accepted.
- Carlson, B. (2001) Embriología humana y biología del desarrollo. Madrid: Harcourt.

- Carlson, N.R. (1994) *Fisiología de la conducta*. Barcelona: Ariel.
- Castells, M., & Domènech, E. (1987) Estudio de la conducta del recién nacido de peso elevado para la EG: análisis con la Escala de Brazelton. *Acta Pediátrica Española*, 45, 315-322.
- Catov, J.M., Abatemarco, D.J., Markovic, N., & Roberts, J.M. (2010). Anxiety and optimism associated with gestational age at birth and fetal growth. *Maternal and Child Health Journal*, 14, 758-764.
- Chasnoff, I.J., Griffith, D.R., MacGregor, S., Dirkes, K., & Burns, K.A. (1989). Temporal patterns of cocaine use in pregnancy. perinatal outcome. *Journal of the American Medical Association*, 261, 1741-1744.
- Chasnoff, I.J., Landress, H.J., & Barrett, M.E. (1990) The prevalence of illicit drug or alcohol use during pregnancy and discrepancies in mandatory reporting in Phila County, Florida. *The New England Journal of Medicine*, 322, 1202.
- Cho, J., Holditch-Davis, D., & Miles, M.S. (2010) Effects of gender on the health and development of medically at-risk infants. *Journal of Obstetric, Gynecologic and Neonatal Nursing*, 39, 536-549.
- Coaller, M.L., & Hines, M. (1995) Human behavioral sex differences: a role for gonadal hormones during early development? *Psychological Bulletin*, 118, 55-107.
- Cohen-Bendahan, C.C., van de Beck, C., & Berembaun, S.A. (2005) Prenatal sex hormone effects on child and adult sex typed behavior: methods and findings. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29, 85-96.
- Coles, C.D., Platzman, K.A., Smith, I., James, M.E., & Falek, A. (1992). Effects of cocaine and alcohol use in pregnancy on neonatal growth and neurobehavioral status. *Neurotoxicology & Teratology*, 14, 23-33.
- Committee to Study Fetal Alcohol Syndrome (1996) *Fetal Alcohol Syndrome: diagnosis, epidemiology, prevention, and treatment* National Washington, DC: Academy Press.
- Conde, A., Figueiredo, B., Tendais, I., Teixeira, C., Costa, R., Pacheco, A., Rodrigues, M. C., & Noguera, R. (2010) Mother's anxiety and depresión and associated risk factors Turing early pregnancy: effects

on fetal growth and activity at 20-22 weeks of gestation. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*, 31,70-82.

Connolly, K.J., Pharoah, P.O.D., & Hetzel, B.S. (1979) Fetal iodine deficiency and motor performance during childhood. *Lancet*, 2, 1149-1151.

Corominas-Beret, F. (1982) Exploración clínica y semiología en neuropediatría. Barcelona: Espaxs.

Costas, C. (2003) Avaluació psicològica del desenvolupament infantil. Des del naixement fins als sis anys. Bellaterra: Servei de publicacions de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Costas, C., & Domènech, E. (1987) Análisis de la escala para la evaluación del comportamiento neonatal de T.B. Brazelton: valoración de la conducta del recién nacido de bajo peso. *Evaluación psicológica/Psychological Assessment*, 3, 383-407.

Costas, c., Botet, F., & Ortolà, M.E. (1989) Comportamiento del neonato de bajo peso nacido a término, según la Escala de Brazelton. *Anales Españoles de Pediatría*, 30, 37-40.

Costas, C., Castells, M., & Domènech, E. (1988) Comparación entre la conducta de recién nacidos de peso elevado y bajo. *Acta Pediátrica Española*, 46, 501-506.

Costas, C., Leonart, I., Botet, F., & de Cáceres, M.L. (2000) Behavior of the newborn premature infant according to the Brazelton Scale. Montreal: Abstracts of the 7th Congress. *World Association for Infant Mental Health*, núm. 345.

Creasy, R.K., Resnik, R., & Iams, J.D. (2009) Creasy and Resnik's maternal-fetal medicine: principles and practice. Philadelphia: Saunders/Elsevier.

Cucó, G., Fernández-Ballart, J., Arija, V., & Canals, J. (2005) Effect of B1-, B6- and Iron intake during pregnancy on neonatal behavior. *International Journal of Vitamine and Nutritional Research*, 75, 320-326.

Dailey, P.A., Baysinger, c.L., Levinson, G., & Shnider, S.M. (1982) Neurobehavioral testing of the newborn infant. Effects of obstetric anesthesia. *Clinics in Perinatology*, 9, 191-214.

- Day, N.L., Richardson, G.A., Goldschmidt, L., Robles, N., Taylor, P.M., Stoffer, D.S. (1994) Effect of prenatal marijuana exposure on the cognitive development of offspring at age three. *Neurotoxicology & Teratology*, 16, 169-175.
- Dayan, J., Creveuil, C., Herlicoviez, M., Herbel, C., Baranger, E., Savoye, C., & Thouin, A. (2002) Role of anxiety and depression in the onset of spontaneous preterm labor. *American Journal of Epidemiology*, 55, 293-301.
- De Cáceres, M.L., Botet, F., Costas, C., & Rosales, S. (1992) Niveles fisiológicos de bilirrubina y conducta en el período neonatal en recién nacidos normales. *Anales Españoles de Pediatría*, 37, 466-468.
- De Cáceres, M.L., Botet, F., Costas, C., & Rosales, S. (1995) Umbilical cord lead levels and neonatal behavior. *Behavioral Neurology*, 8, 39-41.
- Dekeyser-Boccaro, J., & Milliez, J. (2005) Smoking and ectopic pregnancy: is there a relationship? *Journal de Gynécologie, Obstétrique et Biologie de la reproduction*, 34, S119-S123.
- Delange, F. (2000) The role of iodine in brain development. *Proceedings of the Nutrition Society*, 59, 75-79.
- Dempsey, D.A., Hajnal, B.L., Partridge, J.C., Jacobson, S.N., Good, W., Jones, R.T., & Ferreiro, D.M. (2000) Tone abnormalities are associated with maternal cigarette smoking during pregnancy in utero cocaine-exposed infants. *Pediatrics*, 106, 79-85.
- Divon, M.Y. (2001). Prolonged pregnancy. *Obstetrics, Normal and Problem Pregnancies*, 931-942
- Divon, M.Y., Ferber, A., Nisell, H., & Westgren, M. (2002). Male gender predisposes to prolongation of pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 187, 1081-1083.
- Dobbing, J. (1990) Vulnerable periods in the developing brain. In: Dobbing J, ed. *Brain, behaviour and iron in the infant diet*. London. United Kingdom: Springer. p.p. 1-25.

- Dunn, J.T. (1993) Iodine supplementation and the prevention of cretinism. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 678, 158-168.
- Duval, F., Mokrani, M., Monreal-Ortiz, J., Fattah, S., Champeval, C., & Schulz, P. (2006) Cortisol hipersecretion in unipolar major depression with melancholic and psychotic features: Dopaminergic, noradrenergic and thyroid correlates. *Psychoneuroendocrinology*, 31, 876-888.
- Dwyer, J.B., Broide, R.S., & Leslie, F.M. (2008) Nicotina and brain development. *Birth Defects Research. Part C, Embryo today: Reviews*, 84, 30-44.
- Ebstein, R., Lenive, J., Geller, V., Auerbach, J., Gritsenko, I., & Belmaker, R. (1998) Dopamine D4 receptor and serotonin transporter promoter in the determination of neonatal temperament. *Molecular Psychiatry*, 3, 238-246.
- Ehrenkranz, R.A. (1994) Iron requirements of preterm infants. *Nutrition*, 10, 77-78.
- Ellison, P.T. (2010) Fetal programming and Fetal Psychology. *Infant and Child Development*, 19,6-20.
- Evrard, S.G. (2010) Diagnostic criteria for fetal alcohol syndrome and fetal alcohol spectrum disorders. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 108, 61-67.
- Fantuzzi, G., Aggazzotti, G., Righi, E., Faccinetti, F., Bertucci, E., & Kanitz, S. (2007) Preterm delivery and exposure to active and passive smoking during pregnancy: a case-control study from Italy. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 21,194-200.
- Feldman, R., & Eidelman, A.I. (2006) Neonatal state organization, neuromaturation, mother-infant interaction, and cognitive development in small-for-gestational-age premature infants. *Pediatrics*, 118, E869-E878.
- Fenster, L., Schaefer, C., Mathur, A., Hiatt, R.A., Pieper, C., & Hubbard, A.E. (1995) Psychologic stress in the workplace and spontaneous abortion. *American Journal of Epidemiology*, 143, 1176 - 1183.

- Ferguson, A., Coyle, M., LaGasse, L., Liu, E., & Lester, B. (2001) Neurobehavioral effects of treatment for opiate withdrawal (abstract). *Pediatric Research*, 49, 18.
- Field, T. (2010) Prenatal depression effects on early development: A review. *Infant Behavior & Development*. In press.
- Field, T., Diego, M., Hernández-Reif, M., Figueredo, B., Deeds, O., Ascensio, A., Schanberg, S., & Kuhn, C. (2008) Prenatal dopamine and neonatal behavior and biochemistry. *Infant Behavior & Development*, 31, 590-593.
- Field, T., Diego, M., Hernandez-Reif, M., Schanberg, S., & Kuhn, C. (2002) Relative right versus left frontal EEG in neonates. *Developmental Psychobiology*, 41, 147-155.
- Field, T., Diego, M., Hernández-Reif, M., Schanberg, S., Kuhn, C., Yando, R., & Bendell, D. (2003) Pregnancy anxiety and comorbid depression and anger: effects on the fetus and neonate. *Depression & Anxiety*, 17, 140-151.
- Figueras, F., Oros, D., Cruz-Martínez, R., Padilla, N., Hernández-Andrade, E., Botet, F., Costas-Moragas, C., & Gratacos, E. (2009) Neurobehavior in term, small-for-gestational age infants with normal placental function. *Pediatrics*, 124, E934-E941.
- Finnegan, L.P. (1986) Neonatal abstinence syndrome: assessment and pharmacotherapy. In: F.F., Rubatelli, B. Granati, eds. *Neonatal therapy and Update*. New York: Experta medica.
- Fleming, A.F., Martin, J.D., Hahnel, R., & Westlake, A.J. (1974) Effects of iron and folic acid antenatal supplements on maternal haematology and fetal wellbeing. *Medical Journal of Australia*, 2, 429-436.
- Fletcher, J., Gurr, A., Fellingham, F.R., Pranker, T.A.J., Brant, H.A., & Menzies, D.N. (1971) The value of folic acid supplements in pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth*, 78, 781-785.
- Frank, D.A., Augustyn, M., Knight, W.G., Pell, T., & Zuckerman, B. (2001) Growth, development and behavior in early childhood following

prenatal cocaine exposure: A systematic review. *Journal of the American Medical Association*, 285, 1613-1625.

- Frank, D.A., Jacobs, R.R., Beeghly, M., Augustyn, M., Bellinger, D., Cabral, H., & Heeren, T. (2002) Level of prenatal cocaine exposure and scores on the bayley scales of infant development: Modifying effects of caregiver, early intervention, and birth weight. *Pediatrics*, 110, 1143-1152.
- Fried, P.A., O'Connell, C.M., & Watkinson, B. (1992) 60- and 72-month follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes, and alcohol: Cognitive and language assessment. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 13, 383-391.
- Fried, P.A., & Watkinson, B. (1988) 12- and 24-month neurobehavioral follow-up of children, prenatally exposed to marihuana, cigarettes and alcohol. *Neurotoxicology & Teratology*, 10, 305-313.
- Fried, P.A., & Watkinson, B. (1990) 36- and 48-month neurobehavioral follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes, and alcohol. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 11, 49-58.
- Ganapathy, V., Prasad, P.D., Ganapathy, M.E., & Leibach F.H. (1999) Drugs of abuse and placental transport. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 38, 99-110.
- Garcia-Algar, O., Puig, C., Mendez, C., Vall, O., Pacifici, R., & Pichini S. (2001) Neonatal nicotine withdrawal syndrome. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 55,687-688.
- George, L., Granath, F., Johansson, A.L., Anneren, G. & Cnattingius, S. (2006) Environmental tobacco smoke and risk of spontaneous abortion. *Epidemiology*, 17, 500-505.
- Georgieff, M.K. (2007) Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement. *American Journal of Clinical Nutrition*, 85(suppl), 614S-620S.
- Georgieff, M.K., & Rao, R. (2001) The role of nutrition in cognitive development. In Nelson CA, Luciana M, eds. *Handbook in*

developmental cognitive neuroscience. Cambridge, MA: MIT Press.
p.p. 491-504.

- Giles, P.F., Harcourt, A.G., & Whiteside, M.G. (1971) The effect of prescribing folic acid during pregnancy on birth-weight and duration of pregnancy. A double-blind trial. *Medical Journal of Australia*, 2, 17-21.
- Gissler, M., Järvelin, M., Louhiala, P., & Hemminki, E. (1999) Boys have more health problems in childhood than girls: Follow-up of the 1987 finnish birth cohort. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, 88, 310-314.
- Glynn, L.M., Schetter, C.D., Hobel, C.J., & Sndman, C.A. (2008) Pattern of perceived stress and anxiety in pregnancy predicts preterm birth. *Health Psychology*, 27, 43-51.
- Goel, P., Radotra, A., Singh, I., Aggarwal, A. & Dua, D. (2004) Effects of passive smoking on outcome in pregnancy. *Journal of Postgraduate Medicine*, 50, 12-16.
- Goldschmidt, L., Richardson, G.A., Willford, J., & Day, N.L. (2008) Prenatal marijuana exposure and intelligence test performance at age 6. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47, 254-263.
- Golub, M.S., Hogrefe, G.E., & Germann, S.L. (2007) Iron deprivation during fetal development changes the behaviour of juvenile Rhesus Monkeys. *Journal of Nutrition*, 137, 979-984.
- Golub, M.S., Hogrefe, G.E., Germann, S.L., Capitanio, J.P., & Lozoff, B. (2005) Behavioral consequences of developmental iron deficiency in infant rhesus monkeys. *Neurotoxicology & Teratology*, 28, 3-17.
- Golub, M.S. (2010) Recent studies of iron deficiency during brain development in nonhuman primates. *BioFactors*, 36, 111-116.
- Gosselin, J., Gahagan, S., & Amiel-Tison, C. (2005). The amiel-tison neurological assessment at term: Conceptual and methodological continuity in the course of follow-up. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 11(1), 34-51.

- Graham, F. (1956) Behavioral differences between normal and traumatized newborn: The test procedures. *Psychological Monographs*, 70 (20, num. Monographic 427).
- Graham, S.M., Arvela, O.M., & Wise, G.A. (1992) Long-term neurologic consequences of nutritional vitamin B12 deficiency in infants. *Journal of Pediatrics*, 121, 710-714.
- Greenland, S., Richwald, G.A., & Honda, G.D. (1983) The effects of marijuana use during pregnancy: A study in a low-risk home-delivery population. *Drug and Alcohol Dependence*, 11, 359-366.
- Griffin, I.J., & Abrams, S.A. (2001) Iron and breastfeeding. *Pediatric Clinics of North America*, 48, 401-413.
- Grumbach, M.M., Hughes, I.A., & Conte, F.A. (2003) Williams textbook of endocrinology. In: Larsen, P., Kronenberg, H., Melmed, S., Polonsky, K. Editors. *William textbook of endocrinology*. 10th ed. Philadelphia: Saunders. pp. 842-969.
- Guilarte, T.R. (1993). Vitamin B12 and cognitive development: Recent research findings from human and animal studies. *Nutrition Reviews*, 51, 193-198.
- Gulbis, B., Jauniaux, E., Decuyper, J., Thiry, P., Jurkovic, D., & Campbell, S. (1994) Distribution of iron and iron-binding proteins in first-trimester human pregnancies. *Obstetrics & Gynecology*, 84, 289-293.
- Gutteling, B.M., de Weerth, C., Willemsen-Swinkels, S.H.N., Huizink, A.C., Mulder, E.J.H., Visser, G.H.A., & Buitelaar, J.K. (2005) The effects of prenatal stress on temperament and problem behaviour of 27-month-old toddlers. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 14,41-51.
- Gyrke, J.S., Reich, J.N., & Holmes, D.L. (1988) An examination of the effectiveness of multiple summary scoring procedures of the NBAS in detecting group differences. *Infant Mental Health Journal*, 9, 201-208.
- Haimov-Kochman, R. (2005) Fetal programming--the intrauterine origin of adult morbidity. *Harefuah*, 144,97-101, 151, 150.
- Halvorsen, S. (2000) Iron balance between mother and infant during pregnancy and breastfeeding. *Acta Paediatrica*, 89, 625-627.

- Hamadani, J.D., Fuchs, G.J., Osendarp, S.J.M., Huda, S.N., & Grantham-McGregor, S.M. (2002) Zinc supplementation during pregnancy and effects on mental development and behaviour of infants: A follow-up study. *The Lancet*, 360, 290-294.
- Hamaoui, E., & Hamaoui, M. (2003) Nutritional assessment and support during pregnancy. *Gastroenterology Clinics of North America*, 32, 59-121.
- Hansen, D., Lou, H.C., & Olsen, J. (2000) Serious life events and congenital malformations: a national study with complete follow-up. *The Lancet*, 356, 875 – 880.
- Hart, S., Field, T., & Roitfarb (1999) Depressed mothers' assessemtn of their neonates' behaviours. *Infant Mental Health Journal*, 20, 200-210.
- Hasset, J.M., Sieber, E.R., & Walen, K. (2008) Sex differences in reshus monkeys toy preferences parallel those of children. *Hormones & Behavior*, 34, 389-401.
- Hatch, E.E., & Bracken, M.B. (1986) Effect of marijuana use in pregnancy on fetal growth. *American Journal of Epidemiology*, 124 , 986-993.
- Hayes, J.S., Lampart, R., Dreher, M.C., & Morgan, L. (1991) Five-year follow-up of rural jamaican children whose mothers used marijuana during pregnancy. *West Indian Medical Journal*, 40, 120-123.
- Hegaard, H.K., Kjaergaard, H., Moller, L.F., Wachmann, H., & Ottesen, B. (2006) The effect of environmental tobacco smoke during pregnancy on birth weight. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 85, 675-681.
- Helland, I.B., Smith, L., Saarem, K., Saugstad, O.D., & Drevon, C.A. (2003) Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics*, 111, e39-e44.
- Hernández-Martínez, C., Canals, J., & Fernández-Ballart, J. (2010) Parent's perceptions of their neonates and their relation to infant development. *Child: Care, Health , & Development*, DOI:10.1111/j.1365-2214.2011.01210.x.

- Hetzel, B.S. (2000) Iodine and neuropsychological development. *Journal of Nutrition*, 130 (Suppl 2)
- Hetzel, B.S., & Mano, M.T. (1989) A review of experimental studies of iodine deficiency during fetal development. *Journal of Nutrition*, 119, 145-151.
- Hines, M. (2008) Early androgen influences on human neural and behavioural development. *Early Human Development*, 84, 805-807.
- Hintz, S.R., Kendrick, D.E., Vohr, B.R., Poole, W.K., & Higgins, R.D. (2006) Gender differences in neurodevelopmental outcomes among extremely preterm, extremely-low-birthweight infants. *Acta Paediatrica. International Journal of Paediatrics*, 95, 1239-1248
- Honey, K.L., Bennet, P., & Morgan, M. (2003) Predicting postnatal depression. *Journal of Affective Disorders*, 76, 201-210.
- Huizink, A.C., Robles de Medina, P.G., Mulder, J.H., Visser, G.H.A., & Buitelaar, J.K. (2003) Stress during pregnancy is associated with developmental outcome in infancy. *Journal of Child Psychology & Psychiatry*, 44, 810-818.
- Huppert, F.A., & Baylis, N. (2004). Well-being: Towards an integration of psychology, neurobiology and social science. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 359, 1447-1451.
- Innis, S.M., & De la Presa Owens, S. (2001) Dietary fatty acid composition in pregnancy alters neurite membrane fatty acids and dopamine in newborn rat brain. *Journal of Nutrition*, 131, 118-122.
- Jacobson, S.W., Fein, G.G., Jacobson, J.L., Schwartz, P., & Dowler, J. (1984) Neonatal correlates of prenatal exposure to smoking, caffeine and alcohol. *Infant Behavior & Development*, 7, 253 -265.
- James, W.H. (2000). Why are boys more likely to be preterm than girls? plus other related conundrums in human reproduction. *Human Reproduction*, 15, 2108-2111.

- Jameson, S. (1993) Zinc status in pregnancy: The effect of zinc therapy on perinatal mortality, prematurity and placental ablation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 678, 178-192.
- Jauniaux, E., & Burton, G.J. (2007) Morphological and biological effects of maternal exposure to tobacco smoke on the feto-placental unit. *Early Human Development*, 83, 699-706.
- Jedrychowski, W., Bendkowska, I., Flak, E., Penar, A., Jacek, R., Kaim, I., Spengler, J.D., Camann, D., & Perera, F.P. (2004) Estimated risk for altered fetal growth resulting from exposure to fine particles during pregnancy: An epidemiologic prospective cohort study in Poland. *Environmental Health Perspectives*, 112, 1398-1402.
- Jedrychowski, W., Perera, F.P., Mroz, E., Edwards, S., Flak, E., Bernet, J., Mrozek-Budzyn, D., Sowa, A., & Musial, A. (2009) Fetal exposure to secondhand tobacco smoke assessed by maternal self-report and cord blood cotinine: Prospective cohort study in Krakow. *Maternal and Child Health Journal*, 13, 415-423.
- Jensen, C., Voight, R., & Llorente, A. (2004) Effect of maternal docosahexaenoic acid (DHA) supplementation on neuropsychological and visual status of former breast-fed infants at five years of age. *Pediatric Research*, 55, 1021.
- Jirón, P., Costas, C., Botet, F., & de Cáceres, M.L. (1998) Estudio del comportamiento neonatal en el sufrimiento fetal agudo mediante la Escala de Brazelton. *Anales Españoles de Pediatría*, 48, 163-166.
- Johnson, R.C., & Slade, P. (2003) Obstetric complications and anxiety during pregnancy: is there a relationship? *Journal of Psychosomatic Obstetric and Gynaecology*, 24, 1-14.
- Johnson, R.E., Jones, H.E., & Jasinski, D.R. (2001) Buprenorphine treatment of pregnant opioid-dependent women: maternal and neonatal outcomes. *Drug & Alcohol Dependence*, 63, 97-103.
- Jones, N.A., Field, T., Fox, N.A., Davalos, M., Lundy, B., & Hart, S. (1998) Newborns of mothers with depressive symptoms are physiologically less developed. *Infant Behavior & Development*, 31, 537-541.

- Keegan, J., Parva, M., Finnegan, M., Gerson, A., & Belden, M. (2010) Addiction in pregnancy. *Journal of Addictive Diseases*, 29, 175-191.
- Kessler, R.c., McGonagle, K.A., Swartz, M., Blazer, D.G., & Nelson, C.B. (1993) Sex and depression in the National Comorbidity survey I: lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *Journal of Affective Disorders*, 29, 85-96.
- Kikkert, H.K., Middelburg, K.J., & Hadders-Algra, M. (2010) Maternal anxiety is related to infant neurological condition, paternal anxiety is not. *Early Human Development*, 86, 171-177.
- Kirksey, A., Morre, D.M., & Wasynczuk, A.Z. (1990) Neuronal development in vitamin B12 deficiency. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 585, 202-218.
- Knickmeyer, R.C., & Baron-Cohen, S. (2006) Fetal testosterone and sex differences. *Early Human Development*, 82,755-760.
- Koebnick, C., Hoffmann, I., Dagnelie, P.C., Heins, U.A., Wickramasinghe, S. N., Ratnayaka, I.D., Gruendel, S., Lindemans, J., & Leitzmann, C. (2004). Long-term ovo-lacto vegetarian diet impairs vitamin B-12 status in pregnant women. *Journal of Nutrition*, 134, 3319-3326.
- Koehl, M. Lemaire, V., Mayo, W., Abrous, DN, Macari, S., Piazza, PV, Le-Moal, M., & Vallee, M. (2002) Individual vulnerability to substance abuse and affective disorders: role of early environmental influences. *Neurotoxicological Research*, 4, 281-96.
- Korner, A.F., & Thom, V.A. (1990) Neurobehavioral assessment of the preterm infant. New York: The Psychological corporation.
- Kostović, I., Judas, M., Petanjek, Z., Simic, G. (1995) Ontogenesis of goal-directed behavior: anatomo-functional considerations. *International Journal of Psychophysiology*, 19, 85-102.
- Lambers, D.S. & Clark, K.E. (1996) The maternal and fetal physiologic effects of nicotine. *Seminars in Perinatology*, 20, 115 -126.
- Law, K.L., Stroud, L.R., LaGasse, L.L., Niaura, R., Liu, J., & Lester, B.M. (2003) Smoking during pregnancy and newborn neurobehavior. *Pediatrics*, 11,1318-1323.

- Lederman, R.P., Lederman, E., Work, B.A., & McCann, D.S. (1978) The relationship of maternal anxiety, plasma catecholamines, and plasma cortisol to progress of labor. *American Journal of Obstetrics , & Gynecology*, 132, 495-500.
- Leeb, R.T.B., & Guillian, F. (2004) Here's looking at you, kid! A longitudinal study of perceived gender differences in mutual gaze behavior in young infants. *Sex Roles*, 50, 1-5.
- Lemelin, J.P., Tarabulsky, G.M., & Provost, M.A. (2006) Predicting preschool cognitive development from infant temperament, maternal sensitivity, and psychosocial risk. *Journal of Developmental Psychology*, 52, 779-806.
- Leonard-Bee, J., Smyth, A., Britton, J., & Coleman, T. (2008) Environmental tobacco smoke and fetal health: systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 93,F351-361.
- Lester, B.M. Als, H., & Brazelton, T.B. (1982) Regional obstetric anesthesia and newborn behaviour: A reanalysis toward synergistic effects. *Child Development*, 53, 687-692.
- Lester, B.M., & Tronick, E.Z. in collaboration with Brazelton T.B. (2003) The Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale procedures. *Pediatrics*, 113, 641-667.
- Lester, B.M., Tronick, E.Z., & LaGasse, L.L., Seifer, R., Bauer, C.R., Shankaran, S., Bada, H.S. & Maza, P.L. (2002) The Maternal Lifestyle Study: effects of substance exposure during pregnancy on neurodevelopmental outcome in 1-month-old infants. *Pediatrics*, 110, 1182-1192.
- Levin, E.D., & Slotkin, T.A. (1998) Developmental neurotoxicity of nicotine. In: Slikker W, Chang LW, eds. *Handbook of Developmental Neurotoxicity*. Academic Press. p.p. 587-615.
- Lewis, M.W., Misra, S., Johnson, H.L., & Rosen, T.S. (2004) Neurological and developmental outcomes of prenatally cocaine-exposed offspring from 12 to 36 months. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 30, 299-320.

- Linn, S., Schoenbaum, S.C., Monson, R.R., Rosner, R., Stubblefield, P.C., & Ryan, K.J. (1983) The association of marijuana use with outcome of pregnancy. *American Journal of Public Health*, 73, 1161-1164.
- Littleton, H.L., Breitkopf, C.R., & Berenson, A.B. (2007) Correlates of anxiety symptoms during pregnancy and association with perinatal outcomes: a meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 196, 424-32.
- Liu, T., Chen, W.Q., He, Y.H., Ding, P., & Ling, W.H. (2009) A meta-analysis on the association between maternal passive smoking during pregnancy and small-for-gestational age infants. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 30, 68-72.
- Lobel, M., Dunkel-Schetter, C., & Scrimshaw, S.C. (1992) Prenatal maternal stress and prematurity: a prospective study of socioeconomically disadvantaged women. *Health Psychology*, 11, 32-40.
- Loo, K.K., Ohgi, S., Zhu, H., Howard, J., & Chen, L. (2005) Cross-cultural comparison of the neurobehavioral characteristics of Chinese and Japanese neonates. *Pediatrics International*, 47, 446-451.
- Lozoff, B., & Georgieff, M.K. (2006) Iron deficiency and brain development. *Seminars in Pediatric Neurology*, 13, 158-165.
- Lozoff, B., Beard, J., Connor, J., Felt, B., Georgieff, M., & Schallert, T. (2006) Long-lasting neural and behavioural effects of iron deficiency in infancy. *Nutritional Reviews*, 64 (Suppl), S34-S43.
- Luck, W., Nau, H., Hansen, R., & Steldinger, R. (1985) Extent of nicotine and cotinine transfer to the human fetus, placenta and amniotic fluid of smoking mothers. *Developmental Pharmacology & Therapeutics*, 8, 384-395.
- Lundqvist, C., & Sabel, K.G. (2000) The Brazelton Neonatal Behavioural Assessment Scale detects differences among newborns infants of optimal health. *Journal of Pediatric Psychology*, 25, 577-82.
- Malinow, M.R., Rajkovic, A., Duell, P.B., Hess, D.L., & Upson, B. M. (1998) The relationship between maternal and neonatal umbilical cord plasma homocysteine suggests a potential role for maternal homocysteine in

fetal metabolism. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 178, 228-233.

- Mansi, G., Raimondi, F., Pichino, S., Capasso, L., Sarno, M., Zuccaro, P., Pacifici, R., Garcia-Algar, O., Romano, A., & Paludetto, R. (2007) Neonatal urinary cotinine correlates with behavioral alterations in newborns prenatally exposed to tobacco smoke. *Pediatric Research*, 61, 257-261.
- Manson, J.E. (2008) Prenatal exposure to sex steroid hormones and behavioral/cognitive outcomes. *Metabolism*, 57 (Suppl 2), S16-S21.
- Marcus, S.M. (2009) Depression during pregnancy: Rates, risks and consequences. *The Canadian Journal of Clinical Pharmacology*, 22, e15-e22.
- Marlier, L., Schaal, B., & Soussignan, R. (1997). Orientation responses to biological odours in the human newborn. initial pattern and postnatal plasticity. *Comptes Rendus De l'Academie Des Sciences - Serie III*, 320(12), 999-1005.
- Marlier, L., Schaal, B., & Soussignan, R. (1998) Bottle-feed neonates prefer an odor experienced in utero to an odor experienced postnatally in the feeding context. *Developmental Psychobiology*, 33, 133-145.
- Martin, C.R. (1985) Endocrine physiology. New York: Oxford University Press.
- Martin, J.D., Davis, R.E., & Stenhouse, N. (1967) Serum folate and vitamin B12 levels in pregnancy with particular reference to uterine bleeding and bacteriuria. *The Journal of Obstetrics & Gynaecology of the British Commonwealth*, 74, 697-701.
- Massaro, A.N., Rothbaum, R., & Aly, H. (2006) Fetal brain development: The role of maternal nutrition, exposures and behaviors. *Journal of Pediatric Neurology*, 4,1-9.
- Mathews, T.J. (2001) Smoking during pregnancy in the 1990s. *National vital statistics reports: from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System*, 49, 1-14.

- Mayes, L.C., Cicchetti, D., Acharyya, S., & Zhang, H. (2003) Developmental trajectories of cocaine-and-other-drug-exposed and non-cocaine-exposed children. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 24, 323-335.
- Mayes, L.C., Granger, R.H., Frank, M.A., Schottenfeld, R., & Bornstein, M.H. (1993). Neurobehavioral profiles of neonates exposed to cocaine prenatally. *Pediatrics*, 91, 778-783.
- McCann, J.C., & Ames, B.N. (2007) An overview of evidence for a causal relation between iron deficiency during development and deficits in cognitive or behavioural function. *American Journal of Clinical Nutrition*, 931-945.
- Messinger, D.S., Bauer, C.R., Das, A., Seifer, R., Lester, B.M., Lagasse, L.L., Wright, L.L., Shankaran, S., Bada, H.S., Smeriglio, V.L., Langer, J.C., Beeghly, M. & Poole, W.K. (2004) The maternal lifestyle study: Cognitive, motor, and behavioral outcomes of cocaine-exposed and opiate-exposed infants through three years of age. *Pediatrics*, 113, 1677-1685.
- Miller, S.A. (1995) Parent's attributions for their children's behavior. *Child Development*, 66, 1557-1584.
- Minozzi, S., Amato, L., Vecchi, S., & Davoli, M. (2008) Maintenance agonist treatments for opiate dependent pregnant women. *Cochrane database of systematic reviews* — CD006318.
- Mitchell, E.A., & Milerad, J. (2006) Smoking and the sudden infant death syndrome. *Reviews on Environmental Health*, 21,81-103.
- Monagle, P.T., & Tauro, G.P. (1997). Infantile megaloblastosis secondary to maternal vitamin B12 deficiency. *Clinical and Laboratory Haematology*, 19, 23-25.
- Mulder, E.J.H., Robles de Medina, P.G., Huizink, A.C., Ven den Bergh, B.R.H., Buitelaar, J.K., & Visser, G.H.A. (2002) Prenatal maternal stress: effects on pregnancy and (unborn) child. *Early Human Development*, 70, 3-14.

- Myers, B.J., Dawson, K.S., Britt, G.C., Lodder, D.E., Meloy, L.D., & Saunders, M.K. (2003) Prenatal cocaine exposure and infant performance on the Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale. *Substance Use & Misuse*, 38, 2065-2096.
- Napiorkowski, B., Lester, B.M., & Freier, M.C. (1996) Effects of in utero substance exposure on infant neurobehavior. *Pediatrics*, 98, 71-75.
- National Institute on Drug Abuse (NIDA) (2005) Research Report Series: Marijuana Abuse. NIH Publication Number 05-3859.
- Nelson, B.K. (2000) Tratado de pediatría. (16ª edición). Madrid: McGraw-Hill Interamericana.
- Nerín, I., & Jané, M. (2007) Libro blanco sobre mujeres y tabaco. Abordaje con una perspectiva de género. Zaragoza: Comité para la Prevención del Tabaquismo y Ministerio de Sanidad y Consumo.
- Neugebauer, R., Kline, J., Stein, Z., Shrout, P., Warburton, D., & Susser, M. (1996) Association of stressful life events with chromosomally normal spontaneous abortion. *American Journal of Epidemiology*, 143, 588 - 596.
- Neuspiel, D.R., Hamel, S.C., Hochberg, E., Greene, J., & Campbell, D. (1991). Maternal cocaine use and infant behavior. *Neurotoxicology & Teratology*, 13, 229-233.
- Noland, J.S., Singer, L.T., Arendt, R.E., Minnes, S., Short, E.J., & Bearer, C.F. (2003) Executive functioning in preschool-age children prenatally exposed to alcohol, cocaine, and marijuana. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 27(4), 647-656.
- Nugent, J.K., & Brazelton, T.B. (2000) Preventive infant mental health: uses of the brazelton scale. In J.O. Ososfsky, H.E. Fitzgerald, editors. *WAIMH Handboo of Infant Mental Health* (volume 2). New York: Wiley.
- Nugent, J.K., & Brazelton, T.B. (2002) The Clinical Neonatal Behavioral Assessment Scale (CLNBAS). Boston, Massachusetts: The Brazelton Institute.
- Nugent, J.K., Keefer, C.H., Minear, S., Johnson, L.C., & Blanchard, Y. (2007). Understanding newborn behavior and early relationships, the newborn

behavioral observations (NBO) system handbook. Baltimore, MD: Paul H. Brooks Publishing.

Nugent, J.K., Lester, B.M., Greene, S.M., Wieczorek-Deering, D., & O'Mahony, P. (1996) The effects of maternal alcohol consumption and cigarette smoking during pregnancy on acoustic cry analysis. *Child Development*, 67,1806-1815.

Nuñez, J.L., & McCarthy, M.M. (2003) Sex differences and hormonal effects in a model of preterm infant brain injury. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1008, 281-284.

O'Leary, C.M. (2004) Fetal alcohol syndrome: diagnosis epidemiology, and developmental outcomes. *Journal of Paediatric & Child Health*, 40, 2-7.

Observatorio Español sobre Drogas (2007) Encuesta domiciliaria sobre alcohol y drogas en España (EDADES). Plan Nacional Sobre Drogas. Ministerio de Sanidad y Política Social e Igualdad.

O'Connor, T.G., Heron, J., Golding, J., & Glover, V. (2003) Maternal antenatal anxiety and behavioural/emotional problems in children: a test of a programming hypothesis. *Journal of Child Psychology & Psychiatry*, 44,1025-36.

Oghi, S., Arisawa, K., Takahashi, T., Kusumoto, T., Goto, Y., Akiyama, T., & Saito, H. (2003a) Neonatal behavioral assessment scale as a predictor of later developmental disabilities of low birth-weight and/or premature infants. *Brain & Development*, 25, 313-321.

Oghi, S., Fukuda, M., Akiyama, T., & Gima, H. (2004) Effect of an early intervention programme on low birthweight infants with cerebral injuries. *Journal of Pediatric Child Health*, 40, 689-695.

Oghi, S., Gima, H., & Akiyama, T. (2006) Neonatal behavioural profile and crying in premature infants at term age. *Acta Paediatrica*, 95,1375-1380.

Oghi, S., Takahashi, T., Nugent, J.K., Arisawa, K., & Akiyama, T. (2003b) Neonatal behavioral characteristics and later behavioral problems. *Clinical Pediatrics*, 42,679-686.

- Orr, S.T., Reiter, J.P., Blazer, D.G., & James, S.A. (2007) Maternal prenatal pregnancy-related anxiety and spontaneous preterm birth in Baltimore, Maryland. *Psychosomatic Medicine*, 69, 566-70.
- Osofsky, J.D., & O'Connell, E.J. (1977) Pattering of newborn behaviour in a urban population. *Child Development*, 48, 532-536.
- Oyemade, U.J., Cole, O.J., Johnson, A.A., Knight, E.M., Westney, O.E., & Laryea, H. (1994a). Prenatal substance abuse and pregnancy outcomes among African American women. *Journal of Nutrition*, 124(suppl), 994S -999S.
- Oyemade, U.J., Cole, O.J., Johnson, A.A., Knight, E.M., Westney, O.E., Laryea, H., Hill, G., Cannon, E., Fomufod, A., Westney, L.S., Jones, S., & Edwards, C.H. (1994b) Prenatal predictors of performance on the Brazelton neonatal behavioural assessment scale. *Journal of Nutrition*, 124(suppl), 1000S-1005S.
- Pena-Rosas, J.P., & Viteri, F.E. (2008) Efectos de la administración sistemática de suplementos de hierro por vía oral con o sin ácido fólico a embarazadas (Revisión Cochrane traducida). In: *La Biblioteca Cochrane Plus*, Número 2. Oxford: Update Software Ltd.
- Pérez, E.M., Hendricks, M.K., Beard, J.L., Murray-Kolb, L.E., Berg, A., Tomlinson, M., Irlam, J., Isaacs, W., Njengele, T., Sive, A., & Vernon-Feagans, L. (2005) Mother-infant interaction and infant development are altered by maternal iron deficiency anemia. *Journal of Nutrition*, 135: 267-272.
- Perkin, M.R., Bland, J.M., Peacock, J.L., & Anderson, H.R. (1993) The effect of anxiety and depression during pregnancy on obstetric complications. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 100, 629-634.
- Phillips, D.I.W. (2002) Endocrine programming and fetal origins of adult disease. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, 13, 363.
- Phillips, D.I.W. (2007). Programming of the stress response: a fundamental mechanism underlying the long-term effects of the fetal environment? *Journal of Internal Medicine*, 261,453-460.

- Pichini, S., & García-Algar, O. (2006) In utero exposure to smoking and newborn neurobehavior: how to assess neonatal withdrawal syndrome? *Therapeutic Drug Monitoring*, 28,288-290.
- Pinero, D., Jones, B., & Beard, J. (2001) Variations in dietary iron alter behavior in developing rats. *Journal of Nutrition*, 131, 311-318.
- Portellano, J.A., Mateos, R., & Martínez, R. (2009) Cuestionario de madurez neuropsicológica infantil: CUMANIN. Madrid: TEA Ediciones.
- Prechtl, F.H.R. (1990) Qualitative changes of spontaneous movements in fetus and preterm infant are a marker of neurological disfunction. *Early Human Development*, 23, 151-158.
- Prechtl, F.H.R., Cioni, G., Einspieler, C., Bos, A.F., & Ferrari, F. (2001) Role of vision on early motor development: lessons from the blind. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 43,198-201.
- Prechtl, H.F.R., & Beintema, J. (1968) The neurological examination of the full-term newborn infant. Clinics in developmental medicine. Núm:28. Londres: Spastics International Medical Publications.
- Prechtl, H.F.R., Fargel, J.W., Weinmann, H.M., & Bakker, H.H. (1979) Postures, mobility and respiration of low-risk pre-term infants. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 21, 3-27.
- Pressman, S.D., & Cohen, S. (2005) Does positive affect influence health? *Psychological Bulletin*. 131, 925-971.
- Ramírez, G.T., & Zuloaga, J.A. (2001) Nutrición y neurodesarrollo. In J.A. Zuloaga Ed. *Neurodesarrollo y Estimulación*. Bogotá: Editorial médica internacional. p.p. 190-213.
- Rao, R., & Georgieff, M.K. (2000) Early nutrition and brain development. In: Nelson CA, ed. *The effects of early adversity on neurobehavioral development*. Minnesota Symposium on Child Psychology. Vol 31. Hillsdale. NJ: Erlbaum Associates. p.p. 1-30.
- Rao, R., Tkac, I., Townsend, E.L., Gruetter, R., & Georgieff, M.K. (2003) Perinatal iron deficiency alters the neurochemical profile of the developing rat hippocampus. *Journal of Nutrition*, 133, 3215-3221.

- Rasmussen, S.A., Fernhoff, P.M., & Scanlon, K.S. (2001) Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. *Journal of Pediatrics*, 138, 10-17.
- Reinius, B. & Jazin, E. (2009) Prenatal sex differences in the human brain. *Molecular Psychiatry*, 14, 988-989.
- Richardson, G.A., & Day, N.L. (1991). Maternal and neonatal effects of moderate cocaine use during pregnancy. *Neurotoxicology & Teratology*, 13, 455-460.
- Richardson, G.A., Day, N.L., & Goldschmidt, L. (1995) Prenatal alcohol, marijuana, and tobacco use: Infant mental and motor development. *Neurotoxicology & Teratology*, 17, 479-487.
- Richardson, G.A., Day, N.L., & Taylor, P.M. (1989) The effect of prenatal alcohol, marijuana, and tobacco exposure on neonatal behavior. *Infant Behavior & Development*, 12, 199 -209.
- Richardson, G.A., Goldschmidt, L., & Willford, J. (2008) The effects of prenatal cocaine use on infant development. *Neurotoxicology & Teratology*, 30, 96-106.
- Richardson, G.A., Hamel, S.C., Goldschmidt, L., & Day, N.L. (1996). The effects of prenatal cocaine use on neonatal neurobehavioral status. *Neurotoxicology & Teratology*, 18, 519-528.
- Rieger, M., Pirke, K.M., Buske-Kirschbaum, A., Wurmser, H., Papousek, M., & Hellhammer, D. (2004) Influence of stress during pregnancy on HPA activity and neonatal behaviour. *Annals of New York Academy of Science*, 1032, 228-230.
- Romero, L., Missio, M.A., Doménech, E., Cararach, V., Botet, F. & Costas, C. (1993). "Preparación al parto" y percepción materna del futuro neonato. *Acta Pediátrica Española*, 51, 260-264.
- Rosenblith, J.F. (1961) The modified Graham behaviour test for neonates: test-retest reliability, normative data and hypotheses for future work. *Biologia Neonatorum*, 3, 174-192.
- Rosenblith, J.F., & Lipsitt, L.P. (1959) Interscorer agreement for the Graham behavior test for neonates. *Journal of Pediatrics*, 54, 200-205.

- Rubin, D.H., Leventhal, J.M., Krasilnikoff, P.A., Weile, B., & Berget, A. (1986) Effect of passive smoking on birth weight. *The Lancet*, 23, 415-417.
- Sameroff, A.J., & Edme, R.N. (Eds.) (1989) Relationships disturbances in early childhood. New York: Basic Books.
- Sandman, C.A., & Davis, E.P. (2010) Gestational stress influences cognition and behavior. *Future Neurology*, 5, 675-690.
- Sanghvi, T., Ross, J., & Heymann, H. (2007) Part 1: Why is reducing vitamin and mineral deficiencies critical for development? *Food & Nutrition Bulletin*, 1(Suppl):S167-S173.
- Saxton, D.W. (1978) The behaviour of infants whose mothers smoke in pregnancy. *Early Human Development*, 2, 363 -369.
- Scalon, J.W., Brown, W.U., & Weiss, J.B. (1974) Neurobehavioral responses of newborn infants alter maternal epidural anesthesia. *Anesthesiology*, 40,121.
- Schempf, A.H., & Strobino, D.M. (2008) Illicit drug use and adverse birth outcomes: is it drugs or context? *Journal of Urban Health: Bulletin of the New York Academy of Medicine*, 85, 858-873.
- Scholl, T.O., Hediger, M.L., Schall, J.I., Fischer, R.L., & Khoo, C. (1993) Low zinc intake during pregnancy: Its association with preterm and very preterm delivery. *American Journal of Epidemiology*, 137, 1115-1124.
- Scholl, T.O., Hediger, M.L., Schall, J.I., Khoo, C., & Fischer, R.L. (1996) Dietary and serum folate: Their influence on the outcome of pregnancy. *American Journal of Clinical Nutrition*, 63, 520-525.
- Schulz, L. (2010). The *Dutch Hunger Winter* and the developmental origins of health and disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)*, 107, 16757-16758
- Shafir, T., Angulo-Barroso, R., Jing, Y., Angelilli, M.L., Jacobson, S.W., & Lozoff, B. (2008) Iron deficiency and infant motor development. *Early Human Development*, 84, 479-485.
- Shiono, P.H., Klebanoff, M.A., Nugent, R.P., Cotch, M.F., Wilkins, D.G., Rollins, D.E., Carey, J.C., & Behrman, R.E. (1995) The impact of cocaine and

marijuana use on low birth weight and preterm birth: a multicenter study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 172, 19-27.

- Simpson, J.L., Bailey, L.B., Pietrzik, K., Shane, B., & Holzgreve, W. (2010) Micronutrients and women of reproductive potential: Required dietary intake and consequences of dietary deficiency or excess. part i folate, vitamin B12, vitamin B6. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 23, 1323-1343.
- Singer, L.T., Arendt, R., Minnes, S., Farkas, K., & Salvator, A. (2000) Neurobehavioral outcomes of cocaine-exposed infants. *Neurotoxicology & Teratology*, 22, 653-666.
- Singer, L.T., Arendt, R., Minnes, S., Farkas, K., Salvator, A., Lester Kirchner, H., & Kliegman, R. (2002) Cognitive and motor outcomes of cocaine-exposed infants. *Journal of the American Medical Association*, 287, 1952-1960.
- Singer, L.T., Hawkins, S., Huang, J., Davillier, M., & Baley, J. (2001) Developmental outcomes and environmental correlates of very low birthweight, cocaine-exposed infants. *Early Human Development*, 64, 91-103.
- Sjötröm, K., Valentin, L., Thelin, T., & Marsal, K. (1997) Maternal anxiety in late pregnancy and fetal hemodynamics. *European Journal of Obstetrics, Gynecology & Reproductive Biology*, 74, 149-155.
- Slotkin, T.A. (1998) Fetal nicotine or cocaine exposure: Which one is worse? *The Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, 285, 931-945.
- Smail, P-J., Reyes, F.I., Winter, J.S.D., & Faiman, C. (1981) The fetal hormonal environment and its effect on the morphogenesis of the genital system. In: Kogan, S., Hafez, E. editors. *Pediatric andrology*, Boston: Martinus Nijhoff. pp. 9-19.
- Sostek, A.M. 1985. On the use of a priori cluster scores for the Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale: a response to Maier et al. (1983). *Infant Behavior & Development*, 8, 245-246.

- Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L., & Lushene, R.E. (1994) STAI Cuestionario de Ansiedad Estado Rasgo. (Adaptación española: Nicolás Seisdedos Cubero) Madrid: TEA Ediciones.
- Stanojevic, M., Perlman, J.M., Andonotopo, W., & Kurjak, K. (2004) From fetal to neonatal behavioural status. *Ultrasound Review of Obstetrics and Gynecology*, 4, 59-71.
- Stein, Z., Susser, M., Saenger, G., & Marolla, F. (1972) Nutrition and mental performance. *Science*, 178, 708-713.
- Step toe, A., & Wardle, J. (2005) Positive affect and biological function in everyday life. *Neurobiology of Aging*, 26, 108-112.
- Step toe, A., O'Donnel, K., Badrick, E., Kumari, M., & Marmot, M. (2007) Neuroendocrine and inflammatory factors associated with positive affect in healthy men and women. The Whitehall II Study. *American Journal of Epidemiology*, 4,1-7.
- Stevenson, D.K., Verter, J., Fanaroff, A.A., Oh, W., Ehrenkranz, R.A., Shankaran, S. (2000) Sex differences in outcomes of very low birthweight infants: The newborn male disadvantage. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*, 83, F182-F185.
- Stoltzfus, R., & Dreyfuss, M. (1998) Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anaemia. Washinton DC: ILSI Press, 1998.
- Stroud, L.R., Paster, R.L., Goodwin, M.S., Shenassa, E., Buka, E., Niaura, R., Rosenblith, J.F., & Lipsitt, L.P. (2009a) Maternal smoking during pregnancy and neonatal behavior: A large-scale community study. *Pediatrics*, 123, e842-e848.
- Stroud, L.R., Paster, R.L., Papandonatos, G.D., Niaura, R., Salisbury, A.L., Battle, C., Lagasse, L.L., & Lester, B. (2009b) Maternal smoking during pregnancy and newborn neurobehavior: Effects at 10 to 27 days. *Journal of Pediatrics*, 154, 10-16.
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration (2008) Results from the 2007 National Survey on Drug Use and Health: National

Findings (Office of Applied Studies, NSDUH Series H-32, DHHS Publication No. SMA 07-4293). Rockville, MD.

- Susser, E., Brown, A.S., Klonowski, E., Allen, R.H., & Lindenbaum, J. (1998a) Schizophrenia and impaired homocysteine metabolism: A possible association. *Biological Psychiatry*, 44, 141–143.
- Susser, E., Hoek, H.W., & Brown, A. (1998b) Neurodevelopmental disorders after prenatal famine: The story of the Dutch Famine Study. *American Journal of Epidemiology*, 147, 213–216.
- Susser, E., Neugebauer, R., Hoek, H.W., Brown, A.S., Lin, S., Labovitz, D., & Gorman, J.M. (1996) Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence. *Archives of General Psychiatry*, 53, 25–31.
- Susser, E., St Clair, D., & He, L. (2008) Latent effects of prenatal malnutrition on adult health: The example of schizophrenia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1136, 185–192.
- Susser, E.S., & Lin, S.P. (1992) Schizophrenia after prenatal exposure to the Dutch Hunger Winter of 1944–1945. *Archives of General Psychiatry*, 49, 983–988.
- Suzuki, K., Minei, L.J., & Johnson, E.E. (1980) Effect of nicotine upon uterine blood flow in the pregnant rhesus monkey. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 136, 1009–1013.
- Suzuki, K., Nakai, K., Sugawara, T., Nakamura, T., Ohba, T., Shimada, M., Hosokawa, T., Okamura, K., Sakai, T., Kurokawa, N., Murata, K., & Satoh, H. (2010) Neurobehavioral effects of prenatal exposure to methylmercury and PBCs, and seafood intake: Neonatal behavioral assessment scale results of Tohoku study of child development. *Environmental Research*, 110, 699–704.
- Szajewska, H., Rusczyński, M., & Chmielewska, A. (2010) Effects of iron supplementation in non anemic pregnant woman, infants, and young children on the mental performance and psychomotor development of children: a systematic review of randomized controlled trials. *American Journal of Clinical Nutrition*, 91, 1684–1690.

- Tamura, T., Goldenberg, R.L. & Jou, J. (2002) Cord serum ferritin concentrations and mental and psychomotor development of children at five years of age. *Journal of Pediatrics*, 140, 165-170.
- Tamura, T., Goldenberg, R.L., Chapman, V.R., Johnston, K.E., Ramey, S.L., & Nelson, K.G. (2005) Folate status of mothers during pregnancy and mental and psychomotor development of their children at five years of age. *Pediatrics*, 116, 703-708.
- Tchernia, G., Blot, I., Rey, A., Kaltwasser, J.P., Zittoun, J., & Papiernik, E. (1982) Maternal folate status, birthweight and gestational age. *Developmental Pharmacology and Therapeutics*, 4 (Suppl), 58-65.
- Teixeira, J.M.A., Fisk, N.M., & Glover, V. (1999) Association between maternal anxiety in pregnancy and increased uterine artery resistance index: cohort based study. *British Medical Journal*, 180, 153-157.
- Testa, M., Quigley, B.M. & Eiden, R.D. (2003) The effects of prenatal alcohol exposure on infant mental development: a meta-analytical review. *Alcohol & Alcoholism*, 38, 295-304.
- Thompson, R.A., & Nelson, C.A. (2001) Developmental science and the media: early brain development. *The American Psychologist*, 56, 5-15.
- Tioseco, J. A., Aly, H., Essers, J., Patel, K., & El-Mohandes, A. A. E. (2006). Male sex and intraventricular hemorrhage. *Pediatric Critical Care Medicine*, 7, 40-44.
- Tirosh, E., Harel, J., Abadi, J., Berger, A., & Cohen, A. (1992) Relationship between neonatal behavior and subsequent temperament. *Acta Paediatrica*, 81, 829-831.
- Tronick, E.Z., Cabral, H., Lester, B., & Frank, D.A. (1993). Repeated measures of neurobehavioral status in cocaine exposed and unexposed term infants. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 14, 277-278.
- United States Department of Health and Human Services (2006) The Health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: a report of the surgeon general. Atlanta, GA: C.f.D.a.P.

- Van den Bergh, B.R.H., Mulder, E.J.H., Mennes, M., & Glover, V. (2005) Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. A review. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 29, 237-258.
- Vázquez, M., Lartigue, T., & Cortés Sostres, J.F. (2005) Organización conductual de neonatos hijos de madres con un trastorno del estado de ánimo. *Salud Mental*. 28, 11-19.
- Vidaeff, A.C., & Mastrobattista, J.M. (2003) In utero cocaine exposure: a thorny mix of science and mythology. *American Journal of Perinatology*, 20, 165-172.
- Visser, G.H.A., & Mulder, E.J.H. (2009) Fetal movement patterns and fetal behavioural states. In: J.W. Wladimiroff, S Eik-Nes, editors. *Ultrasound in obstetrics and gynaecology*. Elsevier, Philadelphia. pp. 271-284.
- Visser, G.H.A., Mulder E.J.H., & Ververs F.F.T. (2010) Fetal behavioural teratology. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, Early Online, 1-3.
- Volpe, J. (1992). Effects of cocaine on the fetus. *The New England Journal of Medicine*, 327, 135-142.
- Von Schenck, U., Bender-Götze, C., & Koletzko, B. (1997) Persistence of neurological damage induced by dietary vitamin B-12 deficiency in infancy. *Archives of Disease in Childhood*, 77, 137-139.
- Wang, P., Protheroe, A., Clarkson, A.N., Imhoff, F., Koishi, K., & McLennan, I.S. (2009) Müllerian inhibiting substance contributes to sex-linked biases in the brain and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116, 7203-7208.
- Ward, C., Lewis, S., & Coleman, T. (2007) Prevalence of maternal smoking and environmental tobacco smoke exposure during pregnancy and impact on birth weight: Retrospective study using Millennium Cohort. *BMC Public Health*, 7, 81-86.



REFERÈNCIES

- Weiss, B., & Landrigan P.J. (2000) The developing brain and the environment: An introduction. *Environmental Health Perspectives*, 107, 373-374.
- Whiteside, M.G., Ungar, B., & Cowling, D.C. (1968). Iron, folic acid and vitamin B12 levels in normal pregnancy, and their influence on birth-weight and the duration of pregnancy. *Medical Journal of Australia*, 1, 338-342.
- Wisborg, K., Kesmodel, U., Henriksen, T.B., Olsen, S.F., & Secher, N.J. (2001) Exposure to tobacco smoke in utero and the risk of stillbirth and death in the first year of life. *American Journal of Epidemiology*, 154, 322-327.
- Wolf, M.J., Koldewijn, K., Beelen, A., Smit, B., Hedlund, R., & de Groot, I.J. (2002) Neurobehavioral and developmental profile of very low birthweight preterm infants in early infancy. *Acta Paediatrica*, 91, 930-938.
- World Health Organization (2001) Iron deficiency anemia assessment prevention and control: a guide for program managers. Geneva, Switzerland.
- Wu, J., Viguera, A., Riley, L., Cohen, L., & Ecker, J. (2002) Mood disturbance in pregnancy and the mode of delivery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 187, 864-867.
- Yip, R. (1994) Iron deficiency: contemporary scientific issues and international programmatic approaches. *Journal of Nutrition*, 124, 1479S-1490S.
- Zenzes, M.T., Wang, P., & Casper, R.F. (1995) Cigarette smoking may affect meiotic maturation of human oocytes. *Human Reproduction*, 10, 3213-3217.
- Zuluaga, J.A. (2001) Embriología funcional del sistema nervioso. En J.A. Zuluaga (Ed), Neurodesarrollo y estimulación. Madrid: Panamericana.
- Zwerdling, M.A. (1967). Factors pertaining to prolonged pregnancy and its outcome. *Pediatrics*, 40, 202-212.