

Lejla Nanič^{1*}, Darja Novakovič^{2*}, Sandra Cerar³

Patofiziološki mehanizmi pri odtegnitvenem sindromu novorojenčka

Pathophysiological Mechanisms in Neonatal Abstinence Syndrome

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: odtegnitveni sindrom, patofiziologija, novorojenček, opiodi, klinična slika, genetski dejavniki, epigenetika

Odtegnitveni sindrom novorojenčka je skupek znakov, ki se pojavijo po rojstvu, ko po dolgotrajni pasivni izpostavljenosti ploda psihotropnim snovem, ki jih je mati uživala v času nosečnosti, nenadoma pride do prekinitve izpostavljenosti. Znaki odtegnitve se pri novorojenčku običajno pojavijo dva do tri dni po rojstvu zaradi povečane aktivacije osrednjega in avtonomnega živčevja. So posledica povečanega nastajanja in sproščanja noradrenalina, acetilholina, kortikotropina in drugih snovi, po drugi strani pa zmanjšanega nastajanja ter izločanja dopamina in serotonina. Najpogostejši znaki odtegnitve so: tremor, razdražljivost, prekomerni jok, nezadostno hranjenje, motnje spanja, zvišan mišični tonus, zvišana telesna temperatura, potenje, tahipneja, tahikardija, bruhanje, odvajanje tekočega blata, lahko tudi konvulzije. Patofiziološki mehanizmi odtegnitve različnih skupin psihotropnih snovi (opioidov, stimulansov, antidepresivov, anksiolitikov, alkohola in kanabisa) se razlikujejo. Na izraženost znakov vpliva stopnja izpostavljenosti ploda psihotropnim snovem in njihovim farmakološkim lastnostim, gestacijska starost in pridružene bolezni novorojenčka. K raznolikosti klinične slike prispevajo tudi genetski in epigenetski dejavniki, ki jih v klinični praksi rutinsko še ne opredeljujemo.

ABSTRACT

KEY WORDS: abstinence syndrome, pathophysiology, neonate, opioids, clinical picture, genetic factors, epigenetics

Neonatal abstinence syndrome is a set of signs that appear after birth, when after prolonged passive exposure of the fetus to psychotropic substances consumed by the mother during pregnancy, the exposure suddenly ceases. Signs of withdrawal in the newborn usually appear two to three days after birth due to increased activation of the central and autonomic nervous system. They occur due to the increased production and release of norepinephrine, acetylcholine, corticotropin and other substances, and the reduced production and secretion of dopamine and serotonin. The most common signs of withdrawal

* Avtorici si delita mesto prvega avtorstva.

¹ Lejla Nanič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

² Darja Novakovič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Asist. Sandra Cerar, dr. med., Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1525 Ljubljana; sandra.cerar@kclj.si

are tremor, irritability, excessive crying, feeding difficulties, sleep disturbances, increased muscle tone, fever, sweating, tachypnea, tachycardia, vomiting, and diarrhea, but may also include convulsions. The pathophysiological withdrawal mechanisms from different groups of psychotropic substances (opioids, stimulants, antidepressants, anxiolytics, alcohol, cannabis) differ. Neonatal withdrawal syndrome is clinically expressed differently and cannot be fully explained. In addition to the degree of exposure of the fetus to psychotropic substances and their pharmacological properties, the expression of signs is also influenced by gestational age and the newborn's associated diseases. Much of the variability in the clinical course is due to genetic and epigenetic factors, which are not yet routinely determined in clinical practice.

UVOD

Odtegnitveni sindrom novorojenčka (OSN) je skupek znakov, ki se pojavijo po rojstvu, ko nenadoma pride do prekinitve dolgotrajne pasivne izpostavljenosti ploda psihotropnim snovem (PS), ki jih je mati uživala v času nosečnosti. V preteklosti je bil OSN predvsem posledica zlorabe morfija in heroina, danes pa se srečujemo s širšo paleto PS, med katerimi so morfij, heroin, metadon, buprenorfin in drugi opioidni analgetiki, anti-depresivi, anksiolitiki, stimulansi, alkohol in kanabis (1). V zadnjem času se zloraba PS povečuje predvsem na račun opioidnih zdravil, ki so predpisana na recept.

Podobni klinični znaki kot pri OSN se pojavijo pri novorojenčkih in starejših otrocih, ki so bili z analgosedativi zdravljeni v intenzivnih enotah. Najpogosteje uporabljena zdravila za analgosedacijo v intenzivnih enotah so opioidi (fentanil, morfij), benzodiazepini (midazolam, lorazepam), ketamin in propofol. Pojavnost iatrogene odtegnitvenega sindroma (IOS) je različna in pogosto podcenjena, saj se znake IOS pripiše drugim pogostim stanjem v intenzivnih enotah (2).

Znaki OSN se običajno pojavijo dva do tri dni po rojstvu in so posledica povečane aktivacije osrednjega in avtonomnega živčevja. Najpogosteje se OSN kaže s tremorjem, razdražljivostjo, prekomernim jokom, nezadostnim hranjenjem, motnjami spanja, zvišanim mišičnim tonusom, zvišano tele-

sno temperaturo ali temperaturno nestabilnostjo, potenjem, tahipnejo, tahikardijo, bruhanjem in odvajanjem tekočega blata, lahko tudi s konvulzijami (3).

V klinični praksi se za oceno resnosti OSN poslužujemo ocenjevalne lestvice po Finneganovi. Na začetek pojava, trajanje in jakost znakov OSN vplivajo farmakološke lastnosti PS, ki jo je uživala nosečnica (vrsta, odmerki, razpolovni čas, afiniteta za vezavo na receptorje, prenos preko posteljice ...) ter sočasna izpostavljenost drugim PS, hitrost ukinitve, gestacijska starost in pridružene bolezni novorojenčka (1). OSN se klinično izraža različno in ga ne znamo pojasniti v celoti.

Za zdaj na podlagi vrste in odmerka PS, ki jo je prejemala mati v času nosečnosti, še ne znamo predvidevati resnosti bolezni, potrebe po farmakološkem zdravljenju ali morebitne neodzivnosti na začetno zdravljenje. Za ustrezno obravnavo bolnikov je pomembno poznavanje patofizioloških mehanizmov OSN.

V prispevku so opisani patofiziološki mehanizmi OSN ter vplivi genetskih in epigenetskih dejavnikov na razvoj OSN.

PATOFIZIOLOGIJA ODVISNOSTI

Na podlagi proučevanja pri odraslih vemo, da so v mehanizmu nastanka odvisnosti vpleteni različni živčni prenašalci in področja osrednjega živčevja (OŽ), ki uravnavajo procese čustvovanja, motivacije, spomina

in nagrajevanja. Neposredno so pri razvoju in vzdrževanju odvisnosti pri odraslih vpleteni trije ključni predeli (4):

- Globoka jedra sive možganovine so udeležena pri nagrajevanju, zaznavanju užitka in ponavljajočem se vedenju pri uživanju PS.
- Mandljasto jedro (lat. *amygdala*) je vpleteno v občutje stresa, neugodja, anksioznosti in razdražljivosti ob odtegnitvi PS.
- Predčelni reženj (prefrontalni korteks) je vključen v izvršilne funkcije z organizacijo misli in aktivnosti, odločanje in prevzemanje nadzora nad vnašanjem PS.

Patofiziološki mehanizmi nastanka OSN še niso povsem razjasnjeni, a vemo, da odtegnitev pri novorojenčkih poteka drugače kot pri odraslih. Na razliko v klinični sliki med novorojenčki in odraslimi vplivajo številni dejavniki, kot so kompleksnost nezrelih povezav med živčnimi celicami in povezav pri novorojenčkih, raznoliko število in aktivnost opioidnih receptorjev ter vključenost različnih živčnih prenašalcev (5). Po podatkih nedavnih raziskav ima vpliv tudi genetika s polimorfizmi posameznih nukleotidov v različnih genih (6).

PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI PRI IZPOSTAVLJENOSTI POSAMEZNIH PSIHOTROPNIH SNOVEM V ČASU NOSEČNOSTI

Opioidi

Opioidi so nadpomenka za naravne in sintetične snovi, ki imajo morfiju podoben učinek. So skupina najpotentnejših analgetikov, ki se zlorablajo tudi kot PS. Opiati so podvrsta opioidov in so ekstrakti opija. Predstavniki opioidov so morfij, kodein, heroin, metadon in fentanil – heroin in metadon sta polsintetična, fentanil pa je sintetični opioid, ki je povezan z IOS (1, 2, 5).

Delovanje opioidov

Opioidi imajo nizko molekulsko maso in so tako vodotopni kot lipidotopni, zato pre-

hajajo žilje posteljice in krvno-možgansko pregrado ploda. Prenos opioidov preko posteljice se (kot tudi za mnoge druge snovi) poveča z naraščanjem gestacijske starosti, sintetični opioidi pa prehajajo posteljico lažje kot polsintetični (5).

Opioidi večinoma delujejo preko opioidnih receptorjev (μ , κ in λ), ki so v velikem številu porazdeljeni v OŽ, nahajajo pa se tudi v perifernem živčevju, prebavilih in številnih drugih sistemih. Gostota porazdelitve in afiniteta μ -receptorjev je za razliko od κ - in λ -receptorjev pri novorojenčkih enaka kot pri odraslih (7). Ob povečani izpostavljenosti opioidom so opioidni receptorji kronično zasedeni in spodbujani. Pomanjkanje opioidov pa poveča receptorško vzdražnost in vodi k povečani aktivnosti cAMP, kar preko zapletenega mehanizma poveča nastajanje in sproščanje številnih živčnih prenašalcev (5, 8).

Mehanizem odtegnitvenega sindroma novorojenčkov zaradi izpostavljenosti opioidom

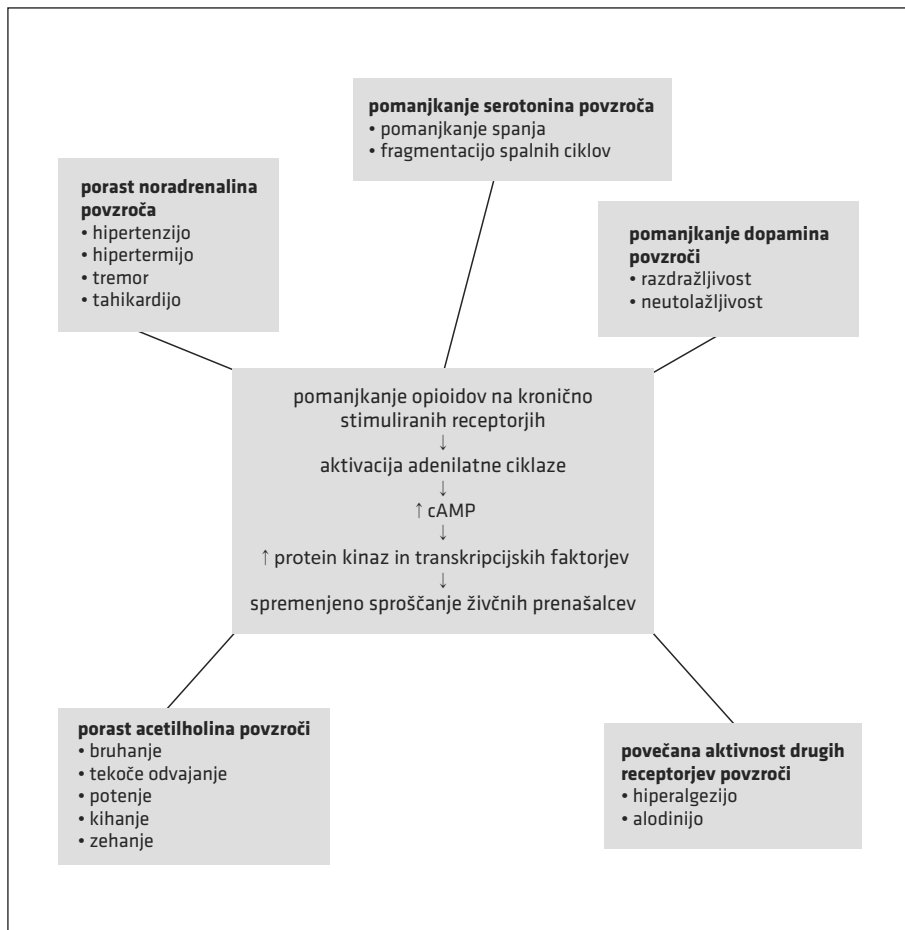
Znaki OSN so posledica povečanega nastajanja in sproščanja noradrenalina, acetilholina, kortikotropina in drugih snovi, na drugi strani pa zmanjšanega nastajanja ter izločanja dopamina in serotonina (5, 8). Shematska ponazoritev mehanizma OSN pri novorojenčkih je predstavljena na sliki 1.

Dopamin

Ob izpostavljenosti opioidom pride do povečanega dopaminergičnega signaliziranja v striatnem delu globokih jeder sive možganovine (ventralni tegmentalni predel) in v priležnem jedru (lat. *nucleus accumbens*) (9). Odtegnitev PS pa povzroči zmanjšano izločanje dopamina iz priležnega jedra, kar vodi v povečano razdražljivost, pri večjih otrocih pa povzroča tudi občutek tesnobe (5).

Noradrenalin

Vodilni mehanizem pri OSN je povečano izločanje noradrenalina. Noradrenalin spada



Slika 1. Shematska ponazoritev mehanizma OSN pri novorojenčkih (5).

v skupino kateholaminov, deluje kot hormon preko α - in β -adrenergičnih receptorjev in je zaradi vpliva na simpatični živčni sistem udeležen v fiziološkem odzivu na stres. V OŽ deluje kot živčni prenašalec. Njegovo glavno mesto izločanja v OŽ je modri predel (lat. *locus coeruleus*, LC), ki leži v sprednjem delu ponsa in je izredno občutljiv na prisotnost opioidov (5). Kljub precej majhnemu številu noradrenergičnih živčnih celic noradrenalin vpliva na številne pomembne možganske funkcije; predvsem na pozornost, budnost, pospešeno procesiranje aferentnih dražljajev, spomin, pripravo na stresni odziv, nemir in anksioznost. Po sintezi se noradrenalin shranjuje

v sinaptičnih mešičkih in se po depolarizaciji živčne celice sprosti v sinaptično špranjo, kjer na postsinaptični živčni celi aktivira receptorje za noradrenalin. Po prekinitvi akcijskega potenciala se ponovno privzame v presinaptično živčno celico. Ob izpostavljenosti opioidom je sproščanje noradrenalina iz živčnih celic v LC v veliki meri zavrt, po ukinitvi opiatov pa postanejo živčne celice v tem predelu močno aktivne – povečano izločanje noradrenalina in posledično moteno uravnavanje avtonomnega živčevja naj bi bila vzrok za večino znakov OSN, med drugim tremor, tahikardijo, hipertenzijo in hipertenzijo (5).

Serotonin

Primarni vir serotonina v OŽ je brazdasto jedro (lat. *nucleus raphe*), katerega delovanje dinamično uravnava izpostavljenost ali odtegnitev od opioidov. Zaradi pomanjkanja opioidov se aktivira os hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza, kar poveča raven kortikotropina. Ta poveča aktivnost γ -aminomaslene kisline (angl. *gamma-aminobutyric acid*, GABA), ki vpliva na zmanjšano izločanje serotonina iz brazdastega jedra (10). Klinično se pomanjkanje serotonina pri novorojenčku kaže z motnjami spanja, pri odrasli populaciji pa prispeva k motnji razpoloženja ob odtegnitvi od opioidov (5, 11).

Acetilholin

Zaradi odtegnitve opioidov se poveča raven živčnega prenašalca acetilholina (12). Povečano holinergično delovanje vpliva na prebavila, kjer povzroči bruhanje in odvajanje tekočega blata, in na avtonomno živčevje, kjer povzroči potenje, kihanje in zehanje. Nenazadnje je odtegnitev od opioidov povezana s hiperalgezijo (5).

Večina opioidov ima kratek razpolovni čas, zato se znaki odtegnitve pojavijo v 48 urah po rojstvu. Izjema je metadon, ki ima daljši razpolovni čas, zato pričetek znakov odtegnitve pričakujemo tudi 72 ur po rojstvu. Pojav prvih znakov OSN kasneje kot pet dni po rojstvu je malo verjeten. Znaki OSN se v prvih desetih dnevih lahko stopnjujejo, saj se metadon počasi izloča iz telesa (1, 5).

Stimulansi

Med stimulanse spadajo kokain, metamfetamin, ekstazi in drugi stimulansi, ki se uporabljajo za zdravljenje motenj razpoloženja, pozornosti, spanja in debelosti (13). Stimulansi povzročajo dolgotrajno aktivacijo simpatičnega živčevja.

Kokain

Kokain zaradi dobre lipidotopnosti in nizke molekulske mase s preprosto difuzijo hitro

prehaja skozi žilje posteljice in krvno-možgansko pregrado ploda. Močno podaljša presinaptično adrenergično spodbujanje z upočasnjem privzemom simpatikomimetičnih živčnih prenašalcev (noradrenalina, serotonina in dopamina) in poveča občutljivost adrenergičnih živčnih končičev za noradrenalin (14). Tako pri nosečnici kot pri plodu povzroča vazokonstrikcijo, tahikardijo in hipertenzijo (1). Zloraba kokaina med nosečnostjo je povezana s povečanim tveganjem za splav in mrtvorojenost, prezgodnjim porodom zaradi predčasnega odpiranja materničnega vratu, z odstopom posteljice in raztrganjem maternice (1, 14).

Zaradi vazokonstrikcije v posteljici je le-ta insuficientna, povzroči kronično hipoksijo ploda z acidozo in posledični zastoj rasti ter manjši obseg glave. Zaradi aktivacije simpatičnega živčnega sistema je presnova maščob pri plodu pospešena, kopičenje maščob in glikogena pa zmanjšano, kar dodatno vodi v zmanjšano telesno težo ploda. Kokain vpliva na migracijo in diferenciacijo živčnih celic, lahko povzroča ishemijsko ali krvavitev v OŽ ter poškoduje žilje mrežnice. Povezan je tudi s prirojenimi nepravilnostmi urogenitalnega trakta in sindromom nenadne smrti novorojenčka (1, 15).

Za razliko od opioidov OSN zaradi kokaina v neonatalnem obdobju ni izrazit in se kaže šele v kasnejšem obdobju z zastankom na področju kognitivnega in govorno-jezikovnega razvoja (1). Neposredni škodljivi učinek kokaina na plodove možgane in zastrupitev s kokainom preko izločanja v materinem mleku po rojstvu lahko povzroči akutni nevtoksični sindrom, ki se kaže z zvišanim mišičnim tonusom, tremorjem, zepmorji dihanja in krči.

Metamfetamin

Spodbujevalni učinek metamfetaminov je podoben kot pri kokainu in je posledica zvišane presinaptične koncentracije dopamina, serotonina in noradrenalina. Znaki odtegnitve metamfetaminov so povezani

s pomanjkanjem dopamina, serotonina in drugih monoaminov (5, 13). Izpostavljenost metamfetaminu pred rojstvom je povezana z nezrelostjo ploda ter znotrajmaterničnim zastojem rasti in ima nevrotoksičen učinek na razvoj OŽ (15).

Alkohol

Otroci mater, ki so med nosečnostjo zlorabljale alkohol, imajo lahko posledice v različnih organih in organskih sistemih. Njihova klinična slika je znana pod pojmom motnja zaradi izpostavljenosti ploda alkoholu (angl. *fetal alcohol spectrum disorder*, FASD), najtežja oblika te bolezni je znana kot fetalni alkoholni sindrom (FAS) (16).

Etanol zlahka prehaja celične membrane in nima svojega receptorja. Vpliva na celično aktivnost in številne procese med razvojem zarodka. Je najpogostejši teratogen. Kritično obdobje izpostavljenosti ploda etanolu je v času organogeneze v prvem trimesečju – ker v tem obdobju nosečnost pogosto še ni znana, nosečnica nevede nadaljuje z uživanjem škodljive snovi (1).

Neugodni učinki uživanja alkohola v nosečnosti se pri plodu lahko kažejo z znotrajmaterničnim zastojem rasti, po rojstvu pa z značilnimi obraznimi potezami in kasneje z nizko rastjo, razvojnim zaostankom ter z vedenjskimi, čustvenimi in kognitivnimi motnjami (1).

Antidepresivi

Med antidepresive prištevamo selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina (angl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), zaviralce ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (angl. *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI) in triciklične antidepresive (TCA). Antidepresivi se predpisujejo tudi v času nosečnosti in dojenja, saj sta depresija in tesnoba v teh obdobjih pogosto prisotni, njihovo predpisovanje pa je v zadnjem času še poraslo (17).

Izpostavljenost ploda SSRI in SNRI v zadnjem trimesečju vodi v OSN, ki se zara-

di povečane količine serotonina in noradrenalina po odtegnitvi kaže predvsem z znaki v OŽ (razdražljivost, tremor, motnje mišičnega tonusa, težave pri hranjenju ter nagnjenost k hipoglikemiji) (5). Zabeleženi so bili posamezni primeri konvulzij. Nekatere vrste SSRI (paroksetin, sertralin ali fluoksetin) so povezane tudi z zastojem rasti ploda in nizko porodno težo ter s tveganjem za razvoj vztrajnega zvišanega pljučnega krvnega tlaka novorojenčka. V več kot polovici primerov se znaki odtegnitve pokažejo znotraj 24 ur po rojstvu in navadno spontano izzvenijo v nekaj dneh (17). Za zdaj ni znanih dokazov, da bi bila uporaba SSRI in SNRI med nosečnostjo povezana s povečanim tveganjem za prirojene nepravilnosti ali z motnjami v duševnem razvoju otroka (18).

TCA delujejo kot antagonist receptorja za N-metil-D-asparaginsko kislino (angl. *N-methyl-D-aspartic acid*, NMDA). Imajo opioidnemu delovanju podoben učinek in zavirajo natrijeve, kalijeve in kalcijeve kanalčke s končnim učinkom povečanja ravni serotonina in noradrenalina. Pri OSN zaradi TCA patofiziološko pride do holi-nergičnega povratnega fenomena (t. i. rebound fenomen) znotraj 72 ur po rojstvu, ki se lahko kaže s konvulzijami (5, 17).

Benzodiazepini

Benzodiazepini so pogosto predpisani anksiolitiki in nemalokrat pride do njihove zlorabe (17).

Benzodiazepini delujejo po mehanizmu povečanja občutljivosti receptorjev za GABA, ki je pomemben zaviralni živčni prenašalec, prisoten v 30 % sinaps. Uporaba visokih odmerkov benzodiazepinov v zadnjem trimesečju nosečnosti pri novorojenčku lahko povzroči sedacijo, premore v dihanju, ohlapnost, težave pri hranjenju in nezadostno pridobivanje telesne teže. Odtegnitev benzodiazepinov zmanjša učinkovito delovanje GABA na receptorje, kar poveča vzdražnost OŽ. Pojav znakov odtegnitve je

nekoliko zakasnen; nastopi en do štiri tedne po rojstvu. Do sedaj ni bilo dokazanih škodljivih učinkov na telesni ali duševni razvoj (17).

Kanabis

Kanabis vsebuje tetrahidrokanabinol (angl. *tetrahydrocannabinol*, THC), ki je ena izmed najpogosteje uporabljenih PS v splošni populaciji. Uporaba med nosečnicami je podcenjena (19).

Lipofilna struktura THC spojini omogoča prehajanje v posteljico in izločanje preko materinega mleka. Kanabinoidni receptorji so prisotni v posteljici in plodovi možganovini že od 14. tedna nosečnosti dalje, njihovo število pa se s trajanjem nosečnosti povečuje. Mehanizem delovanja kanabisa na plodove možgane ni docela poznan – znotrajmaternična izpostavljenost kanabisu vpliva na preureditev kanabinoidnih receptorjev v različnih možganskih predelih ploda (hipokampus, mandljasto jedro, striatno jedro, mezolimbicni sistem), kar vpliva na spremembe v dopaminergičnem in opioidnem sistemu ter vodi v spremembo sistema za nadzor čustev, delovnega spomina in pozornosti (19).

Kanabis je povezan tudi s simetričnim znotrajmaterničnim zastojem rasti in spremenjenim delovanjem imunskega sistema zaradi nepravilnega delovanja limfocitov T (19). Glede na metaanalize je dokazana tudi nedvomna povezava uporabe kanabisa med nosečnostjo z večjo pojavnostjo motenj pozornosti s hiperaktivnostjo in impulzivnostjo pri novorojenčku (1, 19).

ODTEGNITVENI SINDROM PRI NEDONOŠENČKIH

Pojavnost in klinična slika OSN sta manj izraženi pri nedonošenčkih. To pojasnjujemo z različnimi vzroki: krajši čas izpostavljenosti škodljivim snovem, manjši prenos preko posteljice, zmanjšano presnavljanje in izločanje zaradi nezrele ledvične in jetrne funkcije, manjše kopičenje zaradi manj-

še količine maščobnega tkiva ter slabša razvitost in občutljivost receptorjev (1).

ZDRAVLJENJE ODTEGNITVENEGA SINDROMA NOVOROJENČKA

Večina raziskav kot kazalec resnosti OSN uporablja potrebo po farmakološkem zdravljenju ali trajanje bolnišničnega zdravljenja. Ob enaki izpostavljenosti PS pred rojstvom na uspešnost zdravljenja po rojstvu pomembno vplivajo nefarmakološki ukrepi v bolnišnici (prilagojena nega glede na otrokove vedenjske vzorce, vzpostavljanje navezave med materjo in otrokom ter dojenje) (6).

Metaanaliza Wachmana in sodelavcev z vključenimi 11.905 pari novorojenčkov in njihovih mater, odvisnic od opioidov, je pokazala, da je možnost sobivanja matere in otroka po rojstvu (angl. *rooming-in*) zmanjšala potrebo po farmakološkem zdravljenju za do 60 %, skrajšala trajanje nadomestnega zdravljenja novorojenčka z opiodi za 8 do 13 dni, skrajšala čas bolnišničnega zdravljenja za 3 do 17 dni in dvakrat povečala stopnjo vzpostavitve dojenja (20).

Do sedaj opravljene raziskave so vključevale manjše število preiskovancev in so slabo ponovljive. Omejitev je tudi sočasna izpostavljenost drugim snovem in kroničnemu stresu med nosečnostjo, ki tudi vplivata na epigenetski profil (6).

GENETSKI DEJAVNIKI PRI ODTEGNITVENEM SINDROMU NOVOROJENČKA

OSN se klinično kaže različno. Kljub več desetletnemu proučevanju OSN raznolikosti v klinični sliki ne znamo pojasniti v celoti. Na podlagi raziskav enojajčnih dvojčkov je znano, da je nagnjenost k odvisnosti v veliki meri dedna – ocenjuje se, da genetski dejavniki k raznolikosti klinične slike prispevajo 50 % (6).

Na podlagi manjših raziskav je danes znanih nekaj povezav med potekom zdravljenja in različicami v genih za opioidne

receptorje, za encime v presnovi opioidov in dopamina ter za notranji stresni odziv (6, 21).

Pri proučevanju kandidatnih genov v sklopu proučevanja genoma pri odraslih (angl. *genome-wide association study*) so odkrili povezavo med polimorfizmi posameznih nukleotidov (angl. *single nucleotide polymorphism*, SNP) ter tveganjem za razvoj odvisnosti od opioidov in odgovorom na zdravljenje z opiodi pri odraslih in otrocih. SNP-i v genih za μ -opioidni receptor (angl. *opioid receptor mu 1*, *OPRM1*), v genih za presnovno številnih zdravil (angl. *ATP binding cassette subfamily b member 1*, *ABCB1*) in genu za encim za presnovo dopamina v OŽ, katehol-O-metiltransferazo (angl. *catechol-O-methyltransferase*, *COMT*) so povezani z večjim tveganjem za odvisnost od opioidov (6, 22).

Geni za opioidne receptorje

Raziskave kažejo, da lahko SNP-i v genu za μ -opioidni receptor vplivajo na moč veza-ve in prenos signala preko receptorja, kar spremeni fiziologijo delovanja opioidov. Posledično se spremenijo možnosti za razvoj določenih bolezni, med njimi tudi odvisnosti (21).

G-alel različice SNP rs1799971 v genu *OPRM1* se pojavlja pri 12–15 % evropske populacije. Zaradi zamenjave aminokislina asparagina za asparaginsko kislino se trikrat poveča afiniteta za vezavo notranjih opioidov (endorfinov). G-alel je povezan s povečanim tveganjem za odvisnost od opioidov in alkohola (21). Ameriška raziskava 86 parov novorojenčkov in njihovih mater, ki so med nosečnostjo zlorabljele opioide, je pokazala, da so imeli novorojenčki z vsaj eno kopijo G-alela blažjo obliko OSN. To je bilo razvidno iz povprečno osem in pol dni krajšega bolnišničnega zdravljenja in zmanjšanih potreb po farmakološkem zdravljenju. Paradokсно so novorojenčki z G-alelom bolj zaščiteni pred hujšo obliko OSN, a imajo večje tveganje

za razvoj odvisnosti od opioidov v odrasli dobi (22).

Gen *OPRD1* (angl. *opioid receptor delta 1*) kodira δ -opioidni receptor, ki uravnava funkcijo prebavil, dihal, zaznavanje bolečine in analgezijo ter odvisnost. Raziskovalci so odkrili povezavo med alelom rs204076 A tega gena pri materah, odvisnih od opioidov, in hujšo obliko OSN pri njihovih novorojenčkih; le-ti so potrebovali daljše bolnišnično zdravljenje in dodatno farmakološko zdravljenje (23).

Geni za endogene opioidne peptide

Prepronociceptin (PNOC) je predhodnik nociceptina. To je ligand na nociceptinskem receptorju, ki deluje kot živčni prenašalec in modulira zaznavo bolečinskih dražljajev. Nociceptin povzroči zmanjšan prenos dopamina in s tem deluje kot antianalgetik ter pojasni razlike med otroki v stresnem odzivu ob odtegnitvi. Prisotnost manjših alelov SNP rs4732636, rs351776 in rs2614095 v genu za PNOC pri novorojenčkih z OSN je povezana z daljšim bolnišničnim zdravljenjem in povečano potrebo po farmakološkem zdravljenju (23).

Geni za presnovo opioidov

Predmet proučevanja so snovi, ki sodelujejo pri presnovi opioidov. Gen *ABCB1* kodira P-glikoproteinski prenašalec 170 in uravnava absorpcijo, porazdelitev in izločanje morfija in metadona. Manjši aleli SNP-jev rs2032582, rs1128503 in rs1045642 v tem genu so pogosti v evropski populaciji (40–50 % oseb) in so povezani s potrebo po višjih odmerkih metadona v nadomestnem zdravljenju odvisnosti pri odraslih, a niso povezani z resnostjo klinične slike OSN (22).

Analizirali so tudi gene skupine c citokromov P450 (angl. *cytochrome P450*, *CYP*), specifično genov za *CYP2B6* in *CYP2D6*, ki presnavljata metadon, in *CYP3A4*, ki presnavlja buprenorfin. Ker so koncentracije encimov *CYP* pri novorojenčkih različne, so zaključki raziskav nejasni (24).

Aston-Jones in sodelavci so v raziskavi proučevali tudi morebitno povezanost med odtegnitvenim sindromom po ukinitvi morfina in izražanjem genov v LC, vendar zaradi raznovrstnosti tkiv in vedenjskih vzorcev pri posameznikih povezave niso odkrili (25).

Geni za presnovo dopamina

Dopamin je poglavitni živčni prenašalec, ki je udeležen pri razvoju odvisnosti, saj številne PS vplivajo na dvig njegove serumske koncentracije (26). Iz raziskav pri odraslih vemo, da prekomerno izločanje dopamina ob izpostavljenosti PS lahko vpliva na izražanje genov ter na spremembo sinaptičnega delovanja in aktivnosti, kar sčasoma privede do razvoja odvisnosti. Dovzetnost posameznikov za razvoj odvisnosti je različna (9).

COMT ima ključno vlogo pri inaktivaciji dopamina. SNP v genu *COMT* 158 A > G (G-alel) vodi do zamenjave aminokislinske valina za metionin, encim, ki vsebuje metionin, pa ima tri- do štirikrat zmanjšano aktivnost. Odkrili so, da je prisotnost G-alela v genu *COMT* pri novorojenčkih povezana z manjšo potrebo po farmakološkem zdravljenju in s krajšim bolnišničnim zdravljenjem. Predvidevajo, da imajo novorojenčki z OSN ob prisotnosti G-alela višje koncentracije prostih kateholaminov v krvi in posledično boljšo odpornost na stres in odtegnitev (22). SNP rs4680 (158 A > G) v genu *COMT* je bil pri odraslih povezan z manjšo potrebo po zdravljenju z morfijem po operaciji (6).

EPIGENETSKI DEJAVNIKI PRI ODTEGNITVENEM SINDROMU NOVOROJENČKA

Na raznolikost klinične slike OSN poleg razlik v dednem zapisu vpliva tudi različno izražanje genov zaradi vpliva okolja. Epigenetske spremembe, ki jih pri plodu povzročita znotrajmaternični stres in izpostavljenost PS, vodijo do razlik v izraženo-

sti OSN in odzivanju na farmakološko zdravljenje (6).

Pogosta epigenetska sprememba je metilacija citozina. Dolgotrajna izpostavljenost opioidom preko sprememb metilacijskih vzorcev (še posebej CpG-otočkov v promotorski regiji gena) vodi do sprememb v izražanju genov (27–29). Uživanci opioidov imajo po navedbi raziskave višjo raven metilacije gena *OPRM1* v primerjavi s kontrolno skupino in posledično zmanjšano izražanje le-tega ter manjšo količino μ -opioidnih receptorjev (30). Tudi novorojenčki z višjo ravnjo metilacije gena *OPRM1* imajo hujšo klinično sliko odtegnitvenega sindroma in večjo potrebo po zdravljenju z opioidi, trenutno pa še ni znano, ali raven metilacije po rojstvu vztraja do obdobja mladostništva in prispeva k tveganju za razvoj odvisnosti (6). Po drugi strani med ravnjo metilacije *OPRM1* v tkivu posteljice in resnostjo OSN ni bilo povezave in glede na to ugotovitev materini epigenetski vzorci nimajo dokazanega vpliva na resnost OSN (27, 30).

Pri novorojenčkih, ki so bili pred rojstvom izpostavljeni opioidom, je višja raven metilacije prisotna tudi v genu *ABCB1*, vendar povezava s stopnjo metilacije in dolžino bolnišničnega zdravljenja ali s potrebo po farmakološkem zdravljenju ni bila potrjena (29).

ZAKLJUČEK

Patofizioloških mehanizmov pri nastanku OSN ne znamo pojasniti v celoti. Za zdaj klinične slike OSN še ne moremo povezati z genetskimi različicami, ki zapisujejo encime in beljakovine, vključene v mehanizem delovanja PS. Tudi v klinični praksi ne uporabljamo genetskih označevalcev za predvidevanje poteka OSN. Za ukrepanje se odločimo na podlagi klinične slike in znanih mehanizmov delovanja PS, ki jih je mati uživala med nosečnostjo. Genetika in epigenetika sta inovativni raziskovalni vedi, ki obetata izboljšanje razumevanja raznolikosti OSN in odziva posameznikov na zdravljenje.

LITERATURA

1. Gardner SL, Carter BC, Enzman-Hines M, et al. *Merenstein & gardner's handbook of neonatal intensive care*. 8th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2016.
2. Ávila-Alzate JA, Gómez-Salgado J, Romero-Martín M, et al. Assessment and treatment of the withdrawal syndrome in paediatric intensive care units: Systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99 (5): e18502.
3. McQueen K, Murphy-Oikonen J. Neonatal abstinence syndrome. *N Engl J Med*. 2016; 375 (25): 2468–79.
4. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US); Office of the Surgeon General. *The neurobiology of substance use, misuse, and addiction*. In: *Facing addiction in America: The surgeon general's report on alcohol, drugs, and health*. Washington (DC): US Department of Health and Human Services; 2016.
5. Kocherlakota P. Neonatal abstinence syndrome. *Pediatrics*. 2014; 134 (2): e537–61.
6. Wachman EM, Farrer LA. The genetics and epigenetics of neonatal abstinence syndrome. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019; 24 (2): 105–10.
7. Barr GA, McPhie-Lalmansingh A, Perez J, et al. Changing mechanisms of opiate tolerance and withdrawal during early development: Animal models of the human experience. *ILAR J*. 2011; 52 (3): 329–41.
8. Rehni AK, Jaggi AS, Singh N. Opioid withdrawal syndrome: Emerging concepts and novel therapeutic targets. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2013; 12 (1): 112–25.
9. Nestler EJ, Lüscher C. The molecular basis of drug addiction: Linking epigenetic to synaptic and circuit mechanisms. *Neuron*. 2019; 102 (1): 48–59.
10. Lunden JW, Kirby LG. Opiate exposure and withdrawal dynamically regulate mRNA expression in the serotonergic dorsal raphe nucleus. *Neuroscience*. 2013; 254: 160–72.
11. Goeldner C, Lutz PE, Darq E, et al. Impaired emotional-like behavior and serotonergic function during protracted abstinence from chronic morphine. *Biol Psychiatry*. 2011; 69 (3): 236–44.
12. Capasso A, Gallo C. Molecules acting on CB1 receptor and their effects on morphine withdrawal in vitro. *Open Biochem J*. 2009; 3: 78–84.
13. Smid MC, Metz TD, Gordon AJ. Stimulant use in pregnancy: An under-recognized epidemic among pregnant women. *Clin Obstet Gynecol*. 2019; 62 (1): 168–84.
14. Riezzo I, Fiore C, De Carlo D, et al. Side effects of cocaine abuse: Multiorgan toxicity and pathological consequences. *Curr Med Chem*. 2012; 19 (33): 5624–46.
15. Jablonski SA, Williams MT, Vorhees CV. Mechanisms involved in the neurotoxic and cognitive effects of developmental methamphetamine exposure. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2016; 108 (2): 131–41.
16. Jelenko-Roth P. Duševno zdravje v obporodnem obdobju. Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2018.
17. Rennie JM. *Rennie & Robertson's textbook of neonatology*. Edinburgh: Elsevier; 2012.
18. Betcher HK, Wisner KL. Psychotropic treatment during pregnancy: Research synthesis and clinical care principles. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020; 29 (3): 310–8.
19. Roncero C, Valriberas-Herrero I, Mezzatesta-Gava M, et al. Cannabis use during pregnancy and its relationship with fetal developmental outcomes and psychiatric disorders. A systematic review. *Reprod Health*. 2020; 17 (1): 25.
20. Wachman EM, Schiff DM, Silverstein M. Neonatal abstinence syndrome: Advances in diagnosis and treatment. *JAMA*. 2018; 319 (13): 1362–74.
21. Bauer IE, Soares JC, Nielsen DA. The role of opioidergic genes in the treatment outcome of drug addiction pharmacotherapy: A systematic review. *Am J Addict*. 2015; 24 (1): 15–23.
22. Wachman EM, Hayes MJ, Brown MS, et al. Association of OPRM1 and COMT single-nucleotide polymorphisms with hospital length of stay and treatment of neonatal abstinence syndrome. *JAMA*. 2013; 309 (17): 1821–7.
23. Wachman EM, Hayes MJ, Sherva R, et al. Variations in opioid receptor genes in neonatal abstinence syndrome. *Drug Alcohol Depend*. 2015; 155: 253–9.
24. Fanni D, Ambu R, Gerosa C, et al. Cytochrome P450 genetic polymorphism in neonatal drug metabolism: Role and practical consequences towards a new drug culture in neonatology. *Int J Immunopathol and Pharmacol*. 2014; 27 (1): 5–13.
25. Aston-Jones G, Kalivas PW. Brain norepinephrine rediscovered in addiction research. *Biol Psychiatry*. 2008; 63 (11): 1005–6.
26. Patriquin MA, Bauer IE, Soares JC, et al. Addiction pharmacogenetics: A systematic review of the genetic variation of the dopaminergic system. *Psychiat Genet*. 2015; 25 (5): 181–93.

27. Wachman EM, Wang A, Isley BC, et al. Placental OPRM1 DNA methylation and associations with neonatal opioid withdrawal syndrome, a pilot study. *Explor Med.* 2020; 1 (3): 124–35.
28. Doebling A, Oertel BG, Sittl R, et al. Chronic opioid use is associated with increased DNA methylation correlating with increased clinical pain. *Pain.* 2013; 154 (1): 15–23.
29. McLaughlin P, Mactier H, Gillis C, et al. Increased DNA methylation of ABCB1, CYP2D6, and OPRM1 genes in newborn infants of methadone-maintained opioid-dependent mothers. *J Pediatr.* 2017; 190: 180–4.
30. Nielsen DA, Utrankar A, Reyes JA, et al. Epigenetics of drug abuse: Predisposition or response. *Pharmacogenomics.* 2012; 13 (10): 1149–60.

Prispelo 16. 8. 2021