

Czy płód może odczuwać ból?

Is fetus able to feel pain?

Kosińska-Kaczyńska Katarzyna, Wielgoś Mirosław

I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego,
Warszawa, Polska

Streszczenie

Na podstawie hormonalnych i hemodynamicznych reakcji płodu na bodźce bólowe, podstaw neuroanatomicznych oraz obserwacji dzieci urodzonych przedwcześnie stwierdzono, iż płód ludzki jest zdolny do odczuwania bólu po 24. tygodniu ciąży.

Niewykluczone jednak, iż nawet we wcześniejszym okresie rozwoju płód może odczuwać ból. W obliczu rozwijających się wewnątrzmacicznych technik diagnostycznych i terapeutycznych, nowym wyzwaniem staje się nie tylko anestezja, lecz również odpowiednia analgezja płodu.

Artykuł prezentuje historię badań nad nocycepcją płodu oraz implikacje, jakie niosą one dla współczesnej medycyny.

Słowa Kluczowe: **ból / nocycepcja / płód / świadomość /**

Abstract

On the basis of fetal hormonal and hemodynamic responses to pain related stimuli, neuroanatomy and observations of preterm babies, it was concluded that human fetus is able to feel pain after 24 weeks gestation.

However, it is possible that the fetus may feel pain even before that time. With the development of intrauterine diagnostic and therapeutic procedures, it is crucial to provide fetuses undergoing painful procedures not only with anesthesia but also analgesia.

The article presents fetal pain research history and its implications for medicine.

Key words: **pain / nociception / fetus / awareness /**

Adres korespondencyjny:

Katarzyna Kosińska-Kaczyńska
I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Pl. Starynkiewicza 1/3
02-015 Warszawa, Polska
tel. 22 502 14 30, 608087721
fax 22 502 21 57
e-mail: kasiakosinska@wp.pl

Otrzymano: **10.10.2010**
Zaakceptowano do druku: **20.01.2011**

Fizjologiczne reakcje płodu na ból

Od kilkunastu lat w piśmiennictwie światowym toczy się dyskusja dotycząca możliwości odczuwania bólu przez płód ludzki.

Jako pierwsi problem ten poruszyli Giannakoulopoulos i jego współpracownicy, który w latach 1992-93 przeprowadził doświadczenie z udziałem płodów ludzkich w wieku od 20 do 34 tygodni ciąży, u których przeprowadzano kordocentezę lub transfuzję wewnątrzmaciczną ze wskazań medycznych. W zależności od warunków technicznych dostęp do krążenia płodowego uzyskiwano poprzez nakłucie żyły pępowinowej w miejscu przyłączenia łożyskowego pępowiny (zabiegi przezłożyskowe) bądź żyły wewnątrz wątroby płodu (zabiegi przezowodniowe). Ponieważ pętle pępowiny nie są unerwione czuciowo, założono iż ich punkcja jest dla płodu bodźcem obojętnym. Zabiegi przeprowadzane drugą techniką wiązały się z nakłuciem powłok jamy brzusznej płodu. Zaobserwowano istotnie statystyczny wzrost stężenia kortyzolu oraz β -endorfin we krwi płodów poddawanych zabiegom przezwodniowym już od 23 tygodnia ciąży [1]. Praca ta rozpoczęła dyskusję na temat odczuwania bólu przez płód.

Przedstawiane w późniejszych latach reakcje płodu na ostre bodźce bólowe można podzielić na hormonalne i hemodynamiczne. Porównywano stężenia kortykoliberyny (CRH) i hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) oraz noradrenaliny w zależności od techniki przeprowadzanej transfuzji wewnątrzmacicznej. Stężenia CRH nie różniły się między analogicznymi grupami badanych płodów w wieku od 20 do 38 tygodni ciąży oraz nie zmieniały się w trakcie zabiegu [2]. W grupie zabiegów przezwodniowych zaobserwowano znaczący wzrost stężenia noradrenaliny (od 25 tygodnia ciąży, badane płody w wieku 18 – 37 tygodni) i wyższe stężenia ACTH we krwi płodów [2, 3]. W odpowiedzi na ból noradrenalina wydzielana była wcześniej niż kortyzol.

Poza badaniami statusu hormonalnego, opublikowano również doniesienia o hemodynamicznych reakcjach płodów na bodźce bólowe. Centralizację krążenia zaobserwowano u płodów poddanych nakłuciom w trakcie różnych zabiegów diagnostycznych i terapeutycznych (między innymi punkcji torbieli jajnika, założenia drenażu pęcherzowo-owodniowego, przezwodniowych transfuzji wewnątrzmacicznych). Jako oceny oporu naczyń mózgowych użyto wskaźnika pulsacji tętnicy środkowej mózgu (*middle cerebral artery pulsatility index* – MCA PI). W przypadku płodów poddanych zabiegom przezwodniowym zaobserwowano istotne obniżenie MCA PI w porównaniu z płodami poddanymi jedynie punkcji pępowiny. Reakcja ta miała miejsce w czasie 4 minut od rozpoczęcia zabiegu i występowała już u 18-tygodniowego płodu (badane płody miały od 18 do 36 tygodni ciąży) [4]. Podczas transfuzji mierzono także wskaźnik pulsacji tętnicy udowej płodu i zaobserwowano jego istotne zwiększenie w grupie zabiegów przezwodniowych [5]. Oba doświadczenia świadczą o redystrybucji przepływu krwi – opór w naczyniach mózgowych spada, zwiększając przepływ w krążeniu mózgowym, natomiast opór w tętnicach kończyn wzrasta, zmniejszając przepływ krwi w krążeniu obwodowym.

Neuroanatomia

Rozwój układu nerwowego i narządów zmysłów pozwala domniemywać, kiedy płód może nabywać zdolności do odczuwania bólu. Pierwszym piętrem układu nocyceptywnego są

receptory zlokalizowane w powłokach i mięśniach oraz włókna przewodzące bodźce bólowe do rdzenia kręgowego, czyli włókna C i A- δ neuronów zlokalizowanych zwojach rdzeniowych. Tworzą one synapsy z komórkami rogów tylnych istoty szarej rdzenia kręgowego od 10 tygodnia ciąży. Biorą także udział w tworzeniu łuku odruchowego na poziomie rdzenia. Pierwsze nocyceptory pojawiają się w skórze w okolicy ust już w 7. tygodniu życia [6]. Łączą się one z nagimi zakończeniami nerwowymi włókien C. Unerwienie czuciowe skóry kończyn rozwija się od 11 tygodnia, tułowia od 15, a do 20 tygodnia nocyceptory są już zlokalizowane w całej skórze i mięśniach, ale dojrzałość osiągają dopiero około 24-28 tygodnia [7, 8]. Reakcje na dotyk pojawiają się około 7-8 tygodnia życia, gdy dotykanie okolicy ust skutkuje odwróceniem głowy [9]. W pełni wykształcony łuk odruchowy rdzeniowy funkcjonuje od 19 tygodnia życia wewnątrzmacicznego [10].

Około 22 tygodnia wykształcają się drogi rdzeniowo-wzgórzowe, będące kolejnym piętrem układu odczuwania bólu. Ich mielinizacja trwa do 29 tygodnia [11]. Pierwsze synapsy wzgórzowo-korowe powstają w 24 tygodniu życia. Drogi wzgórzowo-korowe są kluczowe dla układu nocyceptywnego. Neurony korowe rozpoczynają migrację od strefy okołojądrowej od 8 tygodnia, jednak różnicowanie się kory czuciowej jako jednostki strukturalnej rozpoczyna się w 17 tygodniu [12].

Połączenia wzgórzowo-korowe początkowo tworzą się pomiędzy wzgórzem a specyficznymi neuronami, które intensywnie różnicują się pomiędzy 17 a 25 tygodniem, lecz zanikają po 30. tygodniu w procesie apoptozy [13]. Ta strefa przejściowa neuronów (tak zwana *subplate*) pojawia się wcześniej w okolicy somatosensorycznej niż we wzrokowej i osiąga ponad czterokrotnie większą grubość od kory czuciowej w mózgu płodu. Ostateczne połączenia wzgórzowo-korowe (kora czołowa) powstają od 29-30 tygodnia życia wewnątrzmacicznego, a ich mielinizacja trwa do 37 tygodnia [11].

Od 20-24 tygodnia pojawia się aktywność elektroencefaliczna mózgu [14]. Jest ona pierwszym dowodem integralności kory mózgowej. Staje się ona zsynchronizowana od 26 tygodnia, a od 30 wykazuje już rytm sen-czuwanie [6].

Układ nocyceptywny płodu nie jest tylko niedojrzałą wersją odpowiadającego układu osoby dorosłej. Obszar skóry unerwiony przez jeden neuron rdzenia jest proporcjonalnie większy u płodu niż u osoby dorosłej. Zanim dojrzeją włókna C, część bodźców bólowych może być również transmitowana włóknami A- β [15]. Można wnioskować z tego, iż płód nie potrafi dokładnie lokalizować bodźca bólowego oraz wiele różnych bodźców może wywoływać wrażenie bólu.

Układ nerwowy osób dorosłych dysponuje mechanizmami ograniczającymi przewodzenie bodźców bólowych do kory mózgowej. Drogi zstępujące hamowania bólu (noradrenergiczne i serotonergiczne) rozwijają się znacznie później niż pozostałe elementy układu nocyceptywnego, prawdopodobnie już po urodzeniu. Strukturalnie są one związane z okołowodociągową substancją szarą w śródmózgowiu oraz jądrem szwu w rdzeniu przedłużonym. Ich funkcjonowanie przypomina bramkę hamującą dla bodźców, osiągających wyższe piętra układu nerwowego [16]. Można wnioskować więc, iż szersze spektrum bodźców o mniejszym nasileniu może wywoływać natężone reakcje bólowe u płodu ludzkiego [17].

Czy płód może odczuwać ból?

Reakcje na ból u dzieci urodzonych przedwcześnie

U dzieci urodzonych w 26 tygodniu po nakłuciu skóry zaobserwowano odruch cofania [18]. Reakcja ta jest jednak jedynie lukiem odruchowym na poziomie rdzenia kręgowego [14].

U noworodków urodzonych po 28 tygodniu zaobserwowano mimikę odpowiadającą mimice dzieci odczuwających ostry ból oraz wzrost ciśnienia tętniczego krwi podczas intubacji bez znieczulenia [19]. Mimika bólowa oraz zmiany fizjologiczne w postaci wzrostu częstości rytmu serca zaobserwowano nawet u dzieci urodzonych w 27 tygodniu ciąży [20]. Na tej podstawie można wnioskować, iż do takich samych reakcji zdolny jest płód w 27-28 tygodniu życia wewnątrzmacicznego. Pierwsze badania reakcji noworodków na stres polegały na mierzeniu stężenia kortyzolu w krwi pępowinowej podczas porodów fizjologicznych i zabiegowych [21].

Reakcje na ból w postaci wzrostu stężenia katecholamin i kortyzolu we krwi odnotowano również u dzieci urodzonych przedwcześnie, poddawanych operacjom kardiochirurgicznym (ligacjom przetrwałego przewodu tętniczego) bez analgezji [22]. Mózgową reakcją na ból mierzono, analizując poziom utlenowania krwi w korze czuciowej po zastosowaniu bodźca bólowego za pomocą spektroskopii bliskiej podczerwieni w czasie rzeczywistym u dzieci urodzonych przedwcześnie. Reakcje w postaci zwiększenia stężenia hemoglobiny utlenowanej nad korą czuciową stwierdzono już u noworodków urodzonych w 25 tygodniu ciąży [23].

Od którego tygodnia płód odczuwa ból?

Problem nocycepcji płodu ma ogromne znaczenie w obliczu szybkiego rozwoju technik diagnostyki i terapii wewnątrzmacicznej. Jak zauważył Mellor, zapobieganie i leczenie bólu to jedno z podstawowych praw każdego człowieka, niezależnie od jego wieku [24].

Początkowo noworodki i niemowlęta uznawane były za niezdolne do odczuwania bólu i poddawano je inwazyjnym zabiegom i operacjom bez analgezji. Radykalne zmiany w tym stanowisku wprowadził Kanwaljeet Anand. Jako pierwszy zastosował pełne znieczulenie operowanych noworodków zamiast dotychczasowej sedacji.

Obecnie w piśmiennictwie światowym toczy się burzliwa debata dotycząca granicy czasowej odczuwania bólu przez ludzkie płody. Naukowcy prezentują często radykalnie różne poglądy na temat nocycepcji. Glover i Fisk, autorzy prac dotyczących reakcji stresowych w życiu wewnątrzmacicznym, stoją na stanowisku, iż płód ludzki może odczuwać ból już po 20 tygodniu [25]. Van de Velde twierdzi, iż płód na pewno jest zdolny do reakcji na bodźce bólowe po 24 tygodniu, natomiast możliwe jest, iż częściowo nabywa tej zdolności już od 16 tygodnia ciąży [26]. Nie wiadomo, czy płód ma świadomość niezbędną do pełnego odczuwania bólu. Można jednak uznać, iż od momentu rozwoju wszystkich potrzebnych do tego struktur, świadomość u płodu jest możliwa po 30 bądź po 35 tygodniu [27, 28]. W związku z tym część autorów stoi na stanowisku, iż płód może odczuwać ból dopiero po 30 tygodniu [27, 29]. Przeciwnicy tych teorii twierdzą, iż płód nie jest świadomy w życiu wewnątrzmacicznym i w związku z tym nie może odczuwać bólu [30, 31].

W 2007 roku Lowery zaproponował odróżnienie w przypadku płodu świadomego odczuwania bólu od nieświadomej rejestracji

bodźców bólowych, czyli nocycepcji [13]. Nocycepcja jest aktywacją dróg bólowych na poziomie podkorowym bez udziału świadomości, natomiast odczuwanie bólu wymaga świadomej percepcji bodźca jako nieprzyjemnego.

Analgeza i anestezja płodu

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists w 1996 roku w wytycznych, dotyczących terminacji ciąży z powodu wad płodu, stwierdziło, iż należy uznać zdolność do odczuwania bólu przez płód po 26 tygodniu [32]. Rok później w raporcie na temat świadomości płodu przesunięto tę granicę na 24 tygodnie, a w 1998 roku w kolejnych wytycznych odnośnie terminacji ciąży zalecono unikanie możliwości zadawania bólu płodom niezależnie od wieku ciąży [33, 34]. W 2005 roku część Stanów Zjednoczonych Ameryki, między innymi Kalifornia, Kentucky, Nowy Jork czy Oregon, wprowadziły obowiązek informowania kobiet, iż płód może odczuwać ból po 20 tygodniu i podczas procedur późnych terminacji ciąży należy poddać go znieczuleniu [14]. W 2006 roku Izba Reprezentantów USA debatowała nad Unborn Child Pain Awareness Act (Akt Dotyczący Odczuwania Bólu przez Dzieci Nienarodzone), wystarczające poparcie uzyskał on w 2010 roku [35].

Wraz z rozwojem technik diagnostycznych i terapeutycznych rośnie liczba patologii płodu możliwych do korekcji lub leczenia przed urodzeniem. Pierwszy płodowy zabieg chirurgiczny przeprowadzili w 1884 roku Cohnstein i Zuntz na częściowo wyłonionych z macicy płodach owiec [36].

Obecnie wiele patologii rozpoznanych prenatalnie można poddać terapii wewnątrzmacicznej [37, 38]. Bez względu na to, czy płód odczuwa ból, analgeza i anestezja płodu służą również innym ważnym celom: zapewniają zwiótczenie płodu podczas procedur inwazyjnych, znoszą hormonalną reakcję stresową, która może pogarszać przebieg rekonwalescencji po zabiegu, a także prawdopodobnie zmniejszają negatywny wpływ interwencji medycznych na dalszy rozwój neurobehawioralny płodu. Dla każdej z tych procedur dyskutowane są obecnie techniki stosowania znieczulenia u płodu. Już od 20 tygodnia ciąży w mózgu i rdzeniu kręgowym płodu znajdują się receptory μ , wydaje się więc, iż opioidy będą skutecznymi środkami znieczulającymi dla płodów [20].

Zabiegi diagnostyczne i terapeutyczne na płodzie mają także wpływ na kobietę ciężarną. Znieczulenie ciężarnej i płodu podczas poszczególnych zabiegów wewnątrzmacicznych stanowi złożony problem. Oboje pacjenci wymagać mogą różnych poziomów znieczulenia, ale jednocześnie anestezja i analgeza, której poddana jest ciężarna, ma ogromny wpływ na płód.

W otwartej chirurgii płodu i procedurze EXIT ciężarna poddawana jest znieczuleniu ogólnemu. Gazy anestetyczne przez transport łożyskowy zapewniają również anestezję płodu [39]. Leki te mają jednak działanie nasenne, nie przeciwbólowe. W otwartych operacjach można rozważyć podawanie płodom opioidów domięśniowo lub dożylnie. Nie poznano jednak dotychczas farmakokinetyki wchłaniania leków stosowanych domięśniowo u płodu. W zabiegach mało inwazyjnych, jak punkcje i zakładanie drenaży, ciągła dożylna infuzja pochodnych fentanylu u ciężarnej, oprócz miejscowego znieczulenia jej powłok brzusznych, zapewnia odpowiedni poziom znieczulenia płodu. Remifentanyl przechodzi przez łożysko i jest szybko metabolizowany także u płodu, co znosi ryzyko wystąpienia depresji

oddechowej u noworodka w przypadku konieczności wykonania natychmiastowego cięcia cesarskiego. W przypadku wewnątrzmacicznych zabiegów chirurgii endoskopowej znieczulenie ogólne ciężarnej nie jest konieczne, a jest obciążone zbyt dużym ryzykiem powikłań, by stosować je jedynie dla uzyskania znieczulenia płodu. Leki analgetyczne można w części przypadków podawać bezpośrednio do naczyń płodu [40].

Podsumowanie

Współczesna medycyna traktuje płód ludzki jako odrębnego pacjenta. Wraz z rozwojem technik diagnostycznych i terapeutycznych oraz wzrostem liczby patologii płodu, które stają się możliwe do leczenia wewnątrzmacicznego, problem odczuwania przez płód bólu będzie poruszany coraz częściej.

Zagadnienie nocycepcji, bądź świadomego odczuwania bólu przez płód ludzki, pozostaje nadal w sferze dyskusji i teorii. Nieliczne doniesienia naukowe, pozwalające pośrednio wnioskować na ten temat, nie pozwalają jak dotychczas na jednoznaczne określenie, czy i kiedy płód nabywa zdolności do odbioru bodźców bólowych. Dlatego też każde badanie naukowe i każdy głos, podejmujący tą trudną dyskusję, mogą wnieść ogromny wkład w rozwój medycyny perinatalnej w przyszłości.

Piśmiennictwo

- Giannakoulou X, Sepulveda W, Kourtis P, [et al.]. Fetal plasma cortisol and β -endorphin response to intrauterine needling. *Lancet*. 1994, 344, 77-81.
- Gitau R, Fisk N, Glover V. Human fetal and maternal corticotrophin releasing hormone responses to acute stress. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004, 89, F29-F32.
- Giannakoulou X, Tiexeira J, Fisk N, [et al.]. Human fetal and maternal noradrenaline responses to invasive procedures. *Ped Res*. 1999, 45, 494-499.
- Teixeira J, Fogliani R, Giannakoulou X, [et al.]. Fetal haemodynamic stress response to invasive procedures. *Lancet*. 1996, 347, 624.
- Smith R, Glover V, Fisk N. Acute increase in femoral artery resistance in response to direct physical stimuli in the human fetus. *BJOG*. 2003, 110, 916-921.
- Vanhatalo S, van Nieuwenhuizen O. Fetal pain? *Brain Dev*. 2000, 22, 145-150.
- Wolf A. Development and evaluation of pain and the stress response. In: Paediatric Anaesthesia, Principles and Practice. Eds. Bissonnette B, Dalens B. New York: McGraw-Hill. 2002, 187-200.
- Ismail K, Wilson M, Kilby D. Fetal pain and analgesia. *Curr Obstet Gynaecol*. 2000, 10, 214-217.
- Derbyshire S. Fetal pain: do we know enough to do the right thing? *Reprod Health Matters*. 2008, 16, 117-126.
- Simons S, Tibboel D. Pain perception development and maturation. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006, 11, 227-231.
- Fitzgerald M, Beggs S. The neurobiology of pain: developmental aspects. *Neuroscientist*. 2001, 7, 246-257.
- Smith R, Gitau R, Glover V, [et al.]. Pain and stress in human fetus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000, 92, 161-165.
- Lowery C, Hardman M, Manning N, [et al.]. Neurodevelopmental changes of fetal pain. *Semin Perinatol*. 2007, 31, 275-282.
- Lee S, Ralston H, Drey E, [et al.]. Fetal Pain: A Systematic Multidisciplinary Review of the Evidence. *JAMA*. 2005, 294, 947-954.
- Fitzgerald M, Butcher T, Shortland P. Developmental changes in the laminar termination of A fibre cutaneous sensory afferents in the rat spinal cord dorsal horn. *J Comp Neurol*. 1994, 348, 225-233.
- Hiller S, Zegarska Z. Rdzeń przedłużony. Most. Anatomia człowieka. Red. Bochenek A, Reicher M. Warszawa: PZWL. 1997, 127-180.
- Derbyshire S. Foetal pain? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2010, 24, 647-655.
- Andrews K, Fitzgerald M. The cutaneous withdrawal reflex in human neonates: sensitization, receptive fields, and the effects of contralateral stimulation. *Pain*. 1994, 56, 95-101.
- Craig K, Whitfield M, Grunau R, [et al.]. Pain in the preterm neonate: behavioural and physiological indices. *Pain*. 1993, 53, 287-299.
- Gibbins S, Stevens B, McGrath P, [et al.]. Comparison of pain responses in infants of different gestational ages. *Neonatology*. 2007, 93, 10-18.
- Chelmicki Z, Baumert M, Chelmicka A. Stężenie kortyzolu w surowicy krwi matki i krwi pępowinowej w różnych sposobach zakończenia ciąży. *Ginekol Pol*. 1996, 67, 283-286.
- Anand K, Sippell W, Aynsley-Green A. Randomised trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects on the stress response. *Lancet*. 1987, 1, 62-66.
- Slater R, Cantarella A, Gallella S, [et al.]. Cortical Pain Responses in Human Infants. *J Neurosci*. 2006, 26, 3662-3666.
- Mellor D, Diesch T, Gunn A, [et al.]. The importance of "awareness" for understanding fetal pain. *Brain Res Rev*. 2005, 49, 455-471.
- Glover V, Fisk N. Fetal pain: implications for research and practice. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999, 106, 881-886.
- Van de Velde M, Jani J, De Buck F, [et al.]. Fetal pain perception and pain management. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006, 11, 232-236.
- Brusseau R. Developmental perspectives: is the fetus conscious? *Int Anesthesiol Clin*. 2008, 46, 11-23.
- Smith R. Fetal awareness. *Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009, 19, 115-116.
- Benatar D, Benatar M. A pain in the fetus: toward ending confusion about fetal pain. *Bioethics*. 2001, 15, 57-76.
- McCullagh P. Do fetuses feel pain? Can fetal suffering be excluded beyond reasonable doubt? *BMJ*. 1997, 314, 302-303.
- Leuning R. Fetus: discussion of pain perception. Presence of consciousness is required. *Kinderkrankenschwester*. 2006, 25, 408.
- Termination of Pregnancy for Fetal Abnormality in England, Wales and Scotland. London: RCOG Press, 1996.
- Fetal Awareness: Report of a Working Party. London: RCOG Press, 1997.
- A Consideration of the Law and Ethics in relation to Late Termination of Pregnancy for Fetal Abnormality (Report of the RCOG Ethics Committee). London: RCOG Press, 1998, 16.
- The Unborn Child Pain Awareness Act of 2010. S. 51. Available online: http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getdoc.cgi?dbname=109_cong_bills&docid:fs51s.txt.pdf.
- Adamson K. Current concepts: fetal surgery. *N Engl J Med*. 1966, 275, 204-206.
- Mitkowska-Woźniak H, Wender-Ożegowska E, Blaszczyński M, [i wsp.]. Przepuklina przeponowa u płodu - możliwości diagnostyczne i terapeutyczne. *Ginekol Pol*. 2003, 74, 227-233.
- Parlakgumus H, Tarim E, Ezer S. Diagnostyka prenatalna potworniaka regionu krzyżowoguziczego - dwa przypadki o różnym przebiegu. *Ginekol Pol*. 2009, 80, 445-448.
- Gaiser R, Kurth C. Anesthetic considerations for fetal surgery. *Semin Perinatol*. 1999, 23, 507-14.
- Tran K. Anesthesia for fetal surgery. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010, 15, 40-45.