Universiteit Leiden
The Netherlands

Fetal Pain

Adama van Scheltema, P.

Citation
Adama van Scheltema, P. (2011, November 3). *Fetal Pain*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/18018

Version:	Corrected Publisher's Version
License:	Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden
Downloaded from:	https://hdl.handle.net/1887/18018

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Chapter 7

Samenvatting

Samenvatting, discussie en suggesties voor toekomstig onderzoek

Er ontstaan steeds meer toepassingen voor invasieve foetale ingrepen. Een groeiend aantal foetale ziekten en afwijkingen kan prenataal behandeld worden, met toenemende kans op succes met betrekking tot overleving. Er is echter nog maar weinig bekend over foetaal bewustzijn, foetale stress en de mogelijkheid dat een foetus pijn ervaart ten gevolge van invasieve foetale ingrepen.
Dit proefschrift beschrijft de resultaten van de NO PAIN studie, een studie waarbij gekeken is naar de veranderingen van foetale stresshormonen ten gevolge van intrauteriene transfusies. Daarnaast is het effect van foetale pijnstilling op deze stresshormonen onderzocht. Hemodynamische en hormonale veranderingen werden gemeten in foetaal bloed, voorafgaand aan en na afloop van intrauteriene transfusies waarbij de zwangere een infuus kreeg met remifentanil of placebo.

In **hoofdstuk 1** wordt de motivatie voor het verrichten van de studie beschreven. Het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) is het nationale verwijscentrum voor invasieve foetale therapie. Gedurende invasieve procedures wordt over het algemeen zorg gedragen voor maternale pijnstilling in meer of mindere mate. De foetus zou ook profijt zou kunnen hebben van pijnstilling, aangezien er aanwijzingen zijn dat een foetus reageert op pijnprikkels met veranderde hemodynamiek en afgifte van stress hormonen. Verrassend genoeg is echter alle kennis omtrent foetale stressreacties gebaseerd op de uitkomsten van slechts één studiegroep [1]. De NO PAIN studie is verricht om in een grotere patiëntengroep de bevindingen die eerder werden gerapporteerd, te evalueren.

Pijn is een subjectieve beleving. Dit maakt het bijzonder lastig te onderzoeken bij foetussen, omdat we niet kunnen vragen aan de foetus of hij of zij pijn heeft. Om de vraag te beantwoorden of een foetus in staat is tot het ervaren van stress of pijn, moet gezocht worden naar alternatieve meetmethoden. Zoals we beschrijven in **hoofdstuk 2**, kan het vraagstuk of een foetus in staat kan zijn om pijn te voelen, vanuit verschillende invalshoeken worden benaderd. We beschrijven zowel de definitie van 'pijn', als de criteria waaraan voldaan moet worden om in staat te kunnen zijn om pijn te voelen. Aangezien een foetus een wezen in ontwikkeling is, lijkt het aannemelijk dat een foetus niet vanaf het prilste begin in staat zal zijn om pijn te voelen. Het is echter onduidelijk vanaf welke zwangerschapsduur de ontwikkeling van de foetus ver genoeg gevorderd is om in staat te zijn te reageren op een pijnprikkel.

De foetale anatomische en neurofysiologische ontwikkeling en de foetale rijping van gedrag en reactief vermogen worden beschreven. De neuroanatomische ontwikkeling in acht nemend, lijkt het redelijk om aan te nemen dat het zenuwstelsel van een foetus vanaf ten minste de tweede helft van de zwangerschap rijp genoeg is om een pijnprikkel te verwerken [2-5]. Electroencefalografie laat zien dat het neuroanatomische systeem vanaf deze termijn daarnaast ook *functioneel* is: de foetus begint slaap-waak patronen te vertonen op het EEG [6].
Wanneer gekeken wordt naar foetaal gedrag, is bekend dat een foetus een terugtrekreflex vertoont indien er een pijnprikkel wordt toegediend. Deze reflex impliceert uiteraard niet per definitie dat een foetus dan ook pijn voelt, maar met de neuroanatomische ontwikkeling en functionaliteit van het systeem in gedachten lijkt het aannemelijk dat de terugtrekreflex die de foetus vertoont, een teken is van stress of zelfs van pijn.

In **hoofdstuk 3** beschrijven wij de hemodynamische veranderingen die optreden na het toedienen van een pijnprikkel. We zagen geen verschillen in intrauteriene transfusies in het intrahepatische deel van de vena umbilicalis ('lever': waarin de buik van de foetus aangeprikt wordt met een naald) of in de insertie van de vena umbilicalis op de placenta ('wortel': waarin geen zenuwen aanwezig zijn en dus geen pijnprikkel wordt toegediend).
In een groot cohort patiënten die intrauteriene transfusies kreeg in verband met erythrocyt immunisatie, werd de pulsatility index van de arteria cerebri media gemeten, voorafgaand aan en direct na afloop van de ingreep. Dit is een maat voor de vaatweerstand, die verlaagd is bij bijvoorbeeld foetussen met een groeirestrictie. Deze foetussen redistribueren hun bloed naar de meest vitale organen (waaronder de hersenen); dit fenomeen wordt het 'brain-sparing' effect genoemd [7]. In onze studie vonden we een vergelijkbaar brain-sparing effect, onafhankelijk van de benaderingsweg (lever of wortel). Wij concludeerden dat het onwaarschijnlijk is dat de verlaging van de vaatweerstand het gevolg is van een pijnprikkel, aangezien die bij transfusies in de wortel niet aanwezig is. Wij speculeren dat de weerstandsdaling in beide groepen geïnterpreteerd kan worden als een teken dat de transfusie op zich al stressvol is voor de foetus, onafhankelijk van de benaderingsweg.

We onderzochten de veranderingen in concentratie van de stresshormonen noradrenaline, beta-endorfine en cortisol bij transfusies in zowel lever als wortel

(**hoofdstuk 4**). In een randomised controlled trial hebben we de stresshormonen gemeten in een groep foetussen die pijnstilling kregen middels remifentanil en dat vergeleken met een groep foetussen die placebo ontvingen. In beide groepen werd ongeveer de helft van de transfusies in de lever gegeven en de helft in de wortel. Wij stelden vast dat de stress hormoon veranderingen onafhankelijk waren van zowel benaderingsweg als het gebruik van remifentanil. Hier moet echter opgemerkt worden dat na afloop van de studie bleek dat de toegediende dosering remifentanil veel te laag was geweest (0.008 µg/kg in plaats van de beoogde 0.15 µg/kg). Deze dosering was dermate laag, dat hiervan geen analgetisch effect op de foetus verwacht kan worden. Om die reden hebben we bij verdere analyses de twee remifentanil groepen helaas buiten beschouwing moeten laten.

Interpretatie en generalisatie van de resultaten is lastig gebleken. Er zijn enkele beperkingen van onze studie, die de interpretatie compliceren.
Ten eerste bestaat de studiepopulatie uit (soms ernstig) anemische foetussen. Het is theoretisch goed mogelijk dat anemie op zich al een bepaalde mate van stress betekent voor de foetus, waardoor de concentraties van de stress hormonen aan het begin van de ingreep al verhoogd zouden kunnen zijn [8]. We hebben inderdaad concentraties gemeten die aan de bovengrens liggen van wat er in de schaarse literatuur beschreven is als normaalwaardes [9, 10].
Ten tweede, het is bekend dat als een individu chronisch stress ervaart, dit kan leiden tot veranderde reacties in geval van acute stress [11]. Als de foetus inderdaad al stress ervaart voorafgaand aan de ingreep, dan is hij of zij wellicht minder goed in staat een adequate stress respons te vertonen op een pijnprikkel.
Ten derde, er wordt gedurende de transfusie een aanzienlijke hoeveelheid bloed aan de foetus toegediend. Een deel van dit bloed verlaat de foetale circulatie vrijwel direct, maar het totale foetoplacentaire volume neemt toch toe met gemiddeld 30% [12]. Dit zou kunnen leiden tot een verdunning van de concentratie van de stress hormonen na afloop van de ingreep, wat betekent dat daar waar wij geen veranderingen in de concentratie beta-endorfine en cortisol gemeten hebben, er in werkelijkheid misschien een stijging was in absoluut gehalte van deze stress hormonen. Feit blijft echter, dat we geen verschil zagen in veranderingen in stress hormoon concentraties in lever of wortel. Dit zou het volgende kunnen impliceren:

1. intrauteriene transfusies zijn stressvol voor de foetus, onafhankelijk van de benaderingsweg. Volumebelasting op zich zou stressvol kunnen zijn.

2. de foetus ervaart al een mate van stress ten gevolge van de anemie en is niet in staat tot een adequate stress reactie.
3. intrauteriene transfusies zijn niet stressvol of pijnlijk voor de foetus. Het is ten slotte over het algemeen maar één enkele punctie met een dunne naald.

De bovengenoemde mogelijke confounders maken het voor ons onmogelijk om een definitief standpunt in te nemen ten aanzien van foetale pijn als daadwerkelijke entiteit. Onze resultaten bevestigen noch ontkennen dat een foetus in staat is om te reageren op een pijnprikkel, of om tekenen te vertonen van stress of pijn.
Onderzoek suggereert echter dat vermoedelijk pijnlijke foetale aandoeningen aanleiding kunnen geven tot veranderde stress reacties na de geboorte. Zo is bijvoorbeeld bij kinderen met prenataal vastgestelde unilaterale hydronefrose gebleken, dat er na de geboorte een overgevoeligheid was van de buikhuid van het kind aan de aangedane zijde [13]. De grens waarboven pijn werd aangegeven lag zelfs aanzienlijk lager dan aan de niet-aangedane zijde en dit verschil was enkele maanden na de geboorte nog steeds aanwezig (ondanks operatieve correctie van het probleem). Met het stijgen van de leeftijd van het kind zou een stijging van de grens waarboven pijn wordt aangegeven worden verwacht, omdat de neonaat beter onderscheid leert te maken tussen pijnlijke en niet-pijnlijke prikkels. In kinderen met een unilaterale hydronefrose bleek deze stijging echter niet op te treden, zelfs niet aan de niet-aangedane zijde. Dit suggereert dat de normale ontwikkeling van het pijnsysteem bij een foetus die (chronisch) pijnprikkels ondergaat op de een of andere manier verstoord raakt en dat de veranderingen die hierdoor optreden na enkele maanden en zelfs na operatieve correctie van het primaire probleem nog aanwezig zijn.

In de tachtiger jaren van de vorige eeuw postuleerde Barker zijn hypothese [14]. Hij legde als eerste het verband tussen een laag geboortegewicht en sterfte op volwassen leeftijd ten gevolge van ischemische hartziekte vast. Deze correlatie leidde tot de ontwikkeling van een theorie die 'foetale programmering' wordt genoemd [15]. Foetale programmering is het fenomeen dat deviaties van het normale ontwikkelingspatroon beschrijft. Deze deviaties verhogen het risico op ziekten op volwassen leeftijd. Het is zorgelijk dat nadelige of schadelijke gebeurtenissen tijdens het foetale leven aanleiding zouden kunnen geven tot foetale programmering [16]. Dit lijkt bijvoorbeeld

het geval te zijn bij de veranderde pijn reacties die kinderen vertonen waarbij antenataal een hydronefrose werd vastgesteld. Laten we dus aannemen dat een foetus inderdaad in staat is tot het ervaren van stress of pijn, of in ieder geval negatieve gevolgen ondervindt van potentieel pijnlijke omstandigheden.

Als we foetale pijn als reële entiteit beschouwen, is de volgende stap om bij invasieve foetale ingrepen te zorgen voor adequate foetale pijnstilling. In **hoofdstuk 5** beschrijven wij de placentapassage van remifentanil tijdens transfusies in het tweede en vroeg derde trimester. Remifentanil werd intraveneus toegediend aan zwangeren die een transfusie ondergingen in verband met erythrocytimmunisatie en remifentanil concentraties in foetaal bloed voor en na de transfusies werden vergeleken. De placentapassage van remifentanil bedroeg in onze studie 33%, in het tweede en vroeg derde trimester. Het is onbekend en misschien wel onmogelijk om te weten welke concentratie remifentanil nodig is om foetale pijnstilling te verkrijgen, maar de maternale concentratie was dermate laag dat met een placentapassage van 33% het zeer onwaarschijnlijk lijkt dat er foetale analgesie werd verkregen. Het is echter interessant dat bij adequate maternale dosering de foetus over het algemeen onbeweeglijk is. Dit hoeft uiteraard niet te betekenen dat de foetus dan ook geen pijn of stress ervaart, maar dat is wel aannemelijk. Aangezien de placentapassage slechts 33% bedroeg, zou hieruit geconcludeerd kunnen worden dat een foetus een minder hoge dosering remifentanil nodig heeft om goede analgesie te verkrijgen. Dit is opvallend, omdat bekend is dat kinderen en zelfs neonaten eenzelfde concentratie nodig hebben als volwassenen [17, 18].

Stress of pijn

In dit proefschrift beschrijven wij verschillende strategieën om foetale stress te evalueren, om zo meer inzicht te kunnen verkrijgen in mogelijke lange termijn effecten van pijnprikkels toegediend tijdens invasieve foetale ingrepen. Het is echter van belang om hier te vermelden dat stress niet noodzakelijkerwijs een surrogaat is voor pijn. Stress is de stimulus die homeostase in het individu dreigt te verstoren en de stress reactie zijn de fysiologische en gedragsmatige veranderingen die nodig zijn om terug te keren tot homeostase. Dit betekent dat stress niet alleen ontstaat wanneer iemand pijn heeft, omdat zowel negatieve als positieve stressoren aanleiding kunnen geven tot stress. Stress is dus niet per definitie schadelijk; de stress die een kind

bijvoorbeeld ondervindt gedurende de geboorte is waarschijnlijk zelfs gunstig voor het kind omdat het de overgang van de intrauteriene naar extrauteriene omgeving waarschijnlijk vergemakkelijkt [19]. Bij invasieve foetale ingrepen wordt echter een pijnprikkel toegediend aan de foetus die in de fysiologische situatie uiteraard niet voor zal komen, dus het is aannemelijk dat de stressreactie die ten gevolge van deze prikkel ontstaat niet bevorderlijk is voor de ontwikkeling van de foetus.

Epigenetica

Een fundamentele vraag in onderzoek naar stressreacties is hoe (hormonale) stressreacties schadelijk kunnen worden in plaats van hun normaal beschermende functie uit te oefenen. In de normale, gezonde situatie reageert het stress systeem zeer snel op stressoren. Als het stress systeem vertraagd of aanhoudend reageert, verhogen de mediatoren van het stress systeem de gevoeligheid van een individu voor ziekte. Een maladaptieve stressreactie kan dus leiden tot maladaptieve fysiologische en gedragsmatige veranderingen [20].
Momenteel wordt veel onderzoek gedaan naar hoe bijvoorbeeld voeding of andere omgevingsfactoren de ontwikkeling van het stress systeem tijdens kritische perioden in het leven voor en na de geboorte kunnen beïnvloeden en daarbij kennelijk permanente veranderingen in ziektegevoeligheid kunnen bewerkstelligen.
Hoewel het onderliggende biologische mechanisme nog onduidelijk is, lijkt het waarschijnlijk dat epigenetische mechanismen betrokken zijn bij de oorsprong en ontwikkeling van ziekte en gezondheid. Epigenetica is de studie van overerfbare veranderingen in fenotype of genfunctie, die ontstaan zonder dat er een verandering in het DNA optreedt. Deze veranderingen kunnen gedurende het hele leven blijven bestaan en zelfs aan volgende generaties worden overgedragen. De DNA sequentie blijft echter ongewijzigd en het zijn dus niet-genetische factoren die er voor zorgen dat het organisme zich anders gedraagt.
Barker heeft het verband tussen laag geboortegewicht en sterfte op volwassen leeftijd ten gevolge van hart- en vaatziekte beschreven. Dit fenomeen zou als het op zichzelf stond, goed verklaard kunnen worden door uitsluitend maternale oorzaken: de intrauteriene omgeving van foetussen met een groei-restrictie is waarschijnlijk minstens suboptimaal. De kinderen van kinderen geboren met een laag geboortegewicht blijken echter ook een verhoogd risico te hebben op hart- en vaatziekten [21]. Dit fenomeen kan niet verklaard worden door maternale oorzaken

alleen; het is waarschijnlijk dat hierbij epigenetische modificaties een rol spelen. Het genoom van een foetus met een groeirestrictie is waarschijnlijk epigenetisch veranderd om voorbereid te zijn op een mogelijk slechte situatie na de geboorte (waarbij weinig voedingsstoffen beschikbaar zullen zijn) en is daarmee niet voorbereid op het relatieve overschot aan voedingsstoffen die na de geboorte over het algemeen aanwezig blijkt te zijn [22, 23]. Dit leidt tot een verhoogd risico op hart- en vaatziekten op volwassen leeftijd. De epigenetische veranderingen worden doorgegeven aan de volgende generatie, waardoor ook die generatie een verhoogd risico heeft op hart- en vaatziekten. Deze modificaties kunnen mogelijk meerdere generaties worden doorgegeven. Dit is vanzelfsprekend een zorg bij foetussen die invasieve intrauteriene ingrepen ondergaan of die mogelijk langdurig stress ondervinden ten gevolge van stressvolle of pijnlijke aandoeningen. Wellicht is het dus zo dat invasieve foetale ingrepen niet alleen een effect hebben op de foetus zelf, maar ook op toekomstige generaties.

Aanbevelingen voor verder onderzoek

Toekomstig onderzoek naar foetale stresshormoon reacties zou zich moeten richten op invasieve foetale ingrepen die invasiever zijn dan het aanprikken van de foetale lever met een dunne naald, zoals bijvoorbeeld het plaatsen van een shunt in de foetale torax of blaas.
Vergelijkbaar met anemische foetussen zouden foetussen met een hydrothorax of blaasobstructie mogelijk al stress kunnen ervaren ten gevolge van de aandoening zelf en daar dient uiteraard rekening mee te worden gehouden bij het interpreteren van de data. Toch zijn wij van mening dat het meten van stresshormonen bij deze ingrepen van belang is, omdat de pijnprikkel die wordt toegediend aanzienlijk groter is dan bij de intrauteriene transfusies.

Bij het plaatsen van een shunt wordt over het algemeen geen foetale bloedafname verricht. Een navelstrengpunctie met als enige doel het meten van deze hormonen is ethisch niet verdedigbaar, aangezien elke extra ingreep een extra risico op complicaties betekent. De hormonen zouden in dat geval in het vruchtwater kunnen worden gemeten. Er is beperkte literatuur beschikbaar met betrekking tot normaalwaardes van foetale stress hormonen in vruchtwater en de waardes bij mogelijk chronisch pijnlijke aandoeningen [24-26]. Voor zover bekend, zijn er geen

waardes bekend van foetale stress hormonen in vruchtwater na invasieve foetale ingrepen, dus dit zou waardevol zijn om te meten.

Toekomstige studies zouden zich moeten richten op het vinden van manieren om veilig en adequaat foetale pijnstilling te verkrijgen. Foetale pijnstilling dient uiteraard veilig te zijn voor zowel moeder als kind en geeft bij voorkeur pijnstilling aan beiden door intraveneuze toediening aan de zwangere. Zeker wanneer geen toegang wordt verkregen tot de foetale bloedbaan (zoals bij shunt plaatsing), lijkt deze manier van transplacentaire pijnstilling het meest elegant. Omdat niet alle analgetica echter de placenta goed passeren, dienen ook alternatieve routes van foetale pijnstilling te worden onderzocht. Medicatie kan direct in de foetale bloedbaan worden gegeven, zoals eerder is beschreven voor fentanyl [27]. Wanneer dit echter wordt gegeven in het intrahepatische deel van de vena umbilicalis, verliest men daarmee het voordeel dat foetale pijnstilling kan worden verkregen alvorens de pijnprikkel wordt toegediend. Intramusculaire toediening aan de foetus heeft hetzelfde nadeel en bovendien wordt de procedure langer omdat het langer duurt voordat de analgetica door de foetale circulatie zijn opgenomen. Dier-experimenteel onderzoek heeft aangetoond dat injectie van analgetica in het vruchtwater kan leiden tot sub-therapeutische waarden in de foetus, maar men dient echter te wachten tot de foetus van het vruchtwater gedronken heeft wat de procedure nog weer verder verlengt [28].
Toekomstige studies zouden zich ook moeten richten op het vinden van een geschikt medicament voor het verkrijgen van foetale pijnstilling. Bij menselijke foetussen is tot op heden onderzoek gedaan met fentanyl en remifentanil. Dit zijn beiden opioiden. Opioiden kunnen mogelijk ongewenste bijwerkingen hebben; blootstelling hieraan rond de geboorte kan bijvoorbeeld mogelijk aanleiding geven tot verhoogde gevoeligheid voor stress en pijn en verslavingsgedrag op volwassen leeftijd [29, 30]. Remifentanil heeft echter een zeer korte werkingstijd, dus wellicht treden bij remifentanil deze klassieke opioid bijwerking minder of niet op [31-34]. We dienen de mogelijke schadelijke effecten van remifentanil te evalueren en daarnaast verder te zoeken naar alternatieven. Paracetamol wordt beschouwd als een veilig middel voor zowel moeder als kind en heeft niet de ongewenste bijwerkingen die opioiden hebben. Paracetamol lijkt de placenta te passeren, wat het een interessante kandidaat maakt om zijn foetaal analgetische eigenschappen te beoordelen [35, 36].

Met betrekking tot lange termijn gevolgen van foetale stress of pijn is meer onderzoek nodig naar gezondheid en omgaan met stress en pijn op volwassen leeftijd en de rol van epigenetische dysregulatie.

Concluderend kan gezegd worden dat het waarschijnlijk altijd problematisch zal blijven om onderzoek te doen naar foetale pijn, vanwege het subjectieve karakter van pijn. Het is mogelijk om foetale stress hormonen te meten, maar dit blijft slechts een surrogaat voor pijn. De vraag zal blijven bestaan of stress reacties schadelijk zijn voor de foetus, of wellicht juist beschermend. Er is echter terecht bezorgdheid aangaande foetale programmering of epigenetische dysregulatie ten gevolge van ongunstige omstandigheden of situaties in het foetale leven. We dienen dan ook te zoeken naar manieren om adequate en veilige analgesie te verkrijgen voor zowel moeder als kind.

Met de huidige kennis die is opgedaan omtrent foetale pijn en foetale pijnstilling, zijn wij voorstander van het volgende:

1. Vanaf een zwangerschapsduur van (ten minste) 20 weken dient foetale analgesie te worden gegeven.
2. Alle invasieve foetale ingrepen rechtvaardigen foetale analgesie, maar bij ingrepen die belastender zijn dan slechts een enkele punctie met een dunne naald is het echt noodzakelijk.
3. Analgesie dient intraveneus via de zwangere te worden toegediend. De medicatie dient een zeer korte werkingsduur te hebben (zoals bijvoorbeeld remifentanil), om de kans op ongewenste bijwerkingen voor zowel de zwangere als de foetus te minimaliseren.

Reference List

1. Giannakoulopoulos X, Sepulveda W, Kourtis P, Glover V, Fisk NM. Fetal plasma cortisol and beta-endorphin response to intrauterine needling. Lancet 1994;344:77-81.

2. Fitzgerald M. The development of nociceptive circuits. Nat Rev Neurosci 2005;6(7):507-520.

3. Lee SJ, Ralston HJ, Drey EA, Partridge JC, Rosen MA. Fetal pain: a systematic multidisciplinary review of the evidence. JAMA 2005;294(8):947-954.

4. White MC, Wolf AR. Pain and stress in the human fetus. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2004;18(2):205-220.

5. Lowery CL, Hardman MP, Manning N, Hall RW, Anand KJ. Neurodevelopmental changes of fetal pain. Semin Perinatol 2007;31(5):275-282.

6. Torres F, Anderson C. The normal EEG of the human newborn. J Clin Neurophysiol 1985;2(2):89-103.

7. Di Renzo GC, Luzi G, Cucchia GC et al. The role of Doppler technology in the evaluation of fetal hypoxia. Early Hum Dev 1992;29(1-3):259-267.

8. Davis L, Thornburg KL, Giraud GD. The effects of anaemia as a programming agent in the fetal heart. J Physiol 2005;565(Pt 1):35-41.

9. Radunovic N, Lockwood CJ, Alvarez M, Nastic D, Berkowitz RL. Beta-endorphin concentrations in fetal blood during the second half of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1992;167(3):740-744.

10. Okamura K, Watanabe T, Tanigawara S et al. Catecholamine levels and their correlation to blood gases in umbilical venous blood obtained by cordocentesis. Fetal Diagn Ther 1990;5(3-4):147-152.

11. Harbuz MS, Lightman SL. Stress and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis: acute, chronic and immunological activation. J Endocrinol 1992;134(3):327-339.

12. Hoogeveen M, Meerman RH, Pasman S, Egberts J. A new method to determine the feto-placental volume based on dilution of fetal haemoglobin and an estimation of plasma fluid loss after intrauterine intravascular transfusion. BJOG 2002;109(10):1132-1136.

13. Andrews KA, Desai D, Dhillon HK, Wilcox DT, Fitzgerald M. Abdominal sensitivity in the first year of life: comparison of infants with and without prenatally diagnosed unilateral hydronephrosis. Pain 2002;100(1-2):35-46.

14. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. Lancet 1989;2(8663):577-580.

15. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. BMJ 1995;311(6998):171-174.

16. Nesterenko TH, Aly H. Fetal and neonatal programming: evidence and clinical implications. Am J Perinatol 2009;26(3):191-198.

17. Davis PJ, Ross AK, Henson LG. Remifentanil pharmacokinetics in neonates. Anesthesiology 1997;87:A1064.

18. Marsh DF, Hodkinson B. Remifentanil in paediatric anaesthetic practice. Anaesthesia 2009;64(3):301-308.

19. Bell A, McFarlin BL. Maternal and fetal stress responses during birth: adaptive or maladaptive? J Midwifery Womens Health 2006;51(5):319-320.

20. Sabban EL, Kvetnansky R. Stress-triggered activation of gene expression in catecholaminergic systems: dynamics of transcriptional events. Trends Neurosci 2001;24(2):91-98.

21. Ross MG, Beall MH. Adult sequelae of intrauterine growth restriction. Semin Perinatol 2008;32(3):213-218.

22. Thompson RF, Einstein FH. Epigenetic basis for fetal origins of age-related disease. J Womens Health (Larchmt) 2010;19(3):581-587.

23. Simmons RA. Developmental origins of diabetes: the role of epigenetic mechanisms. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2007;14(1):13-16.

24. Brotherton J. Cortisol and transcortin in human seminal plasma and amniotic fluid as estimated by modern specific assays. Andrologia 1990;22(3):197-204.

25. de FM, Tulchinsky D. Total cortisol in amniotic fluid and fetal lung maturation. N Engl J Med 1975;292(3):133-136.

26. Mahieu-Caputo D, Muller F, Jouvet P et al. Amniotic fluid beta-endorphin: a prognostic marker for gastroschisis? J Pediatr Surg 2002;37(11):1602-1606.

27. Fisk NM, Gitau R, Teixeira JM, Giannakoulopoulos X, Cameron AD, Glover VA. Effect of direct fetal opioid analgesia on fetal hormonal and hemodynamic stress response to intrauterine needling. Anesthesiology 2001;95(4):828-835.

28. Szeto HH, Mann LI, Bhakthavathsalan A, Liu M, Inturrisi CE. Meperidine pharmacokinetics in the maternal-fetal unit. J Pharmacol Exp Ther 1978;206(2):448-459.

29. Jacobson B, Eklund G, Hamberger L, Linnarsson D, Sedvall G, Valverius M. Perinatal origin of adult self-destructive behavior. Acta Psychiatr Scand 1987;76(4):364-371.

30. Jacobson B, Nyberg K, Gronbladh L, Eklund G, Bygdeman M, Rydberg U. Opiate addiction in adult offspring through possible imprinting after obstetric treatment. BMJ 1990;301(6760):1067-1070.

31. Hill D. Remifentanil in obstetrics. Curr Opin Anaesthesiol 2008;21(3):270-274.

32. Egan TD. Remifentanil pharmacokinetics and pharmacodynamics. A preliminary appraisal. Clin Pharmacokinet 1995;29(2):80-94.

33. Kan RE, Hughes SC, Rosen MA, Kessin C, Preston PG, Lobo EP. Intravenous remifentanil: placental transfer, maternal and neonatal effects. Anesthesiology 1998;88(6):1467-1474.

34. Wilhelm W, Kreuer S. The place for short-acting opioids: special emphasis on remifentanil. Crit Care 2008;12 Suppl 3:S5.

35. Levy G, Garrettson LK, Soda DM. Letter: Evidence of placental transfer of acetaminophen. Pediatrics 1975;55(6):895.

36. Naga Rani MA, Joseph T, Narayanan R. Placental transfer of paracetamol. J Indian Med Assoc 1989;87(8):182-183.