

MARZENA ZIELIŃSKA

Does Neonate Feel Pain?

Czy noworodek odczuwa ból?

Katedra i Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii AM we Wrocławiu

Streszczenie

Do drugiej połowy lat 80. XX w. terapia bólu u najmłodszych pacjentów – noworodków – była problemem praktycznie pomijanym w piśmiennictwie medycznym. Dopiero wtedy ukazały się pierwsze prace oceniające stan wiedzy personelu medycznego na temat rozwoju dróg przewodnictwa bólowego w okresie prenatalnym i możliwości percepcji bólu u najmłodszych. Stopniowo tematyka zaczęła pojawiać się w programach badawczych, powoli zmieniając praktyki kliniczne. Reakcje bólowe u noworodka bada się najczęściej oceniając zmiany wskaźników fizjologicznych i behawioralnych, jakie zachodzą pod wpływem działania bodźca nocyceptywnego. Są podstawą oceny skuteczności terapii przeciwbólowej. Bada się też wpływ przewlekłe działającego bodźca bólowego na proces dojrzewania o.u.n., powstawania takich zjawisk patologicznych, jak np. hiperalgezja. Przedmiotem badań jest także występowanie zmian w psychice, w zachowaniach społecznych itp. u dzieci i młodzieży narażonych na przewlekłe działanie bólu w okresie noworodkowym (*Adv Clin Exp Med 2006, 15, 2, 339–344*).

Słowa kluczowe: noworodek, ból, terapia bólu, reakcje bólowe.

Abstract

Thirty years ago, the medical literature was essentially devoid of any formal reviews or research specifically addressing the management of pain in neonates. In the second part of the eighties the first papers assessing the knowledge of medical staff responsible for neonates about the development of neurophysiology of pain in prenatal life and the possibility of experience of pain among the youngest patient were published. Slowly this problem started to be a main subject of research. Clinical practice connected with pain treatment of neonates has been changed step by step. Reaction of the youngest, premature babies to nociceptive stimulation started to be assessed by changing of physiological and behavioural parameters. This has been the ground to evaluation efficacy of pain treatment. Long term consequences of repeated painful events in neonatal period on social disturbances, anxiety, avoiding learning have been also the subject of interest (*Adv Clin Exp Med 2006, 15, 2, 339–344*).

Key words: neonate, pain, pain treatment, pain reaction.

Odpowiedź noworodka na stymulację nocyceptywną, z którą wiąże się terapia bólu u najmłodszych pacjentów, stała się przedmiotem zainteresowań zarówno lekarzy, jak i zespołów badawczych dopiero w drugiej połowie lat 80. XX w. [1]

Przed 1990 r. było nagminne przeprowadzanie nawet rozległych zabiegów operacyjnych u noworodków i niemowląt bez użycia środków przeciwbólowych. Wiedza dotycząca rozwoju dróg przewodnictwa bólowego w okresie prenatalnym była niezwykle ograniczona, nie znano wpływu nieleczzonego bólu na rozwój i dojrzewanie układu nerwowego najmłodszych [2].

Wśród lekarzy panowało przekonanie, że nie-

dojrzałość o.u.n. noworodków wiąże się z niezdolnością do transmisji bodźców nocyceptywnych, a możliwe działania lecznicze paraliżował lęk przed wystąpieniem skutków ubocznych po zastosowaniu silnych analgetyków, zwłaszcza opioidów. Nie bez znaczenia był brak komunikacji werbalnej [3].

Schechter et al. [4, 5] w 1986 r., opisując stanowisko lekarzy w sprawie oceny zdolności dzieci do odczuwania bólu, podali, że aż 40% ankietowanych pediatrów, chirurgów i lekarzy rodzinnych uważało, iż noworodki i niemowlęta nie odczuwają bólu przez co najmniej kilka pierwszych miesięcy życia.

Dopiero Anand i Fitzgerald [6, 7] w latach 1989–1995 nie tylko opisali drogi przewodnictwa bólowego u noworodków, lecz także omówili negatywne skutki braku terapii bólu w tej grupie pacjentów, co było prawdziwym przełomem w sposobie podejścia do tego problemu u dzieci najmłodszych.

Dojrzewanie dróg przewodnictwa bólowego w okresie prenatalnym

W 1978 r. Humphrey w czasopiśmie *Physiology* opisał po raz pierwszy czynność układu nerwowego w okresie prenatalnym. Praca zapoczątkowała wiele badań laboratoryjnych oceniających, głównie na modelach zwierzęcych, dojrzewanie dróg przewodnictwa bólowego w poszczególnych okresach życia płodowego [8].

Najwięcej badań przeprowadzono i nadal przeprowadza się na noworodkach szczurzych. Są one doskonałym modelem doświadczalnym, zapewniającym lepsze poznanie i śledzenie mechanizmów dojrzewania dróg przewodnictwa bólowego i towarzyszących temu zjawisku procesów, które można przełożyć na podobne do zachodzących w ośrodkowym układzie nerwowym noworodka ludzkiego [9].

Jak wykazano, rozwój mózgu w tzw. dobie zerowej, czyli w chwili urodzenia szczura, odpowiada rozwojowi mózgu 24-tygodniowego płodu ludzkiego [10].

W 7. dobie życia mózg szczura znajduje się na poziomie odpowiadającym rozwojowi mózgu noworodka donoszonego, a u 14-dniowego szczura funkcjonuje podobnie do mózgu rocznego dziecka [10].

Podobieństwa układu nocyceptywnego noworodków szczurzych i ludzkich obejmują między innymi takie procesy neurofizjologiczne, jak wzmocnienie odruchów skórnych, funkcjonalną polimodalność nocyceptorów, sensytyzację wywołaną powtarzanymi bodźcami bólowymi i niedojrzałość systemów wyhamowujących bodźce bólowe.

Pojawienie się i aktywność poszczególnych neurotransmitterów związanych z transmisją bólu, takich jak substancja P, glutamina, metenkefalina, somatostatyna, peptyd zależny od genu kalcytoniny, wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP), są niezwykle podobne w obu grupach noworodków (szczurzych i ludzkich).

Wykazano także, że u ludzi zróżnicowanie morfologiczne rdzenia kręgowego rozpoczyna się w 6. tygodniu życia postkonceptualnego, a pierw-

sze nocyceptory pojawiają się w okolicach ust w 7. hbd, a na skórze dłoni, stóp i twarzy w 11. hbd. W 15. hbd receptory bólowe są już obecne na skórze tułowia i proksymalnych części kończyn.

Uważa się, że w 20. hbd liczba i gęstość rozmieszczenia tego pierwszego elementu drogi nocyceptowej jest już taka, jak u osobników dorosłych, co oznacza, że pokrywają one całą skórę i błony śluzowe.

Pierwsze połączenie synaptyczne między włóknami czuciowymi a neuronami rogów przednich rdzenia pojawiają się między 7. a 8. hbd, a struktura warstwowa rdzenia i połączenia międzyneuralne między 13.–32. hbd. Pełna dojrzałość funkcji czuciowych kory przypada na 34. hbd.

Badania oceniające nasilenie metabolizmu poszczególnych fragmentów kory mózgowej wskazują na największą aktywność w tym okresie życia (a więc największe zużycie węglowodanów w postaci glukozy) tych fragmentów mózgu, w których znajdują się korowe pola czuciowe odpowiedzialne za percepcję bólu.

Śledząc dalszy rozwój płodów, wykazano, że proces mielinizacji włókien nerwowych biegnących do śródmózgowia i wzgórza zostaje zakończony około 30. hbd.

W 37. hbd włókna wzgórzowo-korowe są już zmielinizowane, a proces pełnej mielinizacji kończy się dopiero około 12. miesiąca życia [10].

W opinii niektórych badaczy brak pełnej mielinizacji może być argumentem przemawiającym za wolniejszą transmisją bodźców nocyceptowych do o.u.n. Przeciwnicy tej teorii uważają jednak, że mniejsza odległość, a więc większa gęstość między kolejnymi przewężeniami Ranviera, a także bezwzględnie mniejsze odległości (mniejsze rozmiary dziecka), jakie musi pokonać bodziec od nocyceptora do kory mózgowej, kompensują niedostatki mielinizacji.

Pojawienie się neurotransmitterów związanych z przewodnictwem bólowym towarzyszy dojrzewaniu o.u.n. praktycznie od 8. tygodnia postkonceptualnego. Substancja P i somatostatyna są już obecne w o.u.n. między 8. a 10. hbd, a poziom glutaminy, VIP-u, metenkefaliny można oznaczyć między 12. a 16. hbd. Później pojawiają się dopamina i norepinefryna, między 34. a 38. hbd, a najpóźniej serotonina – w okresie poniemowlęcym.

Przyjmuje się, że tak późne pojawienie się tych 3 neurotransmitterów zbiega się z wolniejszym dojrzewaniem zstępujących systemów hamujących impulsację nocyceptywną [11].

Oznacza to, że przychodzące na świat noworodki są wyposażone w cały aparat potrzebny do percepcji bodźców bólowych, lecz nie potrafią się bronić przed nadmierną impulsacją bólową. Charakterystycznymi cechami układu nocyceptywnego

go noworodków różniącymi go od dzieci starszych, oprócz wspomnianej powyżej cechy, jest niższe ustawienie progu pobudliwości bólowej (*pain threshold*) oraz większa gęstość rozmieszczenia receptorów opioidowych w ośrodkach ponadrdzeniowych (związanych z percepcją czucia) [12].

Reakcja na ból w okresie okołonoworodkowym

Badania Ananda et al. dowiodły, że noworodek reaguje na stymulację bólową zmianami w układzie metaboliczno-hormonalnym 3–5 razy silniej niż osoba dorosła [13], co wyraża się zwiększeniem stężenia glukozy, tempa metabolizmu, w którym zaczynają dominować reakcje kataboliczne, oraz wyraźnym zwiększeniem stężenia kortyzolu.

Próg pobudliwości bólowej u noworodków przedwcześnie urodzonych znajduje się na niższym poziomie niż u noworodków donoszonych, a przede wszystkim dzieci starszych. W licznych badaniach udowodniono, że intensywność reakcji bólowej i czas jej trwania zależy od stopnia dojrzałości organizmu [14].

Teng i Abbott dowiedli, że próg pobudliwości dla bodźców bólowych związanych z procesem zapalnym indukowanym testem z formaliną zwiększa się między 3. a 15. dniem życia noworodków szczurzych nawet 11-krotnie i takie same obserwacje odnotowano w przypadku reakcji bólowej na bodziec termiczny. Oznacza to, że im młodszy był osobnik, tym większa była jego wrażliwość na bodźce nocyceptywne [15].

Wskaźniki behawioralne

Działanie bodźca nocyceptywnego odzwierciedla się najszybciej w zachowaniu dziecka, stąd zmiany behawioralne, takie jak: wyraz twarzy noworodka (grymas), ściąganie brwi, zaciskanie powiek, wygląd rynienki podnosowej, a także ułożenie kończyn i ruch całego ciała, mogą być podstawą oceny reakcji bólowej [16].

Przyjmuje się, że grymas twarzy dziecka jest najprostszym sposobem komunikacji pozawerbalnej. Należy jednak pamiętać, że im młodsze jest dziecko, a więc im krótszy tzw. wiek ciążyowy, tym uboższa jest jego mimika. Niemniej jednak już u 24-tygodniowych płodów w badaniach prenatalnych zaobserwowano widoczny grymas twarzy w odpowiedzi na stymulację bólową.

Inną prostą reakcją na ból jest płacz, który

u noworodka ciężko chorego i niedojrzałego jest jednak mniej ekspresyjnym rodzajem komunikowania się. W odniesieniu do dzieci zaintubowanych wprowadzono pojęcie tzw. „cichego-bezgłośnego płaczu”. Rozróżnienie u noworodków, czy jest to reakcja na ból czy wyraz innej nieprzyjemnej sytuacji, np. głodu lub tęsknoty za matką, bywa jednak trudne. Zagadnienie to jest znane od średniowiecza. Pierwsze doniesienie na ten temat pochodzi z 1577 r. Omnibonus Ferrarus pisał: „Dzieci nie płaczą bez uzasadnionego powodu. Nie mogą do nas przemówić, o swoim bólu dają nam znać niepokojem, kwileniem, płaczem i gniewem”.

Wasz-Hockert et al. (skandynawscy badacze) natomiast w ciągu 25 lat prowadzili analizy akustyczne płaczu dziecka. Wynikiem tych badań było opracowanie skal audiometrycznych, na podstawie których współcześnie rozróżnia się przyczynę płaczu [12].

Wskaźniki fizjologiczne

Reakcja bólowa organizmu płodu, wcześniaka czy noworodka donoszonego objawia się także zmianami określonych wskaźników fizjologicznych, takich jak: częstość akcji serca, ocena saturacji krwi tętniczej, ciśnienie krwi, częstość oddechów oraz intensywność pocenia się dłoni i stóp, które rejestruje się tylko u noworodków donoszonych i to w ograniczonym zakresie.

Zmiany wskaźników fizjologicznych, które obserwuje się u noworodków, mogą być skutkiem stresu, w tym również bólowego. Stąd też w codziennej praktyce klinicznej należy zachować ostrożność, interpretując te dane [16].

Następstwa stymulacji bólowej u noworodków

Wczesne następstwa nadmiernej stymulacji bólowej

Badania Ananda i Hickeya wykazały, że zastosowanie dużych dawek silnych opioidów (sufentanylu) w anestezji do zabiegów kardiochirurgicznych u noworodków, a także kontynuowanie podaży tych leków w okresie pooperacyjnym wyraźnie zmniejszyło liczbę powikłań, poprawiło współczynnik przeżywalności i znacznie ograniczyło zaburzenia endokrynologiczne [17].

W innej pracy wykazano, że zastosowanie u wentylowanych mechanicznie wcześniaków in-

fuzji morfiny zmniejszyło śmiertelność oraz częstość powikłań pod postacią krwawienia śródczaszkowego w porównaniu z grupą dzieci otrzymujących jedynie midazolam lub placebo [18], chociaż późniejsze badania wielośrodkowe tych wyników nie potwierdziły [19].

Należy także pamiętać, że rezerwy metaboliczne przedwcześnie urodzonych dzieci są bardzo ograniczone, stąd też niewielka jest ich tolerancja na czynniki wywołujące destabilizację autonomiczną, zaburzenia wentylacji i fizyczne pobudzenie.

Stosowanie fentanylu w analgezji podczas zabiegu podwiązania przewodu tętniczego Botalla wyraźnie ograniczyło wydzielanie hormonu wzrostu i pojawienie się tzw. behawioralnych objawów reakcji stresowej [20].

Odległe następstwa przewlekłej stymulacji bólowej

Przez długi okres sądzono, iż noworodek, jeżeli w ogóle odczuwa ból, to natychmiast o nim zapomina [21]. Brak komunikacji werbalnej oznacza bowiem brak możliwości uzyskania tzw. relacji własnej pacjenta, a tym samym głównego narzędzia kontroli pamięci bólu. Traktowano więc to zjawisko jako wyraz braku pamięci oraz długotrwałych i odległych skutków działania bólu. Pamięć natomiast może wyrażać się zarówno w formie zewnętrznej; wtedy może być nazwana czy opisana, lub wewnętrznej, tj. nieświadomej.

Istnienia zewnętrznej pamięci u noworodków nie można udokumentować. Jeżeli chodzi o pamięć wewnętrzną, to jest prawdopodobnie gromadzona w obrębie zwojów podstawy, w mózdzku i jest niedostępna w formie *self report*.

Wykazano, że noworodki szczurze aktywnie reagują na stymulację bólową tuż po urodzeniu, mimo nie w pełni jeszcze dojrzałych mechanizmów percepcji bodźców wzrokowych i słuchowych [21].

Zjawiska zachodzące w środowisku szczura w okresie noworodkowym rzutują na późniejsze zachowania bólowe tych zwierząt. Noworodki szczurze noszone na rękach we wczesnym okresie życia słabiej reagowały na stymulację bólową w okresie późniejszym w porównaniu z tymi, które takiej „troskliwej” opieki nie miały [21].

Szczury, które w okresie noworodkowym były poddawane powtarzanej stymulacji bólowej w sposób aktywny unikały uczenia się, wykazywały pociąg do alkoholu i objawiały zaburzenia funkcjonowania w społeczności szczurzej w tzw. dojrzałym życiu osobniczym [22].

Rozpatrując problem przedłużającej się stymulacji bólowej na poziomie neurofizjologicznym, należy zaznaczyć, że doprowadza ona do

uszkodzenia nerwów skórnych czuciowych wskutek działania przewlekłego bodźca termicznego, prozapalnego itp. Zapoczątkowuje to kaskadę zjawisk prowadzących do śmierci komórek zwojowych korzeni grzbietowych rdzenia.

Komórki tkanek obwodowych wydzielają m.in. substancję NGF (*nerve growth factor*) stymulującą rozwój neuronów. Doświadczenia z użyciem egzogenego NGF wykazały, iż podaż tego czynnika zapobiega śmierci komórki nerwowej w przypadku uszkodzenia tkanek obwodowych. Z drugiej zaś strony, nadmierna jego podaż stymuluje wzrost włókien nerwowych, prowadząc do rozplemu sieci neuronalnej czuciowej w obrębie określonych obszarów skóry, stwarzając warunki do rozwoju zjawiska allodyni. Z taką sytuacją mamy do czynienia, gdy działanie stymulujące bodźca zewnętrznego, w tym wypadku bólowego, przedłuża się i powtarza [23].

Nie tylko komórki zwojowe struny grzbietowej obumierają z powodu uszkodzenia tkanki obwodowej. Także motoneurony i komórki ośrodkowego układu nerwowego rdzenia kręgowego oraz mózgu w okresie rozwoju i dojrzewania zostają nieodwracalnie uszkodzone, co zachodzi głównie wtedy, gdy ich aksony zostają odcięte od tkanek, za unerwienie których są odpowiedzialne. Prowadzi to do zmian w obrębie korowych pól percepcji bólu; w rezultacie powierzchnia skóry znajdująca się w pobliżu uszkodzonej tkanki będzie miała większą niż normalnie reprezentację w o.u.n. W tym upatruje się przyczyn zjawiska hiperalgezji, tzn. wzmożonej reakcji organizmu nawet na niewielką stymulację bólową [24].

Uszkodzenie nerwów obwodowych u noworodka prowadzi do zmian w połączeniach nerwowych w obrębie wzgórza i somatosensorycznej kory, całkowicie zmieniając projekcję korową tkanek obwodowych i tzw. somatotropową mapę w obrębie mózgu.

Wczesne doświadczenia bólowe, wywołane powtarzającą się stymulacją nocycceptywną bez możliwości tzw. ucieczki, mogą prowadzić do sytuacji zwanej wyuczonym poczuciem bezradności, co u dzieci raczkujących objawia się brakiem ekspresji bólu.

Przewlekłe działający ból może być także przyczyną wyczerpania się dziecka i czynić go niezdolnym do odpowiedzi na stymulację nocycceptywną. Zjawisko takie może być w sposób jasny wyjaśnione przez tzw. synaktyczną teorię rozwoju, według której energia zużyta w celu radzenia sobie z przewlekłym stresem na oddziale intensywnej terapii noworodkowej znacząco zmniejsza rezerwy energetyczne organizmu dziecka bardzo potrzebne do zachowania homeostazy wzrostu i rozwoju [25].

Podsumowanie

Ograniczony repertuar zachowań bólowych, zwłaszcza u najmłodszych, przedwcześnie urodzonych dzieci z małą masą urodzeniową, jest słabo poznany i stwarza problemy kliniczne. Skuteczna i adekwatna terapia bólu w tej grupie wiekowej pacjentów jest niewystarczająca. Należy podkreślić, że wszystkie procedury, które wywołu-

ją reakcję bólową u dzieci starszych i dorosłych są tak samo nieprzyjemne i szkodliwe dla pacjentów najmniejszych i powinno się je ograniczać, a ich skutki leczyć.

Jednocześnie należy pamiętać o odległych następstwach nieleczonej przewlekłej stymulacji bólowej, jej wpływie na rozwój dziecka, jego późniejsze zachowania bólowe, a także dalsze funkcjonowanie w społeczeństwie.

Piśmiennictwo

- [1] **Anand KJS, Aynsley Green A:** Measuring the severity of surgical stress in newborn infants. *J Pediatr Surg* 1988, 23, 297–305.
- [2] **Mather L, Mackie J:** The incidence of post operative pain in children. *Pain* 1983, 15, 271–282.
- [3] **Purcell-Jones G, Dorman F, Sumner E:** Paediatric anaesthetists' perception of neonatal pain and infant pain. *Pain* 1988, 33, 181–187.
- [4] **Schechter NL, Allen DA, Hanson K:** Status of pediatric pain control: a comparison of hospital analgesic usage in children and adults. *Pediatrics* 1986, 77, 11–15.
- [5] **Schechter NL, Allen DA:** Physicians' attitudes towards pain in children. *J Dev Behav Pediatr* 1986, 7, 350–354.
- [6] **Anand KJ, Hansen DD, Hickey PR:** Hormonal metabolic stress response in neonates under going cardiac surgery. *Anesthesiology* 1990, 73, 661–670.
- [7] **Fitzgerald M, Millard C, McIntosh N:** Cutaneous hypersensitivity following peripheral tissue damage in newborn infants and its reversal with topical anaesthesia. *Pain* 1989, 39, 31–36.
- [8] **Humphrey T:** Function of the central nervous system during prenatal life. 651 *Perinatal Physiology Vol. 2* Plenum, New York 1978.
- [9] **McLaughlin CR, Lichtman AH:** Tonic nociception in neonatal rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1990, 36, 859–862.
- [10] **Fitzgerald M, Anand KJS:** Developmental Neuroanatomy and Neurophysiology of Pain in Pain in Infants, Children and Adolescents Neil L Schechter, Berde CB, Yaster M. 1993, 2, 11–25.
- [11] **Anand KJS:** Physiology of pain in infants and children. *Ann Nestle* 1999, 57, 7–18.
- [12] **Johnston C, Stevens B, Boyer K, Porter F:** Development of Psychologic Responses to Pain and Assessment of Pain in Infants and Toddlers. *Pain in Infants, Children and Adolescents* 2003, 7, 105–127.
- [13] **Anand KJS, Brown MJ, Causon RC, Bloom SR:** Can the Human Neonate Mount a Metabolic Response to Surgery? *J Pediatr Sur* 1985, 20, 41–48.
- [14] **Barr GA:** Maturation of the biphasic behavioral and heart rate response in the formalin test. *Pharmacol Biochem Behav* 1998, 60, 329–335.
- [15] **Teng CJ, Abbott FV:** The formalin test: a dose response analysis a three developmental stages. *Pain*, 1998, 76, 337–347.
- [16] **Stevens BJ, Johnston CC:** Physiological responses of premature infants to a painful stimulus. *Nurs Res* 1994, 43, 226–231.
- [17] **Anand KJS, Hickey PR:** Halothane morphine compared with high dose sufentanil for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery. *N Engl J Med* 1992, 326, 1–9.
- [18] **Anand KJ, Barton BA, Mc Intosh N:** Analgesia and sedation in preterm neonates who require ventilatory support: resolutis from the NOPAIN trial. *Neonatal Outcome and Prolonged Analgesia in Neonates. Arch Pediatr Adolesc Med* 1999, 153, 331–338.
- [19] **Anand KJ, Hall RW, Desai N, Shepard B, Bergquist LL, Young TE, Boyle EM, Carbajal R, Bhutani UK, Moore MB, Krousberg SS, Bartou BA:** Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN randomized trial. *Lancet* 2004, 22, 363 (9422), 1673–1682.
- [20] **Anand KJS, Sippell WG, Aynsley-Green A:** Randomised trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects on the stress response. *Lancet* 1987, 10, 1 (8524), 62–65.
- [21] **Grunau RE:** Long-term consequences of pain in human neonates. In: Anand KJS et al eds. *Pain in neonates*, 2nd ed, Elsevier, Amsterdam 2000, 55–76.
- [22] **Bernardi M, Geneddani S, Bertolini A:** Behavioral activity and active avoidance learning and retention in rats neonatally exposed to painful stimuli. *Physiol Behav* 1986, 36, 553–555.
- [23] **Reynolds M, Fitzgerald M:** Longterm sensory hyperinnervation following neonatal skin wounds. *J Comp Neurol* 1995, 358, 487–498.
- [24] **McIntosh N:** Hyperalgesia in premature infants. *Lancet* 1988, 6, 1 (8580), 292.
- [25] **Johnston CC, Stevens BJ, Franck LS:** Factors explaining lack of response to tissue damage in preterm neonates. *J Obstet Gynecol Neonat Nurs* 1999, 28, 587–594.

Adres do korespondencji:

Marzena Zielińska
Katedra i Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii AM
Oddział Intensywnej Terapii Dziecięcej Akademickiego Szpitala Klinicznego
ul. M. Skłodowskiej-Curie 50
50-369 Wrocław
tel.: +48 071 320 09 00

Conflict of interest: None declared

Praca wpłynęła do Redakcji: 2.06.2005 r.
Po recenzji: 21.07.2005 r.
Zaakceptowano do druku: 19.08.2005 r.

Received: 2.06.2005
Revised: 21.07.2005
Accepted: 19.08.2005