

ANNA BEJSTER¹, GRZEGORZ PRZYSADA¹¹Kolegium Nauk Medycznych UR

17. Specyfika szkodliwego działania czynników ryzyka w okresie prenatalnym, okołoporodowym, noworodkowym i niemowlęcym

The specificity of the harmful effects of risk factors in the prenatal, perinatal, neonatal and infant periods

Streszczenie

Rozwijający się układ nerwowy jest wrażliwy na działanie wielu czynników szkodliwych, które zostały nazwane czynnikami ryzyka. W każdym okresie rozwoju dziecka może dojść do jego uszkodzenia, objawy kliniczne pojawiają się stopniowo zgodnie z rytmem dojrzewania poszczególnych struktur ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Obszar uszkodzenia mózgu wyznacza zakres poszczególnych deficytów funkcjonalnych. Dziecko, którego rozwój może być zagrożony, nazwano dzieckiem ryzyka. Pojęcie to odnosi się najczęściej do niemowląt, u których prognozowano rozwój porażenia mózgowego. U dzieci ryzyka rozwój somatyczny i psychomotoryczny może być zaburzony w wyniku niedojrzałości lub zmian patologicznych OUN. Wszystkie noworodki po patologicznej ciąży, porodzie i okresie noworodkowym należą do tzw. grup ryzyka, ale nie wszystkie mają uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i objawy, które predysponują do rozwoju porażenia mózgowego. Samo występowanie czynników z wywiadu nie jest równoznaczne ze wskazaniem do terapii. Warunkiem usprawniania jest nieprawidłowy rozwój fizyczny i psychomotoryczny, potwierdzony badaniami diagnostycznymi. W pierwszej części pracy przedstawiono charakterystykę wybranych czynników predysponujących do rozwoju porażenia mózgowego. W opinii wielu autorów niedotlenienie płodu jest najczęstszą przyczyną uszkodzenia OUN, poważnym zagrożeniem są zakażenia, krwawienia wewnątrzczaszkowe, powikłania okołoporodowe, choroby płodu i noworodka i inne.

Słowa kluczowe: uszkodzenie OUN, ryzyko anamnestyczne, rozwój psychomotoryczny

Abstract

The developing nervous system is sensitive to many harmful factors, which have been called risk factors. At each stage of a child's development, damage may occur, and clinical symptoms appear gradually, in line with the maturation rhythm of the individual structures of the central nervous system (CNS). The area of brain damage determines the extent of the individual functional deficits. A child whose development may be at risk is called a child at risk. This term most often refers to infants who were predicted to

develop cerebral palsy. In children at risk, somatic and psychomotor development may be disturbed as a result of immaturity or pathological changes in the CNS. All newborns after pathological pregnancy, childbirth and the neonatal period belong to the so-called risk groups, but not all have damage to the central nervous system (CNS) and symptoms that predispose to the development of cerebral palsy. The mere presence of factors from the interview does not constitute an indication for therapy. The condition for rehabilitation is incorrect physical and psychomotor development, confirmed by diagnostic tests.

The first part of the work presents the characteristics of selected factors predisposing to the development of cerebral palsy. According to many authors, fetal hypoxia is the most common cause of CNS damage, infections, intracranial bleeding, perinatal complications, fetal and neonatal diseases are a serious threat.

Keywords: CNS damage, anamnestic risk, psychomotor development

Wprowadzenie

Rozwijający się układ nerwowy jest wrażliwy na działanie wielu czynników szkodliwych, które zostały nazwane czynnikami ryzyka. W każdym okresie rozwoju dziecka może dojść do jego uszkodzenia, a objawy kliniczne pojawiają się stopniowo, zgodnie z rytmem dojrzewania poszczególnych struktur ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Obszar uszkodzenia mózgu wyznacza zakres poszczególnych deficytów funkcjonalnych. Dziecko, którego rozwój może być zagrożony, nazwano dzieckiem ryzyka. W piśmiennictwie medycznym pojęcie to odnosi się najczęściej do niemowląt, u których prognozowano rozwój porażenia mózgowego. U dzieci ryzyka rozwój somatyczny i psychomotoryczny może być zaburzony w wyniku niedojrzałości lub zmian patologicznych OUN. Wszystkie noworodki po patologicznej ciąży, porodzie i okresie noworodkowym należą do tzw. grup ryzyka, ale nie wszystkie mają uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i objawy, które predysponują do rozwoju porażenia mózgowego. Samo występowanie czynników z wywiadu nie jest równoznaczne ze wskazaniem do terapii, chociaż jak podają autorzy, niemowlęta te powinny być objęte szczególną obserwacją. Obecność czynników ryzyka anamnestycznego z wywiadu nie kwalifikuje dziecka do terapii, wskazaniem do usprawniania jest nieprawidłowy rozwój fizyczny i psychomotoryczny [1–7].

Przegląd piśmiennictwa

W pierwszej części pracy przedstawiono charakterystykę wybranych czynników predysponujących do rozwoju porażenia mózgowego. W opinii wielu autorów niedotlenienie płodu jest najczęstszą przyczyną uszkodzenia OUN, poważnym zagrożeniem są zakażenia, krwawienia wewnątrzczaszkowe, powikłania okołoporodowe, choroby płodu i noworodka oraz inne.

Działanie czynników w okresie prenatalnym

Rozwój wewnątrzmaciczny determinują czynniki genetyczne ze strony dziecka i paragenetyczne ze strony matki. We wczesnej fazie rozwoju prenatalnego czynniki patologiczne powodują wrodzone zespoły chorobowe o różnych objawach klinicznych. Chorobom genetycznym towarzyszą wady wrodzone, upośledzenie umysłowe oraz niepełnosprawność ruchowa. W pierwszych tygodniach ciąży negatywnie na rozwój płodu wpływają choroby, takie jak: grypa, angina, świnka, ospa wietrzna, natomiast w okresie kształtowania się narządów wewnętrznych (organogeneza) największe zagrożenie stanowią patogeny TORCH, których nazwa pochodzi od pierwszych liter angielskich słów oznaczających: toksoplazmozę (T – Toxoplasmosis), inne zakażenia (O – Other infections microorganism), wirusy różyczki (R – Rubella), cytomegalię (C – Cytomegaliosis), opryszczki (H – Herpes simplex). Groźny wirus cytomegalii (Human cytomegalovirus – HCMV) powoduje zakażenie płodu i wrodzone uszkodzenie słuchu. Z kolei infekcje wirusem toksoplazma gondi u około 10 proc. płodów powodują rozwój toksoplazmozy wrodzonej z objawami tzw. triady Sabina-Pinkertona, którą charakteryzuje występowanie wodogłowia lub małowłowia, zapalenie siatkówki oka i zwężenie śródmózgowia. Choroba często przebiega bezobjawowo, nierozpoznana odpowiednio wcześnie i nieleczona może ujawnić się w późniejszych latach życia dziecka. Rokowanie w przypadku patogenów TORCH jest niekorzystne, obarczone wysoką śmiertelnością. U noworodków, które przeżyją, wystąpi upośledzenie umysłowe, ślepotą, niedosłuch, padaczka, opóźnienie rozwoju psychoruchowego, trudności w uczeniu się [4, 8].

Niekorzystne dla rozwoju płodu są wszystkie choroby matki w czasie ciąży, takie jak: nadciśnienie tętnicze, wady serca, cukrzyca, choroby tarczycy, nadczynność przytarczyc. Cukrzyca ciążowa (GDM – gestational diabetes mellitus) jest poważnym schorzeniem matki i rozwijającego się dziecka. Negatywne następstwa nieleczonej cukrzycy to nadciśnienie tętnicze, gestoza, poronienia, zakażenia układu moczowo-płciowego. Hiperglikemia występująca od 8–10 tygodnia życia płodowego powoduje wady rozwojowe ośrodkowego układu nerwowego i sercowo-naczyniowego. Częściej u takich niemowląt obserwuje się po urodzeniu powikłania oddechowe (RDS – respiratory distress syndrome) i metaboliczne (hipoglikemię, hiperbilirubinemię). Noworodki matek cukrzycowych rodzą się z nadmierną wagą ciała (makrosomia), czyli powyżej 90. centyla w układzie siatek centylowych, co odpowiada masie powyżej 4100 g. Płód otrzymuje zwiększone dawki glukozy od matki, co wzmacnia wydzielanie insuliny oraz czynników insulinopodob-

nych i w konsekwencji prowadzi do rozrostu tkanki tłuszczowej. Dzieci takie w wieku dorosłym obciążone są większym ryzykiem zachorowania na cukrzycę i otyłość [9].

Poważne zagrożenie stanowią ostre i przewlekłe stany zapalne ciążarnych, powodujące wrodzone infekcje płodu, za niekorzystne uważa się także niedobory endogennych aminokwasów i witamin, konflikt serologiczny, wady serca, niedokrwistość znacznego stopnia. Częściej u kobiet przed 18. i po 35. roku życia obserwuje się powikłania w przebiegu ciąży i porodu, a także u rodzących po 30. r.ż. oraz u wieloródek powyżej pięciu porodów. Istotna jest także masa ciała ciążarnych, matki z wagą powyżej 85 kg częściej chorują na nadciśnienie i cukrzycę. Z kolei, gdy waga spada poniżej 45 kg, istnieje ryzyko zahamowania rozwoju wewnątrzmacicznego płodu. Oprócz wyżej wymienionych czynników niekorzystnie na rozwój płodu wpływają: urazy fizyczne matki, choroby zakaźne, krwawienia, poronienia, gestoza, niewydolność szyjki macicy i porody przedwczesne. Obecnie coraz większą uwagę przypisuje się wpływom środowiskowo-rodzinnym ze strony matki. Równie ważne dla rozwijającego się płodu jest zdrowie psychiczne kobiety ciężarnej. Jak pokazują badania, w przypadkach złego samopoczucia, stresu, występuje nasilenie dolegliwości. Wysoki poziom lęku towarzyszy kobietom w ciąży zagrożonej. Kobiety, u których wystąpiło zatrucie ciążowe, rodzą dzieci z objawami hipotrofii wewnątrzmacicznej, pomimo prawidłowego czasu trwania ciąży. Również noworodki matek palących papierosy lub narażonych na przebywanie w dymie papierosowym mają niższą masę urodzeniową o około 300–400 gramów [9, 10].

W patogenezie uszkodzeń rozwijającego się mózgu uwagę zwraca zespół niedotlenieniowo-niedokrwienno-rodziny płodu.

Encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienno-rodziny u noworodków (ENN)

W opinii wielu autorów niedotlenienie płodu jest najczęstszą przyczyną uszkodzenia OUN w okresie okołoporodowym. Może być spowodowane zmniejszeniem ilości krwi przepływającej w naczyniach krwionośnych z powodu zaciśnięcia pępowiny czy wczesnego oddzielenia łożyska. Za typowe dla niedotlenienia przyjmuje się krwawienia podwyściółkowe z naczyń końcowych, które dotyczą okolicy jądra ogoniastego (nucleus caudatus), ale mogą obejmować także korę mózgową, zwoje podstawy, pień mózgu i mózdzek. Niedotlenienie prowadzi zwykle do depresji noworodka, co związane jest z obniżoną punktacją w skali Apgar, występowaniem objawów neurologicznych, zaburzeniami rozwoju psychomotorycznego. Rozpoznanie wewnątrzmacicznego niedotlenie-

nia opiera się obecnie na badaniu profilu biofizycznego zwanego testem Meninga. Ocenie podlega pięć parametrów biofizycznych, w tym cztery monitorowane w badaniu USG (napięcie mięśni, ruchy płodu, ruchy oddechowe, płyn owodniowy) oraz test niestresowy (NST). Inne metody pośrednie to: analiza czynności serca (kardiotokografia), pomiar stanu równowagi kwasowo-zasadowej we krwi pobranej z naczyń pępowiny w czasie ciąży, porodu lub natychmiast po rozwiązaniu. Z kolei metodą leczenia zespołów niedotlenieniowo-niedokrwiennych, która budzi wiele kontrowersji z jednej strony, z drugiej jednak zyskuje coraz większe zainteresowanie, jest hipotermia. Metodę tę stosuje się u noworodków donoszonych z encephalopatią niedotlenieniowo-niedokrwienną. Występuje u 1–2 przypadków na 1000 żywo urodzonych dzieci. Oziębienie całego ciała lub tylko głowy do temperatury poniżej 34 stopni (hipotermia umiarkowana) lub powyżej 34 stopni (hipotermia łagodna) w ciągu pierwszych sześciu godzin po urodzeniu zmniejsza obszar uszkodzenia mózgu i tym samym zwiększa szanse na przeżycie dziecka, bez deficytów neurologicznych [11, 12].

Czynniki szkodliwe działające w okresie okołoporodowym

Najczęstszą przyczyną przedporodowego zagrożenia jest niewydolność maciczno-łożyskowa. Brak postępu porodu i związane z tym przedłużanie się porodu, pęknięcie pęcherza płodowego mogą być przyczyną operacyjnego rozwiązania ciąży. Noworodki urodzone przez cięcie cesarskie przedstawiają różne problemy zdrowotne, np. objawy związane z narkozą i znieczuleniem. Uszkodzenia okołoporodowe najczęściej powstają w wyniku zadziałania: urazów mechanicznych i czynników fizycznych powodujących w czasie porodu wahania ciśnienia wewnątrzmacicznego. Innym poważnym problemem położników i neonatologów są przedwczesne porody, które ze względu na wieloczynnikową etiologię stanowią poważny problemem współczesnej perinatologii. Zdaniem badaczy różne są przyczyny występowania „zespołów porodu przedwczesnego”. Lockoowods i Kuczyński [13] opisali rodzaje szlaków prowadzących do przedwczesnych porodów. Autorzy na pierwszym miejscu wymienili infekcje wewnątrzmaciczne i bakteryjne. Z kolei Helwich podaje, że spontaniczny poród przedwczesny występuje u ponad 40 proc. rodzących przed 27 Hbd i u 1/4 kobiet po 27 Hbd [4]. W przypadku „późnych porodów przedwczesnych” po 33 Hbd głównym czynnikiem jest stres. Wielu autorów, również Reddy, podkreśla niekorzystny wpływ przedwczesnych porodów na stan zdrowia dziecka, szczególnie w ciąży mnogiej, wielowodziu i makrosomii płodu [15]. Poważnym powikłaniem okołoporodowym są krwawienia do

OUN. Według najnowszych doniesień u dzieci przedwcześnie urodzonych, podczas przechodzenia główki przez kanał rodny, w następstwie ucisku i w wyniku działania zwiększonego ciśnienia, może dochodzić do pęknięcia naczyń krwionośnych. A. Hansen i wsp. wykazali w grupie noworodków z masą ciała 500–1500 gramów, że poród drogą pochwową sprzyja powstawaniu wylewów [13–15].

Czynniki szkodliwe działające w okresie noworodkowym i niemowlęcym

Najczęstszą przyczyną uszkodzenia OUN u dzieci przedwcześnie urodzonych z małą wagą ciała są krwawienia okołodobrowe, związane z zaburzeniami krążenia mózgowego. Na zmiany przepływu krwi w naczyniach mózgowych wpływa stosowanie zabiegów medycznych ratujących życie noworodka, np. mechanicznej wentylacji. Ryzyko wylewów okołodobrowych zwiększają powikłania medyczne, takie jak np. dysplazja oskrzelowo-płucna, zespół zaburzeń oddychania, martwicze zapalenie jelit, sepsa. W etiopatogenezie krwawień śródczaszkowych zasadniczą rolę odgrywa warstwa rozrodcza (matrix) umiejscowiona pod wyściółką komórek bocznych. W wyniku działania niekorzystnych czynników dochodzi do rozerwania naczyń krwionośnych macierzy rozrodczej i wynaczynienia krwi do układu komorowego i substancji białej, co powoduje jej rozmiękanie i martwicę, w skrajnych przypadkach wodogłowie pokrwotoczne. Obszar matrix zmniejsza się wraz z wiekiem płodowym, co oznacza, że skutki krwawień ze splotów naczyniowych są tym mniejsze, im bardziej dojrzały jest noworodek. Krwawienia śródczaszkowe mogą wystąpić u dzieci donoszonych w przypadku ciężkiego i powikłanego porodu oraz u wcześniaków z masą urodzeniową poniżej 1200 g i z wadami wrodzonymi serca. U niemowląt przedwcześnie urodzonych w przypadku niezamknięcia się przewodu tętniczego Botalla (PDA – patent ductus arteriosus), w ciągu pierwszych sześciu tygodni życia dziecka, krew może dochodzić do jelit, powodując krwawienia i owrzodzenia przewodu pokarmowego tzw. martwicze zapalenie jelit (NEC – ang. necrotizing enterocolitis). U bardzo młodych wcześniaków z masą urodzeniową 1000–2500 g najczęściej dochodzi do wylewów śródkomorowych II i IV stopnia, często współistniejących z zespołem błon szklanych. Wylew śródczaszkowy objawia się najczęściej: zaburzeniami oddychania, krążenia, zaburzeniami rytmu snu, zmienną pobudliwością, krzykiem mózgowym, mogą pojawiać się drgawki, które pogarszają rokowanie. Obserwuje się także oczopląs, drobnofaliste drżenia rąk, szponiaste ustawienie dłoni. Często występuje osłabienie

aktywności i obniżenie napięcia mięśniowego w kończynach (ułożenie żabie). Oprócz hipotonii mięśniowej mogą dołączyć się napady bezdechu i sinicy, obrzęki czy powiększanie się wymiarów czaszki z objawami narastającego wodogłowia. Objawy kliniczne wylewu śródczaszkowego są bardziej nasilone u noworodków przedwcześnie urodzonych. Inne naczyniopochodne uszkodzenia okołoporodowe mózgu, jak krwotok podpajęczynówkowy, krwiaki podtwardówkowe, obrzęk mózgu nie są już tak groźne dla życia dziecka, ale w przyszłości mogą zaburzać rozwój psychoruchowy [16–18].

W patogenezie wczesnego uszkodzenia OUN u noworodka istotnym czynnikiem ryzyka zwiększającym zachorowalność jest hiperbilirubinemia. Fizjologiczna żółtaczką, naturalnie występująca u noworodków, nie wywołuje negatywnych zmian, pojawia się w 2.–3. dobie życia, poziom bilirubiny nie przekracza 10 mg/dl. Dotyczy 60–70 proc. noworodków urodzonych w terminie i 80 proc. przedwcześnie urodzonych. Gdy stężenie bilirubiny w osoczu przekracza normę, żółtaczkę uznaje się za patologiczną [19], wtedy u noworodków odżywianych sztucznie bilirubina przekracza 15 mg/dl, u karmionych piersią 17 mg/dl. Wysoki poziom bilirubiny utrzymuje się powyżej ósmej doby u donoszonych, u wcześniaków powyżej 14. doby. Różne są przyczyny hiperbilirubinemii, najczęściej wymienia się: konflikt serologiczny, ciężą mnogą, cukrzycę, wcześniactwo, mukowiscydozę, a także zespół Criglera-Najjara i inne. Neurotoksyczne działanie bilirubiny niezwiązanej (pośredniej) powoduje w skrajnych przypadkach żółtaczkę jąder podkorowych mózgu (kernicterus) zwaną encefalopatią bilirubinową, która nieleczona prowadzi do poważnych powikłań: niedorozwoju umysłowego, porażenia mózgowego, niedosłuchu, padaczki. W lżejszych przypadkach uszkodzenie neuronów objawia się zaburzeniami napięcia mięśniowego, odgięciowym ułożeniem ciała dziecka, apatią, niechęcią do ssania. Najczęstszą postacią jest żółtaczką spowodowaną niezgodnością grupową krwi matki i płodu z powodu odkładania się niezwiązanej bilirubiny w mózgu, co wywołuje neurologiczne zaburzenia, osłabienie mięśni, upośledzenie umysłowe i niedosłuch. W leczeniu żółtaczki stosuje się fototerapię, gdy stężenie bilirubiny wynosi powyżej 10–15 mg/dl lub w cięższych stanach (powyżej 20 mg/dl) transfuzję wymienną krwi [20–23].

Uraz okołoporodowy może dotyczyć części miękkich tkanek i kostnych głowy (otarcia, krwiaki podskórne i podokostnowe), kończyn (złamanie obojczyka) oraz spowodować wylewy śródczaszkowe do OUN (podoponowe, dokomorowe i do tkanki mózgowej), będące przyczyną zaburzeń w rozwoju psychomotorycznym i zespołów mózgowego porażenia dziecięcego.

Podsumowanie

Działanie niektórych czynników ryzyka w okresie prenatalnym i postnatalnym może powodować uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i w konsekwencji prowadzić do zaburzeń rozwoju somatycznego i psychomotorycznego. Nie wszystkie czynniki ryzyka powodują uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i predysponują do rozwoju porażenia mózgowego, ale mogą powodować słabszy rozwój funkcjonalny. Występowanie anamnesticznych czynników ryzyka z wywiadu nie jest zaleceniem do rozpoczęcia stymulacji rozwoju. Wskazaniem do usprawniania jest opóźnienie i/lub nieprawidłowy rozwój fizyczny i psychomotoryczny.

Piśmiennictwo

1. Orth H. Terapia metodą Vojty [w:] Surowińska J (red. wyd. pol.). Terapia metodą Vojty. Wydawnictwo Elsevier Urban & Parthner; Wrocław 2013: 268–278.
2. Vojta V, Peters A. Metoda Vojty (Banaszek G, Gantner J tłum.). Wydawnictwo ATUT-WWO, Wrocław 2006: 27–31, 36–41.
3. Sadowska L. Neurofizjologiczna diagnostyka i terapia dzieci z zaburzeniami rozwoju psychoruchowego. Studia i Monografie. Wydawnictwo AWF, Wrocław 2001; 58: 5–61.
4. Helwich E. Postępy w neonatologii. *Pediatr Dypł.* 2003; 7(4): 11–15.
5. Vojta V. Zur Prognose der spät behandelten cerebralaparetischen Kinder für die freie Fortbewegung bei Behandlung mit Mustern der Reflexfortbewegung. *Der Kinderarzt.* 1987; 18: 1161–1172.
6. Czenczek-Lewandowska E, Szklarska-Witek I, Bejster A, Sadowska L. Zmiany w rozwoju motorycznym niemowląt rehabilitowanych metodą Vojty. *Medical Review.* 2016; 14(3): 266–277.
7. Sadowska L. Neurofizjologiczne podstawy fizjoterapii u dzieci w teorii i praktyce [w:] Pop T, Obodyński K (red.). Fascynacje rehabilitacją. Wydawnictwo Uniwersytetu Rzeszowskiego 2010: 210–230.
8. Sikora J. Znaczenie czynników mikrobiologicznych w poronieniach i porodzie przedwczesnym – standard postępowania diagnostyczno-leczniczego. *Perinatol Neonatol Ginekol.* 2011; 4(1): 37–43.
9. Łągoda K, Kobus G, Bachórzewska-Gajewska H. Wpływ cukrzycy ciąży na rozwój płodu i noworodka. *Endokrynol Otyłość.* 2008; 4(4): 168–173.
10. Kaźmierczak W, Fiegler-Rudolf P, Węgrzyn P, Cholewa D, Kliś J. Przebieg ciąży i porodu u kobiet poniżej 18. oraz powyżej 35. roku życia. *Ginekol Pol.* 2005; 76(12): 980–985.
11. Bomba-Opoń D, Wielgoś M. Monitorowanie dobrostanu płodu podczas ciąży i porodu [w:] Wielgoś M (red.). Standardy prowadzenia ciąży. Biblioteka Ginekologa Praktyka. Via Medica, Gdańsk 2015; 15: 79–84.
12. Bomba-Opoń D. Standardy opieki okołoporodowej w przypadkach występowania określonych powikłań. *Ginekol Perinatol Prakt.* 2016; 1(1): 1–9.
13. Skoczylas M, Baczyńska M, Chudzik A, Krajewski P, Pokrzywicka M, Kalinka J. Późny poród przedwczesny – punkt widzenia położnika. Część I. *Perinatol Neonatol Ginekol.* 2011; 4(1): 44–48.
14. Czajkowski K. Diagnostyka porodu przedwczesnego. *Perinatol Neonatol Ginekol.* 2009; 2(3): 165–168.

15. Reddy UM, Ko CW, Raju TN, Wilinger M. Delivery indications at late-preterm gestations and infant mortality rates in the United States. *Pediatrics*. 2009; 124: 234–240.
16. Kułakowska Z. Wczesne uszkodzenie dojrzewającego mózgu. Wydawnictwo Folium, Lublin 2003: 226–227.
17. Kułakowska Z. Wybrane aspekty wczesnego rozpoznawania uszkodzenia mózgu u noworodków. *Pediatr Pol*. 2007; 82(10): 816–823.
18. Helwich E, Bekesińska-Figatowska M, Bokiniec R. Rekomendacje dotyczące badań obrazowych ośrodkowego układu nerwowego u płodów i noworodków. *J Ultrasonogr*. 2014; 14: 203–216.
19. Wasiluk A, Polewko A, Ozimirski A. Współczesna diagnostyka i leczenie żółtaczek u noworodków i niemowląt. *Diag Lab Journal of Laboratory Diagnostic*. 2012; 48(4): 405–411.
20. Tołoczko J, Kornacka MK. Żółtaczki okresu noworodkowego – czy wszystko już wiemy? *Klin Pediatr*. 2006; 14(2): 201–216.
21. Kornacka MK. Hiperbilirubinemia okresu noworodkowego – problem stale aktualny. *Post Neonatol*. 2008; 1: 55–61.
22. Lauer BJ, Spector ND. Hyperbilirubinemia in the newborn. *Pediatr Rev*. 2011; 32: 341–349.
23. Sarici SU, Serdar M, Korkmaz A, Erdem G, Oran O, Tekinalp G, Yurdakök M, Yigit S. Incidence, course and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics*. 2004; 113: 775–780.