

P R A C E K A Z U I S T Y C Z N E

Wyniki perinatalne wewnątrzmaciczej operacji zamknięcia przepukliny oponowo-rdzeniowej płodu. Raport kliniczny 10 przypadków

Perinatal results of intrauterine open fetal surgery of fetuses diagnosed with myelomeningocele – the clinical report of ten cases

Zamłyński Jacek¹, Olejek Anita¹, Bohosiewicz Janusz², Bodzek Piotr¹, Mańka Grzegorz¹, Grettka Krzysztof¹, Paliga Marta¹, Gajewska Alicja¹

¹ Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej w Bytomiu Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach.

² Katedra i Klinika Chirurgii Dziecięcej Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

Streszczenie

Cel pracy: Celem pracy było przedstawienie sposobu kwalifikacji do operacji wewnątrzmacicznego zamknięcia przepukliny oponowo-rdzeniowej płodu, techniki operacyjnej oraz ocena wyników leczenia zabiegowego.

Materiał i metody: Operację przeprowadzono u 10 spośród 15 kobiet ciężarnych, u których wykryto badaniem USG i MRI przepuklinę oponowo-rdzeniową u płodu. Pacjentki były kwalifikowane do operacji przez interdyscyplinarny zespół na podstawie szczegółowo określonych kryteriów.

Wyniki: Zabieg wykonano pomiędzy 22 a 29 tygodniem ciąży. Do głównych powikłań zaliczano PROM, przedwczesne oddzielenie łożyska prawidłowo usadowionego i krwawienie. W 50% przypadków po operacji nie doszło do dalszego poszerzenia komór mózgu, które stwierdzono w chwili rozpoznania.

Wnioski: Zabiegi wewnątrzmaciczne niosą za sobą zarówno korzyści jak również stanowią ryzyko dla matki i płodu, co wymaga dalszych badań dotyczących bezpieczeństwa oraz skuteczności zabiegu.

Słowa kluczowe: **wady rozwojowe cewy nerwowej / wady rozwojowe cewy nerwowej**
– **chirurgia / powikłania ciąży / przepuklina oponowo-rdzeniowa**
– **chirurgia / powikłania ciąży – zasady postępowania /**

Adres do korespondencji:

Jacek Zamłyński
Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej w Bytomiu
Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach
41-902 Bytom, ul. Batorego 15

Otrzymano: 26.04.2007

Zaakceptowano do druku: 29.05.2007

Abstract

The purpose of the study was to demonstrate our approach to qualification for open fetal surgery (OFS) and surgery techniques. We also tried to determinate the outcome of fetal surgical treatment. OFS was performed in 10 out of 15 cases with prenatally diagnosed myelomeningocele.

Patients were qualified for the surgery on the basis of precisely determined inclusion criteria and after assessment by multidisciplinary team of specialists. Surgery was performed between 22nd and 29th week of pregnancy. First and second surgery were performed in 29th and 27th week of pregnancy, some patients have undergone the surgery before 26th week of pregnancy. Babies were delivered by cesarean section. Gestational age by the time of the delivery ranged from 25th and 37th and a half week of pregnancy. In two cases the delivery was at term.

Main complications included: PROM, placental ablation and vaginal bleeding. In half of all the cases we did not observe hydcephalus increase after the surgery. OFS can be beneficial but it can also carry certain amount of risk both for the fetus and the mother. Therefore, further randomized research seems necessary to better comprehend and determine the safety and effectiveness of such procedures.

Key words: **fetal diseases – surgery / meningomyelocele – surgery / Spinal-Dysraphism – surgery / surgical procedures / minimally invasive – methods / open fetal surgery /**

Wstęp

Powszechne zastosowanie w opiece perinatalnej dwóch testów skriningowych wykrywających wady cewy nerwowej (*neural tube defekt* – NTD), którymi jest połączenie oznaczenia stężenia alfa-fetoproteiny w surowicy matki z badaniem ultrasonograficznym w drugim trymestrze ciąży, pozwala wykryć ponad 90% wad cewy nerwowej u płodów przed 20 tygodniem ciąży [1, 2, 3]. Co roku w USA diagnozowanych jest ponad 1000 przypadków rozszczepów kręgosłupa w środkowym trymestrze ciąży [4]. W Polsce przewidywalna częstość występowania NTD wynosi 500-600 przypadków rocznie, jednakże brakuje opracowań określających wykrywalność tej wady w drugim trymestrze ciąży. Defekt rozwojowy związany z obecnością przepukliny oponowo-rdzeniowej (*myelomeningocele* – MMC) jest istotny dla dalszego rozwoju postnatalnego i obejmuje: porażenie kończyn dolnych, utratę czucia, dysfunkcje pęcherza i jelit, dysfunkcje seksualne, wodogłowie oraz obniżenie sprawności intelektualnej dzieci dotkniętych tą wadą [5, 6, 7, 8].

Cel pracy

Celem pracy jest przedstawienie sposobu kwalifikacji do operacji wewnątrzmacicznego zamknięcia przepukliny oponowo-rdzeniowej (*open fetal surgery* – OFS), techniki operacyjnej, ryzyka dla matki i płodu oraz wyników perinatalnych związanych z tym zabiegiem.

Materiał i metody

Od stycznia 2005 do lutego 2007 operacje wewnątrzmacicznego zamknięcia przepukliny oponowo-rdzeniowej MMC wykonano u 10 płodów kobiet w II trymestrze ciąży, które zostały skierowane do Katedry i Oddziału Klinicznego Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej celem potwierdzenia rozpoznania oraz ewentualnego leczenia metodą OFS. Ciężarne kwalifikowano do operacji chirurgicznej podczas kilkudniowej hospitalizacji zakończonej konsylium interdyscyplinarnym. Do zabiegu wybierano płody, z prawidłowym karyotypem u których wykluczono obecność innych dużych wad rozwojowych. Konieczne było pełne zrozumienie przez rodziców korzyści i ryzyka płynącego z takiego zabiegu.

Zastosowane kryteria kwalifikacyjne według Johnson i wsp. [6] przedstawiono w tabeli I.

Tabela I. Kryteria kwalifikacji do zabiegu zamknięcia SB *in utero*.

• Wiek ciążowy poniżej 26 tygodnia ciąży.
• Potwierdzony prawidłowy karyotyp.
• Brak innych towarzyszących wad wrodzonych.
• Maksymalna średnica komory bocznej poniżej 17mm.
• Stopień II (średni) malformacji Chiariego II.
• Prawidłowa ruchomość kończyn dolnych i brak wrodzonych deformacji stóp.

Wszystkie pacjentki podpisały świadomą zgodę wymaganą protokołem Komitetu Bioetycznego Śląskiej Akademii Medycznej. Charakterystykę kliniczną kobiet ciężarnych podanych OFS zestawiono w tabeli II.

Badanie USG przeprowadzono wg protokołu ustalonego przez Bruner'a i wsp. [5, 9]. Obrazy MRI były oceniane pod kątem obecności i zaawansowania wgłobienia tyłomózgowia, które określono w stopniach jako przemieszczenie mózdzku poprzez otwór wielki z towarzyszącym przesunięciem ku dołowi struktur pnia mózgu [10, 11]. Stopień wgłobienia był sklasyfikowany zgodnie publikacjami Tulipan i wsp. [11, 12].

W przebiegu pooperacyjnym stosowano antybiotyki o szerokim spektrum działania zgodnie z wynikami antybiogramu przedoperacyjnego lub według aktualnej bakteriologii pochw. Monitorowano możliwość wystąpienia infekcji wewnątrzmacicznej stosując parametry karty ryzyka infekcji własnego autorstwa [13].

Wyniki

Materiał kliniczny w liczbie 10 przypadków nie pozwala na przeprowadzenie wiążącej analizy statystycznej.

Jak wynika z tabeli I kobiety ciężarne zakwalifikowane do OFS były w wieku od 26 do 43 lat z BMI 23-30 kg/m², liczba przebytych ciąż wahała się od 1 do 6, a liczba przebytych porodów od 1 do 3.

Wyniki perinatalne wewnątrzmacicznej operacji zamknięcia przepukliny oponowo-rdzeniowej płodu.

Tabela II. Stężenie płodowej aktywiny A oraz wartości parametrów hematologicznych krwi pępowinowej w przypadku braku lub obecności smółki w płynie owodniowym.

	K.B.	W.B.	K.K.	D.S.	J.M.	E.M.	E.Z.	A.M.	A.K.	A.I.
Wiek matki (lata)	29	26	31	36	34	27	31	34	43	30
Liczba ciąż (n)	1	1	2	6	2	1	2	2	3	2
Liczba porodów (n)	1	1	1	3	2	1	1	2	2	2
BMI (kg/m ²)	27	22	25	23	26	28	26		30	
Cięcie cesarskie w wywiadzie	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-
Wiek ciążowy w dniu operacji (tyg.)	29,1	27,2	26,1	22,2	26,1	26,3	24,5	25,1	25,3	24,4
Wiek ciążowy w dniu porodu (tyg.)	37,5	35,4	34,5	25,5	31,3	36,6	33,4	25,2	30,5	29,5
Poród siłami natury	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Poród cięciem cesarskim	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Czas od operacji do porodu (tyg.)	8,4	9,5	8,4	3,3	5,2	10,3	8,9	0,1	5,2	5,1

Tabela III. Matczyne powikłania OFS po operacji oraz w przebiegu porożu.

	K.B.	W.B.	K.K.	D.S.	J.M.	E.M.	E.Z.	A.M.	A.K.	A.I.
Poród przedwczesny (tyg.)	37,5	35,4	34,5	25,5	31,3	36,6	33,4	25,2	30,5	29,5
PROM	-	+	-	-	+	-	-	+	+	+
Oddzielenie owodni od kosmówki	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
Zapalenie błon płodowych	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-
Krwawienia pochwowe	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-
Odklejenie łożyska	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-
Śmiertelność matek	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-
Powtórna intubacja	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-
Hospitalizacja na OIOM	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-
Transfuzja krwi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Atonia macicy	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Niewydolność szyjki macicy (pessar, szew szyjkowy)	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+

Najwcześniej operację wykonano w 22 tygodniu ciąży, najpóźniej w 29 i 27 tygodniu ciąży u pierwszej i drugiej z kolejno operowanych w naszej Klinice pacjentek. W ostatnich ośmiu przypadkach nie operowaliśmy kobiet ciężarnych po 27 tygodniu ciąży. Wiek ciążowy w chwili rozwiązania: u dwóch ciężarnych był zbliżony do terminu porodu 37,5 i 36,6 Hbd, pomiędzy 29,5 a 35, 4Hbd urodziło 6 kobiet ciężarnych, w 25 tygodniu ciąży rozwiązanie nastąpiło u dwóch pacjentek.

Matczyne powikłania OFS przedstawione w tabeli III dotyczyły głównie zespołu PROM w 5 przypadkach, przedwczesnego oddzielenia łożyska prawidłowo usadowionego w 3 przypadkach oraz krwawienia pochwowego w jednym przypadku. Wszystkie wymienione cztery powikłania wystąpiły jednocześnie u 43 letniej ciężarnej A.K. Niewydolność cięśniowo-szyjkową korygowano w dwóch przypadkach.

Tabela IV przedstawia charakterystykę kliniczną płodów z przepukliną rdzeniową poddanych OFS. Lokalizacja górnego poziomu uszkodzenia MMC diagnozowana w badaniu USG i MRI była umiejscowiona poniżej L1. Wgłobienie tyłomózgowia typu Arnold-Chiari II w stopniu I i II towarzyszyło wyłącznie lokalizacji lędźwiowej MMC. Szerokość komór mózgowych przedoperacyjnie wynosiła 6-22mm a przed rozwiązaniem 6-33mm. W połowie przypadków szerokość komór przed OFS i przed rozwiązaniem była porównywalna i mieściła się w granicy kryterium kwalifikacyjnego tj. 18mm. W pozostałych przypadkach stwierdzano po OFS wzrost szerokości komór od 4 do 14mm.

Dyskusja

W 1982 roku Michael Harrison i jego zespół z Uniwersytetu Kalifornijskiego po przeprowadzeniu intensywnych badań na modelach zwierzęcych jako pierwsi przeprowadzili otwartą operację płodu z powodu uropatii zaporowej [8]. Podstawowym celem operacji OFS jest uzyskanie zbliżonych do normalnych warunków krążenia płynu mózgowo rdzeniowego (*cerebral-spinal fluid* – CSF), zapobieżenie: pogłębianiu się wodogłowia, wgłabianiu tyłomózgowia w malformacji Arnold-Chiari II [2, 5, 6, 12] oraz prewencja zmian dystalnych związanych z teorią dwóch uderzeń *two hits hypothesis* [14]. Podczas chirurgicznej procedury OFS, a także w przebiegu pooperacyjnym mogą wystąpić istotne dla zdrowia powikłania u kobiety ciężarnej, płodu i noworodka, dlatego w kwalifikacji pacjentów należy stosować jednolite kryteria diagnostyczne oraz selekcyjne [5, 9, 11].

W naszym badaniu stosowaliśmy algorytm diagnostyczny opracowany przez Bruner i Tulipan z *Vanderbilt University Medical Center Nashville* [5, 9, 11].

Spośród 15 kandydujących do OFS pacjentek, pięć nie spełniało kryteriów kwalifikacyjnych, co było spowodowane w czterech przypadkach ciężkim III stopnia wgłobieniem tyłomózgowia w zespole Arnold-Chiari II oraz w jednym przypadku wysokim poziomem uszkodzenia Th12, które nie były zdiagnozowane w USG z powodu wysokiego BMI matki, niskiego AFI oraz lokalizacji łożyska na ścianie przedniej.

Davis i wsp. [9] porównując wyniki prenatalnego USG z wynikami MRI dla 36 płodów z rozszczepem kręgosłupa, stwierdzili, że osiowe projekcje dołu tylnego w badaniu USG systematycznie przeszacowują obecność i ciężkość przepukliny tylnego dołu czaszkowego.

Zamłyński Jacek et al.

Autorzy wnioskują, że prenatalne USG używające standardowych projekcji osiowych jest nieadekwatnym substytutem MRI w ocenie przepukliny dołu tylnego. Podobnie Aaronson i wsp. [15] porównując wyniki prenatalnych USG i MRI z postnatalnymi wynikami RTG kręgosłupa u 100 kolejnych pacjentów wykazali, że tylko 78,6% desygnowanych za pomocą USG poziomów zmiany zgadzało się w obrębie poziomu jednego kręgu ze stanem rzeczywistym określonym wynikami „złotego standardu” (RTG), podobnie jak 81,6% poziomów zmiany ustalonych na podstawie MRI.

Etyka postępowania medycznego musi obejmować poznanie ryzyka powikłań dla matki oraz płodu a staranna selekcja pacjentów powinna gwarantować rzeczywistą poprawę warunków rozwoju urodzonego dziecka [16,17].

W naszych badaniach nie odnotowano ciężkich powikłań anestezjologicznych, chirurgicznych oraz zgonów matek, płodów i noworodków. Jak wynika z tabeli III zasadniczym powikłaniem jest przedwczesne zakończenie ciąży, które wystąpiło u ośmiu ciężarnych. Wyniki statystyczne wskazują na wysoki odsetek wystąpienia porodu przedwczesnego po OFS [5, 6, 9, 18, 19]. Bruner i Tulipan [18] w analizie obejmującej przebieg pooperacyjny 178 pacjentek stwierdzają jednoznacznie, że wszystkie dzieci z MMC rodzą się przedwcześnie, a 11,8% rodzi się do 30 tygodnia ciąży, co dodatkowo zwiększa ryzyko poważnych powikłań.

Podstawowym celem klinicznym przeprowadzenia OFS w pierwszej połowie drugiego trymestru ciąży jest zapobieganie dalszemu destrukcyjnemu, anatomicznie i czynnościowo rozwojowi MMC przez zahamowanie wraz z czasem trwania ciąży postępu wodogłowia płodu [8, 12, 16, 18, 20].

Opublikowane dane z *Children's Hospital of Philadelphia* dotyczące 189 dzieci, które były leczone z powodu MMC w latach 1983–2000 wykazały wysoki odsetek wykonanych operacji założenia zastawki komorowo-otrzewnowej (*ventriculo-peritoneal valve* – VPV) zależny od górnego poziomu uszkodzenia rdzenia kręgowego wynoszący: 100% z uszkodzeniem na poziomie piersiowym, 88% z uszkodzeniem na poziomie lędźwiowym i tylko 68% z uszkodzeniem ograniczonym do poziomu kości krzyżowej [21].



Rycina 1. Zamknięcie przepukliny oponowo-rdzeniowej płodu.

Bruner i Tulipan z *Vanderbilt University Medical Center* wysunęli hipotezę, że chirurgiczne zamknięcie MMC u niedojrzałego płodu powoduje przywrócenie prawidłowego krążenia CSF, co w konsekwencji może powodować zahamowanie wgłabiania tyłomózgowia i mniejsze uszkodzenie mózgu [5, 11, 12]. Wstępne dane z dwóch ośrodków w USA sugerują, że zamknięcie MMC w życiu płodowym obniża wskaźnik wykonanych operacji VPV po części jako skutek odwrócenia przepukliny mózdkowej, która jest składową malformacji występującej w zespole Arnolda-Chiariego II [6, 11, 12, 18, 22].

W naszych poprzednich doniesieniach [14, 23, 24] oraz aktualnym badaniu stwierdzamy, że w połowie wykonanych przez nas OFS monitorowana pooperacyjnie szerokość komór bocznych mózgu nie ulegała powiększeniu, w pozostałych przypadkach wzrost szerokości komór wynosił od 4 do 14mm. Konieczność wykonania operacji VPV nie jest określona w naszym badaniu z powodu zbyt krótkiego czasu obserwacji urodzonych dzieci. Prenatalna predykcja czynników warunkujących konieczność pourodzeniowej operacji VPV u dzieci z MMC została określona w pracy Bruner i wsp. [5].

Tabela IV. Charakterystyka kliniczna płodów z przepukliną rdzeniową poddanych OFS.

	Lokalizacja SB (górny poziom uszkodzenia)	Stopień wgłobienia tyłomózgowia	Kariotyp	Wady kończyn dolnych	Przed OFS			Przed rozwiązaniem			Stan urodzeniowy wg skali Apgar (pkt)
					Wiek ciężowy (Hbd)	Masa płodu (g)	Szerokość komór (mm)	Wiek ciężowy (Hbd)	Masa płodu (g)	Szerokość komór (mm)	
K.B.	L3	I	46 XY	+	29,1	1300	17	37,5	2400	26	9/10
W.B.	L2	I	46 XX	+	27,2	899	7	35,4	1850	8	8/9
K.K.	L2	II	46 XX	-	26,1	790	22	34,5	1400	29	9/10
D.S.	S1	0	46 XX	-	22,2	469	15	25,5	910	20	7/9
J.M.	L3	I	46 XX	-	26,1	1100	19	31,3	1600	33	7/7
E.M.	L4	0	46 XY	+	26,3	926	11	36,6	2600	12	9/9
E.Z.	S1	0	46XX	-	24,5	484	10	33,4	1400	11	8/9
A.M.	L4	0	46 XX	-	25,1	559	6	25,2	530	6	1/3/5
A.K.	L2	II	46 XY	-	25,3	776	10	30,5	1450	12	5/6/8
A.I.	S1	0	46 XX	-	24,4	544	14	29,5	1200	18	6/7/8

Wyniki perinatalne wewnątrzmacicznej operacji zamknięcia przepukliny oponowo-rdzeniowej płodu.

Z obserwacji 116 dzieci z MMC operowanych techniką OFS po roku 1996, wynika, że jedynie u 63 dzieci tj. 54,3% zaistniała potrzeba założenia VPV. Autorzy pracy wyróżniają trzy czynniki ryzyka o charakterze stałym w 81% pozwalające przewidzieć konieczność założenia zastawki. Są to: poziom uszkodzenia >L2, stopień wgłobienia tyłomózgowia w malformacji Arnold-Chiari II oraz wiek ciążowy >26 tygodnia ciąży w momencie wykonania OFS. Również podobne wnioski dokumentują badacze z *Children's Hospital of Philadelphia* na podstawie grupy 104 dzieci które przeżyły procedurę OFS (19). W najnowszej pracy Johnson i wsp. [7] badającej rozwój neuropsychiczny dzieci w wieku 2 lat z MMC leczonych *in utero* techniką OFS wykazano, że prenatalne zamknięcie MMC powodujące wycofanie się ciężkiej przepukliny tyłomózgowia oraz zapobiegające postępującej wentrykulomegalii skutkuje znaczącą redukcją liczby wykonywanych operacji VPV. Dzieci po leczeniu OFS pozostają z porównywalnym IQ werbalnym i wykonawczym w porównaniu z grupą dzieci poddanych standardowemu leczeniu postnatalnemu. Jednakże biorąc pod uwagę związek pomiędzy wykonaniem VPV u dzieci z wodogłowie, powikłaniami tej operacji i niższymi w tej grupie wynikami oceny neurorozwojowej i poznawczej, sama redukcja liczby przypadków wodogłowia będąca następstwem wykonania OFS w okresie płodowym może pomóc dzieciom z MMC utrzymać ich umiejętności neuropoznawcze i rozwój w zakresie normy [7].

Przedstawionym w dyskusji korzyściom zastosowania OFS w leczeniu MMC przeciwstawić należy wysokie ryzyko powikłań dla matki, płodu i noworodka wynikające z zastosowania inwazyjnej techniki operacyjnej. Aktualnie brak jest danych z długotrwałych obserwacji pacjentów, którzy przeżyli prenatalną rekonstrukcję rozszczepu kręgosłupa. Prowadzone badanie grupy MOMS jest pierwszym, zapoczątkowanym w 2000 roku badaniem o charakterze wieloośrodkowym i randomizowanym, w którym uczestniczą trzy ośrodki kliniczne: *Children's Hospital of Philadelphia – CHOP, The Fetal Treatment Center At University of Kalifornia San Francisco UCSF* oraz *Vanderbilt University Medical Center Nashville*.

Celem badania ma być porównanie bezpieczeństwa i skuteczności wewnątrzmacicznej rekonstrukcji rozszczepu kręgosłupa ze standardową rekonstrukcją postnatalną [25].

Wyniki tego badania mają dać odpowiedź na pytanie: czy wkroczyliśmy w nową erę medycyny perinatalnej?

Wnioski

Zabiegi wewnątrzmaciczne niosą za sobą zarówno korzyści jak również stanowią ryzyko dla matki i płodu, co wymaga dalszych badań dotyczących bezpieczeństwa oraz skuteczności zabiegu.

Piśmiennictwo

1. Aaronson O.S., Hernanz-Schulman M., Bruner J.P. [et al.] Myelomeningocele: prenatal evaluation – comparison between transabdominal US and MR imaging. *Radiology*. 2003, 227, 839–43.
2. Bliton M.J. Parental hope confronting scientific uncertainty: a test of ethics in maternal-fetal surgery for spina bifida. *Clin Obstet Gynecol*. 2005, 48, 595–607.
3. Bruner J.P., Tulipan N., Paschall R.L., [et al.] Fetal surgery for myelomeningocele and the incidence of shunt-dependent hydrocephalus. *JAMA*. 1999, 282, 1819–25.
4. Bruner J.P., Tulipan N., Reed G., [et al.] Intrauterine repair of spina bifida: Preoperative predictors of shunt-dependent hydrocephalus. *Am J Obstet Gynecol*. 2004, 190, 130.

5. Bruner J.P., Tulipan N. Intrauterine repair of spina bifida. *Clin Obstet Gynecol*. 2005, 4, 942–955.
6. Dashe Jodi S., Twickler D., Santos-Ramos R., [et al.] Alpha-fetoprotein detection of neural tube defects and the impact of standard ultrasound. *Am J Obstet Gynecol*. 2006, 195, 1623–8.
7. Harrison M.R. Fetal Surgery. *Am J Obstet Gynecol*. 1996, 194, 1255–64.
8. Johnson M.P., Sutton L.N., Rintoul N., [et al.] Fetal myelomeningocele repair: short-term clinical outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2003, 189, 482–7.
9. Johnson M.P., Gerdes M., Rintoul N. [et al.] Maternal-fetal surgery for myelomeningocele: Neurodevelopmental outcomes at 2 years of age. *Am J Obstet Gynecol*. 2006, 94, 1145–52.
10. Levine D. Fetal magnetic resonance imaging. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2004, 15, 85–94.
11. Menagement of Myelomeningocele Study (MOMS). A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele protocol. The National Institute of Child Health and Human Development, *Fetal Surgery Units Group*, 2003.
12. Menon P., Rao K.L.N. Current Status of Fetal Surgery. *Indian J Pediatr*. 2005, 72, 433–436.
13. Moise K.J. Maternal-fetal surgery for spina bifida: On the brink of a new era? *Am J Obstet Gynecol*. 2003, 189, 311.
14. Neural tube defects. *Obstet Gynecol. Practice Bulletin No. 44*, July 2003.
15. Norem C.T., Schoen E.J., Walton D.L., [et al.] Routine ultrasonography compared with maternal serum alpha-fetoprotein for neural tube defect screening. *Obstet Gynecol*. 2005, 106, 747–52.
16. Olejek A., Zamłyński J., Grettka K., [et al.] Meningocele repair by open fetal surgery-preliminary report XVIII FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics, 5–10th Nov 2006, Kuala Lumpur, Malaysia, *Abstract Book 1*, MP17, 131.
17. Olejek A., Zamłyński J., Grettka K. [i wsp.] „Open Fetal Surgery” w leczeniu przepukliny rdzeniowej. Wyniki perinatalne 5-ciu przypadków. *Ginekol Pol*. 2006, Suppl 1, 67.
18. Peters for Disease Control and Prevention. Folic acid and prevention for spina bifida and anencephaly. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2002, 51, 9–11.
19. Rintoul N., Sutton L.N., Hubbard A.M., [et al.] A new look at myelomeningoceles: functional level, vertebral level, shunting and the implications for fetal intervention. *Pediatrics*. 2002, 109, 409–13.
20. Rzempoluch J., Zamłyński J., Bodzek P. [i wsp.] Wyniki leczenia małowodzia techniką amnioinfuzji u ciężarnych z zachowanym pęcherzem płodowym. *Kliniczna Perinatologia i Ginekologia*. 1999, 17, 119–123.
21. Shaaban A.F., Kim H.B., Flake A.W. Fetal surgery, diagnosis and intervention. *Operative Pediatric Surgery*, McGraw Hill, New York, 2003, 21–35.
22. Sutton L.N., Adzick N.S., Bilaniuk L.T. [et al.] Improvement in hindbrain herniation demonstrated by serial fetal magnetic resonance imaging following fetal surgery for myelomeningocele. *JAMA*. 1999, 282, 1826–31.
23. Tulipan N., Hernanz-Schulman M., Bruner J.P. Reduced hindbrain herniation after intrauterine myelomeningocele repair: a report of four cases. *Pediatr Neurosurg*. 1998, 29, 274–8.
24. Tulipan N., Hernanz-Schulman M., Bruner J.P. Intrauterine myelomeningocele repair reverses preexisting hindbrain herniation. *Pediatr Neurosurg*. 1999, 31, 137–42.
25. Zamłyński J., Olejek A., Grettka K. [i wsp.] Pierwotna profilaktyka, rozpoznawanie oraz leczenie wad cewy nerwowej w okresie perinatalnym. *Ginekol Pol*. 2007, 78, 63–69.