

# Beheersing van foetale pijn tijdens

Het concept van foetale pijn en foetale analgesie is recentelijk in de aandacht gekomen omdat invasieve ingrepen op foetussen meer en meer een klinische realiteit worden.

DOOR FREDERIK DE BUCK, JAN DEPREST EN MARC VAN DE VELDE

Volgens de definitie van de IASP (International Association of the Study of Pain) is pijn "een onaangename sensorische en emotionele ervaring die samengaat met feitelijke of dreigende weefselbeschadiging of wordt uitgedrukt in termen van zulke weefselbeschadiging"<sup>1</sup>. De sensorische pijnbeleving wordt ook wel nociceptie genoemd en omvat de activatie van de zenuwbanen die de pijnsignalen opvangen en doorsturen. Voor nociceptie is een functionerend sensorisch systeem noodzakelijk, terwijl voor een emotionele reactie een zekere vorm van bewustzijn noodzakelijk is.



Marc Van de Velde

behaalde zijn specialisatie in de anesthesie in 1996. Sinds 1997 is hij stafid van de dienst anesthesie in het UZLeuven. Hij is ook deeltijds hoofddocent aan de KULeuven.

marc.vandevelde@uz.kuleuven.ac.be

Aangezien een foetus niet kan communiceren en aangezien pijn niet objectief meetbaar is, beschikt men enkel over indirecte aanwijzingen om uit te maken of een foetus pijn voelt.

Een toenemend aantal aan- doeningen kan momenteel met behulp van hoge-resolutie- echografie en andere diagnose- middelen reeds vroeg tijdens de zwangerschap opgespoord worden. Ook weten we steeds meer over hun pathofysiologie. Enke-

le van deze aandoeningen zijn reeds in utero levensbedreigend en kunnen mits een prenataal heelkundig ingrijpen verholpen worden. Meer en meer technie- ken van in utero heelkunde worden beschreven<sup>2-6</sup>.

De voorbije decennia is duidelij- gek geworden dat analgesie bij neonaten veilig kan worden toe- gepast en zelfs grote voordelen biedt<sup>7</sup>. Anand en medewerkers toonden aan dat invasieve pro- cedures bij premature neonaten gepaard gaan met een belang- rijke stress en dat hierdoor de ontwikkeling van het zenuwstel- sel op lange termijn kan worden aangetast<sup>8-16</sup>.

Momenteel zijn er verscheidene publicaties die aantonen dat, wanneer analgesie toegediend wordt aan foetussen, de foeta- le stressrespons onderdrukt kan worden<sup>17</sup>. Het is echter nog niet duidelijk of dit op lange ter- mijn met betrekking tot de neu- rologische ontwikkeling voorde- len biedt.

## ERVAART EEN FOETUS PIJN?

Gezien de moeilijkheden om foe- taal gedrag te bestuderen, werd

de activatie van de hypothalamo- hypofysaire-adrenale as (ook ge- kend als de "stress respons") naar voren geschoven als vervangen- de maatstaf voor foetale pijn. Dit heeft zijn beperkingen: een stressrespons wil nog niet zeg- gen dat er pijn aanwezig is (bij- voorbeeld bij inspanning), en een stressrespons zegt niets over de hogere corticale componenten van de pijnervaring. Het is echter onwaarschijnlijk dat er een foe- tale pijngewaarwording is zonder de activatie van een stressres- pons. Men kan ook argumente- ren dat een stressrespons meer zegt over de onmiddellijke effec- ten van een stimulus dan over de laattijdige gevolgen ervan.

Het concept dat een foetus stress ervaart bij een invasieve stimu- lus en dat er daarom analge- sie nodig is, kwam voort uit het werk van Anand op preterme ne- onaten<sup>8-10</sup>. Immers, als een pre- matuur geboren kind pijn kan er- varen, is er weinig reden om aan te nemen dat een foetus van de- zelfde zwangerschapsduur dit niet zou kunnen. Fisk en mede- werkers leverden zelfs directe bewijzen voor hormonale en he- modynamische veranderingen bij invasieve stimuli bij nog jon- gere foetussen<sup>11-16</sup>. Ze toonden ook aan dat deze veranderingen konden voorkomen worden door analgesie<sup>17</sup>.

1 Classification of Chronic Pain, Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy, edited by H. Merskey and N. Bogduk, HYPERLINK «<http://www.painbooks.org>» IASP Press, Seattle, © 1994, pp. 209-214.  
2 Deprest JA, Gratacos E. Obstetrical endoscopy. Curr Opin Obstet Gynecol. 1999 Apr;11(2):195-203.  
3 Deprest JA, Van Schoubroeck

D, Van Ballaer PP, Flageole H, Van Assche FA, Vandenberghe K. Alternative technique for Nd: YAG laser coagulation in twin-to-twin transfusion syndrome with anterior placenta. Ultrasound Obstet Gynecol. 1998 May;11(5):347-52.  
4 Deprest JA, Evrard VA, Van Schoubroeck D, Vandenberghe K. Endoscopic cord ligation in selective fetocide. Lancet. 1996

Sep 28;348(9031):890-1.  
5 Deprest J, Gratacos E, Nicolaides KH, on behalf of the FETO task group. Fetoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia: evolution of a technique and preliminary results. Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 24, 121 – 126.  
6 Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. A

randomized trial of endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome at midgestation. N Engl J Med 2004 (in press).  
7 Robinson S, Gregory GA. Fentanyl-air-oxygen anesthesia for ligation of patent ductus arteriosus in preterm infants. Anesth Analg. 1981 May;60(5):331-4.

8 Anand KJ, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. N Engl J Med. 1987 Nov 19;317(21):1321-9.  
9 Anand KJ, Sippell WG, Aynsley-Green A. Randomised trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects on the stress response. Lancet. 1987 Jan 10;1(8524):62-6.

# invasieve ingrepen op foetussen



© Eric Lambé

Als een prematuur geboren kind pijn kan ervaren, is er weinig reden om aan te nemen dat een foetus van dezelfde zwangerschapsduur dit niet zou kunnen.

## HEMODYNAMISCHE GEGEVENS

Uit dierstudies is gebleken dat een foetus in de late zwangerschap een opmerkelijk vermogen heeft om de bloedvoorziening als

reactie op acute stressoren zoals hypoxie en bloedingen te herverdelen in het voordeel van zijn vitale organen zoals de hersenen en het myocard, en dit ten nadele van andere organen zoals de

ingewanden, de nieren en de extremiteiten<sup>18,19</sup>. Tevens zijn enkele chronische stressoren, zoals verlengde hypoxie en chronische afname van de uteriene bloedvoorziening, geassocieerd met een toename van de circulatie naar de hersenen<sup>20,21</sup>. Bij de menselijke foetus toonden Dopplerstudies aan dat er een verband bestaat tussen de chronische status van hypoxie bij intra-uteriene groeiretardatie en een redistributie van de bloedstroom<sup>22</sup>. Fisk en medewerkers toonden aan dat een acute pijnlijke stimulus (het doorprikken van de buikwand tijdens in utero transfusie) gepaard ging met een acute herverdeling van de bloedstroom naar de hersenen<sup>15</sup>.



Jan Deprest

behaalde zijn specialisatie in obstetrics en gynaecology in 1991. Hij is stafid van de dienst obstetrics en gynaecology in het UZLeuven en ook hoofddocent aan de KULeuven.

jan.deprest@uz.kuleuven.ac.be

## HORMONALE GEGEVENS

Anand en medewerkers toonden in hun onderzoek bij preterme neonaten aan dat deze een hormonale stressrespons vertonen na invasieve procedures, en dat deze respons kan worden voorkomen door analgesie<sup>9-10</sup>. Later werden deze bevindingen ook bevestigd bij foetussen.

Een activering van de hypothalamo-hypofysaire-adrenale stressrespons kan worden gemeten aan de hand van de concentratie van de verschillende "stresshormonen", zoals noradrenaline, cortisol,  $\beta$ -endorfine en

<sup>10</sup> Anand KJ, Barton BA, McIntosh N, et al. Analgesia and sedation in preterm neonates who require ventilatory support: results from the NOPAIN trial. Neonatal Outcome and Prolonged Analgesia in Neonates. Arch Pediatr Adolesc Med. 1999 Apr;153(4):331-8.

<sup>11</sup> Giannakouloupoulos X,

Sepulveda W, Kourtis P, et al. Fetal plasma cortisol and beta-endorphin response to intrauterine needling. Lancet. 1994 Jul 9;344(8915):77-81.

<sup>12</sup> Fisk NM, Gitau R, Teixeira JM, Giannakouloupoulos X, et al. Effect of direct fetal opioid analgesia on fetal hormonal and hemodynamic stress response to intrauterine needling. Anesthesiology.

2001 Oct;95(4):828-35.

<sup>13</sup> Gitau R, Fisk NM, Glover V. Human fetal and maternal corticotrophin releasing hormone responses to acute stress. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004 Jan;89(1):F29-32.

<sup>14</sup> Richard P. Smith\*, R. Gitau, V. Glover, Nicholas M. Fisk Pain and stress in the human fetus European Journal of

Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 92 (2000) 161-165

<sup>15</sup> Teixeira JM, Glover V, Fisk NM. Acute cerebral redistribution in response to invasive procedures in the human fetus. Am J Obstet Gynecol. 1999 Oct;181(4):1018-25.

<sup>16</sup> Glover V, Fisk NM. Fetal pain: implications for research and practice.

Br J Obstet Gynaecol. 1999 Sep;106(9):881-6.

<sup>17</sup> Fisk NM, Gitau R, Teixeira JM, Giannakouloupoulos X, Cameron AD, Glover VA. Effect of direct fetal opioid analgesia on fetal hormonal and hemodynamic stress response to intrauterine needling. Anesthesiology 2001; 95: 828 – 835.

<sup>18</sup> Toubas PL, Silverman NH, Heymann MA, et al.



Het foetale hypothalamo-hypofysaire-adrenale systeem lijkt functioneel te zijn vanaf minstens de twintigste zwangerschapsweek.

corticotrofine. Fisk en medewerkers bestudeerden foetale bloedstalen die genomen werden voor en na intra-uteriene transfusie<sup>11-13</sup>. De bloedstalen werden afgenomen bij foetussen waarbij ofwel de infrahepatische vene intra-abdominaal werd aangeprikt, ofwel de insertie van de navelstreng. Aangezien de insertie van de navelstreng niet bezenuwd is, werd in de tweede groep geen stijging van de stresshormonen waargenomen, in tegenstelling tot de foetussen waarbij de buikwand werd doorprikt. Het foetale hypothalamo-hypofysaire-adrenale systeem lijkt functioneel te zijn vanaf minstens de twintigste zwangerschapsweek.

#### ANATOMISCHE GEGEVENS

Om pijn te ervaren, is een intact stelsel van pijntransmissie noodzakelijk (nociceptie). Vanaf de zevende zwangerschapsweek ontwikkelen zich perifere receptoren<sup>23</sup>, vanaf een zwangerschapsleeftijd van 20 weken zijn deze

perifere receptoren aanwezig over het gehele lichaam<sup>24,25</sup>. Het afferente systeem in de substantia gelatinosa van de dorsale hoorn van het ruggenmerg begint zich te ontwikkelen vanaf 13 weken<sup>25,26</sup>. Afferente vezels die de perifere receptoren verbinden met de dorsale hoorn beginnen zich te ontwikkelen vanaf 8 weken<sup>26</sup>. De spinothalamische verbindingen ontwikkelen zich vanaf de 14<sup>e</sup> week en zijn voltooid op 20 weken, terwijl de thalamocorticale verbindingen aanwezig zijn vanaf 17 weken en volledig ontwikkeld zijn op 26 tot 30 weken zwangerschapsleeftijd<sup>27</sup>.

Vanaf 17 weken zwangerschap is er dus pijntransmissie mogelijk van een perifere receptor naar de cortex, en dit systeem is zeker helemaal ontwikkeld vanaf de 26<sup>e</sup> week.

Het is belangrijk om op te merken dat de serotonine vrijzettende, dalende inhiberende pijnvezels die het pijnsignaal afzakken, zich pas ontwikkelen na de geboorte. Het is dus zelfs mogelijk dat een foetus meer pijn kan voelen dan een zuigeling.

vaart, maar men kan niet ontkennen dat het foetale zenuwstelsel een beschermende reactie vertoont bij weefselbeschadiging.

Uitgaande van de voorgenoemde bewijzen, kan men dus veilig aannemen dat een foetus reageert op pijnlijke stimuli vanaf de leeftijd van 24 weken en dat dit reeds mogelijk zou kunnen zijn vanaf 16 weken zwangerschapsleeftijd.

#### WAT ZIJN DE GEVOLGEN VAN FOETALE PIJN?

Er zijn toenemende bewijzen voor een negatief effect op de verdere neurale ontwikkeling als gevolg van een vroege blootstelling aan schadelijke stimuli. De sensorische ontwikkeling kan dus reeds verstoord worden, ook al bereiken deze stimuli het bewustzijn niet. Ruda toonde aan dat de neuronale circuits in het ruggenmerg permanente veranderingen vertoonden na een gelokaliseerde inflammatie in de neonatale periode<sup>29</sup>. Preterme neonaten die gedurende 4 weken waren opgenomen op een neonatale intensieve-

### Pijnervaringen worden onthouden door het zich ontwikkelende zenuwstelsel, misschien wel voor het hele verdere leven van het individu

#### NEUROFYSIOLOGISCHE GEGEVENS

Een rudimentair elektro-encefalogram (EEG) is aanwezig vanaf 19 weken, en vanaf 22 weken zwangerschapsleeftijd kan men een continu EEG registreren. Complexere EEG patronen, zoals een slaap/waakpatroon of somatosensory evoked potentials (SSEP's), zijn meetbaar vanaf de 24<sup>e</sup> week<sup>23,28</sup>.

Vanuit de definitie van pijn kunnen we stellen dat een foetus geen pijn er-

zorgenheid, vertoonden minder pijngedrag, maar hadden een toegenomen cardiovasculaire respons na een hielprik, vergeleken met neonaten die geboren waren op 32 weken<sup>30</sup>. Deze verschillen in respons waren het sterkst gecorreleerd met het aantal invasieve procedures die de kinderen sinds hun geboorte hadden ondergaan. Deze data suggereren dat herhaalde pijn en stress het neurologische substraat

Cardiovascular effects of acute hemorrhage in fetal lambs. *Am J Physiol.* 1981 Jan;240(1):H45-8.

19 Cohn HE, Sacks EJ, Heymann MA, et al. Cardiovascular responses to hypoxemia and acidemia in fetal lambs. *Am J Obstet Gynecol.* 1974 Nov 15;120(6):817-24.

20 Richardson B, Korkola S,

Asano H, Challis J, Polk D, Fraser M. Regional blood flow and the endocrine response to sustained hypoxemia in the preterm ovine fetus. *Pediatr Res.* 1996 Aug;40(2):337-43.

21 Boyle DW, Lecklitter S, Liechty EA. Effect of prolonged uterine blood flow reduction on fetal growth in sheep. *Am J Physiol.* 1996 Jan;270(1 Pt 2):R246-53.

22 Di Renzo GC, Luzi G, Cucchia GC, Caserta G, Fusaro P, Perdikaris A, Cosmi EV. The role of Doppler technology in the evaluation of fetal hypoxia. *Early Hum Dev.* 1992 Jun-Jul;29(1-3):259-67.

23 Vanhatalo S, van Nieuwenhuizen O. Fetal pain? *Brain Development* 2000; 22, 145 - 150.

24 Valman HB, Pearson JF. What

the fetus feels. *Br Med J.* 1980 Jan 26;280(6209):233-4.

25 Rizvi T, Wadhwa S, Bijlani V. Development of spinal substrate for nociception. *Pain [Suppl]* 1987; 4: 195.

26 Okado N. Onset of synapse formation in the human spinal cord. *J Comp Neurol.* 1981 Sep 10;201(2):211-9.

27 Kostovic I, Goldman-Rakic PS. Transient cholinesterase

staining in the mediodorsal nucleus of the thalamus and its connections in the developing human and monkey brain. *J Comp Neurol.* 1983 Oct 1;219(4):431-437.

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

29 Ruda MA, Ling QD, Hohmann AG, Peng YB,

van de pijnvaring kunnen veranderen, met veranderde neurale en gedragsmatige antwoorden op latere pijnstimuli tot gevolg.

Volgens Anand kan herhaalde pijn bij pasgeboren ratten leiden tot een gestoorde ontwikkeling van het pijnsysteem, met een permanent verlaagde pijndrempel tot gevolg<sup>31</sup>.

De verhoogde plasticiteit van het neonatale zenuwstelsel kan in de neurale ontwikkeling de gevoeligheid voor stressgerelateerde aandoeningen verhogen en tot meer angststoornissen op volwassen leeftijd leiden. Gelijkaardige gedragsveranderingen werden waargenomen op latere leeftijd bij ex-prematuure kinderen die in de neonatale periode blootgesteld werden aan verlengde periodes van neonatale intensieve zorg<sup>32</sup>. Recent onderzoek suggereert dat, hoewel de vroegste herinneringen aan pijnstimuli niet toegankelijk zijn voor het bewustzijn, ze wel kunnen opgenomen worden in het "procedurale geheugen" en zo kunnen leiden tot abnormale gedragspatronen of een veranderde sensorische verwerking van pijnstimuli in het latere leven. Taddio en anderen toonden aan dat kinderen die een rituele circumcisie onmiddellijk na de geboorte ondergingen zonder enige vorm van anesthesie of analgesie veel heviger reageren op latere pijnlijke stimuli, zoals de vaccinatieprik op de leeftijd van twee maanden, dan kinderen die dezelfde circumcisie ondergingen met anesthesie en analgesie of dan kinderen die de procedure niet ondergingen<sup>33</sup>.

Het wordt dus meer en meer duidelijk dat pijnvaringen worden "onthouden" door het zich ontwikkelende zenuwstelsel, misschien wel voor het hele verdere leven van het individu<sup>23,34</sup>. Deze bevindingen moeten de aandacht van klinici trekken op de lange-



Vanaf 17 weken zwangerschap is er dus pijntransmissie mogelijk van een perifere receptor naar de cortex, en dit systeem is zeker helemaal ontwikkeld vanaf de 26<sup>e</sup> week.

termijneffecten van vroege pijnvaringen, en benadrukken de dringende noodzaak om therapeutische strategieën te ontwikkelen voor de behandeling van neonatale en foetale pijn.

### HOE KAN FOETALE PIJN BESTREDEN WORDEN?

Fisk en anderen toonden aan dat de toediening van 10 µg/kg fentanyl intra-veneus bij de foetus de stressrespons op intra-uteriene transfusie (bij de

transabdominale toegangsweg) effectief verminderde<sup>17</sup>. De grootte van de β-endorfine- en cortisolstijging werd gehalveerd, en het cerebrale Doppleraanwoord bleef normaal. Ze toonden zo aan dat succesvolle analgesie bij de foetus haalbaar is.

In verschillende klinische situaties kan men foetale analgesie overwegen.

Ten eerste kan men foetale analgesie toepassen tijdens invasieve procedures in utero zoals bloedtransfusies,

© Eric Lambé

Tachibana T. Altered nociceptive neuronal circuits after neonatal peripheral inflammation. *Science*. 2000 Jul 28;289(5479):628-31.

30 Johnston CC, Stevens BJ: Experience in a Neonatal Intensive Care Unit affects pain response. *Pediatrics* 1996;98:925-930.

31 Anand KJ, Coskun V, Thrivikraman KV, Nemeroff

CB, Plotsky PM. Long-term behavioral effects of repetitive pain in neonatal rat pups. *J Physiol Behav*. 1999 Jun;66(4):627-37.

32 Porter FL, Grunau RE, Anand KJ. Long-term effects of pain in infants. *J Dev Behav Pediatr*. 1999 Aug;20(4):253-61.

33 Taddio A, Katz J, Ilersich AL, Koren G. Effect of neonatal circumcision on pain response

during subsequent routine vaccination. *Lancet*. 1997 Mar 1;349(9052):599-603.

34 Anand KJS. Pain, plasticity, and premature birth: a prescription for permanent suffering? *Nature Medicine* 2000; 6, 971 - 973.

35 Gaiser RR, Kurth CD. Anesthetic considerations for fetal surgery. *Semin Perinatol* 1999;23:507-14.

36 Dewolf J, Deprest J, Schoubroeck V, Devlieger R, Lewi L, Teunens A, Van de Velde M. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20 [Suppl30]: A-586

37 Van de Velde M, Van Schoubroeck D, Lewi LE, Marcus MAE, Jani JC, Missant C, Teunens A, Deprest JA. Remifentanyl for fetal immobilization and maternal sedation during fetoscopic

surgery: a randomized, double blind comparison with diazepam. *Anesth Analg* 2005 (in press).

38 Strumper D, Durieux ME, Gogarten W, Van Aken H, Hartleb K, Marcus MA. Fetal plasma concentrations after intraamniotic sufentanil in chronically instrumented pregnant sheep. *Anesthesiology* 2003; 98, 1400 - 1406.

plaatsen van shunts, endoscopische lasercoagulatie van vasculaire connecties in het twin-to-twin transfusiesyndroom, foetoscopische endotracheale ballonocclusie voor een congenitale hernia diaphragmatica en tijdens open foetale heelkunde. Ten tweede kan men foetale analgesie toepassen bij een laattijdige onderbreking van de zwangerschap.

sie opleveren en tegelijk zorgen voor de noodzakelijke uteriene relaxatie voor de heelkunde. De directe toediening van opiaten en spierrelaxantia gebeurt alleen als de foetus beweegt tijdens de procedure<sup>35</sup>. Sommige endoscopische ingrepen op de foetus, zoals tracheale ballonocclusie of herstel van meningomyelo-coele, worden gewoonlijk uitgevoerd

tijdens de procedure en zich niet kan kwetsen aan de endoscopische apparatuur. In deze gevallen is foetale sedatie mogelijk door het toedienen van sedativa zoals diazepam aan de moeder. Recentelijk toonden Dewolf, Van de Velde en anderen echter aan dat een lage maternale dosis van 0,1 µg/kg/min van remifentanyl, een uiterst kortwerkend opiaat, een effectieve foetale immobilisatie veroorzaakt via transplacentaire passage, zonder een te uitgesproken maternale sedatie te geven<sup>36,37</sup>.

Foetale analgesie op langere termijn, zoals na invasieve foetale ingrepen of bij niet-letale pijnlijke foetale afwijkingen, is moeilijker uit te voeren. De meeste anesthetica of analgetica hebben ernstige nevenwerkingen op de moeder als ze oraal of intraveneus worden toegediend bij zwangere vrouwen. Strumper en anderen toonden aan dat intra-amniotisch toegediende sufentanyl effectief wordt opgenomen door de foetus en suggereerden dat intra-amniotische toediening van analgetica een eenvoudige en effectieve weg zou kunnen zijn om verlengde foetale analgesie te verkrijgen<sup>38</sup>.

**// Aangezien een foetus niet kan communiceren en aangezien pijn niet objectief meetbaar is, beschikt men enkel over indirecte aanwijzingen om uit te maken of een foetus pijn voelt //**

Ten derde kan men langdurige foetale analgesie overwegen bij ernstige, pijnlijke maar leefbare foetale afwijkingen.

Ten slotte kan men er zelfs aan denken om foetale pijnstilling te geven bij een vaginale bevalling, zeker in het geval van een moeilijke en langdurige instrumentele bevalling.

Er zijn verscheidene wegen mogelijk om foetale analgesie toe te dienen: transplacentaal (na maternale orale of intraveneuze toediening) of onmiddellijk aan de foetus, intraveneus, intramusculair of langs het vruchtwater. De beschikbare middelen omvatten anesthetica zoals inhalatieanesthetica, opiaten en benzodiazepines. De keuze van het product en de toedieningsweg hangen af van het type interventie dat gepland wordt.

Bij open foetale heelkunde onder algemene maternale anesthesie wordt ervan uitgegaan dat de inhalatieanesthetica een adequate foetale anesthesie

onder lokale of locoregionale anesthesie bij de moeder. Een bijkomende foetale anesthesie is dan wenselijk en wordt meestal uitgevoerd door directe toediening van opiaten en spierrelaxantia aan de foetus. Een injectie van deze middelen in de navelstreng of intramusculair bij de foetus zijn twee mogelijke toedieningswegen<sup>35</sup>. Een soortgelijke benadering kan worden gebruikt bij een laattijdige zwangerschapsonderbreking waarbij eerst analgetica intraveneus worden toegediend, gevolgd door een letale injectie van kaliumchloride of lidocaïne.

Bij obstetrische endoscopische ingrepen op de placenta, de navelstreng of de foetale membranen is er geen direct contact met de foetus. De risico's van een algemene maternale anesthesie met de geassocieerde foetale anesthesie wegen hierbij niet op tegen de graad van stressrespons bij de foetus. Toch is het soms noodzakelijk om de foetus te sederen, zodat hij stilligt

**VERDER ONDERZOEK NODIG**

Er zijn toenemende bewijzen dat een foetus vanaf het tweede zwangerschapstrimester reageert op pijnlijke stimuli en dat deze pijnlijke interventies nadelige effecten kunnen hebben op langere termijn. Daarom is het aangewezen om een adequate foetale analgesie toe te passen tijdens mogelijk pijnlijke procedures in utero. De optimale toedieningswijze, dosis en productkeuze worden nog verder onderzocht. ○

**INTERVENTIONS INVASIVES: QUID DE LA DOULEUR FŒTALE?**

Les stimulus douloureux provoquent chez les nouveau-nés, prématurés et à terme, des modifications de comportement et engendrent un stress. Le fœtus aussi pourrait ressentir la douleur dans l'utérus de sa mère. Il existe suffisamment d'indications indirectes permettant de conclure que le fœtus peut ressentir la douleur à partir de 26 semaines de grossesse, et probablement déjà à partir de 16 semaines. Des études ont en outre décrit d'importants effets à long terme de la douleur néonatale.

Les implications éthiques et cliniques de ce constat ne sont pas négligeables. Il est dès lors justifié d'administrer une analgésie efficace en cas d'interventions intra-utérines douloureuses et d'interruptions de grossesse tardives. La question de savoir si cela a aussi des implications pour l'analgésie fœtale en cas d'accouchements vaginaux difficiles ou même normaux reste ouverte. En effet, les méthodes devant permettre une analgésie fœtale performante et sûre en sont encore au stade des balbutiements.