



Recién nacidos despliegan movimientos de orientación hacia su líquido amniótico y algunos ácidos grasos

Newborns Display Orientating Movements Towards its own Amniotic Fluid and Some Fatty Acids

Cynthia Díaz-Marte¹, Ana G. Gutiérrez-García^{2,3},
Ma. Remedios Mendoza-López⁴, Carlos M. Contreras^{2,5*}

Recibido: 25/08/2010 - Aceptado: 08/10/2010

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. El líquido amniótico, el calostro y la leche materna contienen de manera constante ocho ácidos grasos, lo que podría conformar un continuo de claves olfativas que permitiría la orientación del infante hacia su madre. **OBJETIVO.** Explorar la capacidad de recién nacidos para orientarse hacia su líquido amniótico y a los ácidos grasos identificados previamente.

MATERIAL Y MÉTODOS. En un estudio transversal, observacional, incluimos 11 niños recién nacidos que se sometieron a una prueba de doble elección en la que fueron expuestos a torundas impregnadas de su propio líquido amniótico, a una mezcla sintética de ácidos grasos o agua destilada como estímulo neutro. Tres observadores evaluaron la frecuencia de movimientos de orientación en dirección a alguno de los hisopos.

RESULTADOS. El ANOVA de una vía para mediciones repetidas indicó diferencias significativas en el número de movimientos de orientación hacia los líquidos estudiados [$F(2,85) = 3.207, p < 0.04$]. La prueba *post hoc* de Holm-Sidak indicó que los recién nacidos se orientaron con mayor frecuencia, pero con valores semejantes hacia la mezcla de ácidos grasos o líquido amniótico contra agua destilada ($p < 0.05$). **CONCLUSIONES.** Los recién nacidos efectivamente se orientan de manera preferente hacia su líquido amniótico, pero lo hacen por igual hacia la mezcla de ácidos grasos, lo que sugiere que estos últimos podrían constituir algunas de las claves de reconocimiento del recién nacido hacia su madre, toda vez que los mismos ácidos grasos están presentes en líquido amniótico, calostro y leche.

Palabras clave: recién nacido, líquido amniótico, ácidos grasos.

ABSTRACT

INTRODUCCIÓN. We have already constantly identified eight fatty acids in amniotic fluid, colostrum and maternal milks, which suggest the existence of a continuum of sensorial cues leading to the identification of dams. **MATERIAL AND METHODS.** We designed an observational study in 11 human babies subjected to a double choice test to test their orientating responses towards swabs impregnated with its own amniotic fluid, or a synthetic mixture of such fatty acids. We used distilled water as a neutral stimulus (control). Three independent observers measured the frequency of orientation movements toward the swabs. **RESULTS.** Repeated Measures ANOVA reached statistical significance [$F(2,85) = 3.207, p < 0.04$], and Holm-Sidak *post hoc* test revealed that newborns preferentially directed their orientating movements toward the mixture of fatty acids or amniotic fluid against distilled water ($p < 0.05$). **Conclusions.** Since newborns equally orientated toward amniotic fluid or the mixture of fatty acids, we conclude that fatty acids may constitute some sensorial cues for recognition of the newborns to their mother after an early sensorial learning.

Keywords: Newborn, amniotic fluid, fatty acids.

¹ Hospital Escuela de la Universidad Veracruzana,

² Laboratorio de Neurofarmacología, Instituto de Neuroetología,

³ Facultad de Psicología,

⁴ Unidad de Servicios de Apoyo en Resolución Analítica (SARA).
Universidad Veracruzana.

⁵ Unidad Periférica Xalapa, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional
Autónoma de México, POB 320, Xalapa 91190, Veracruz, México.

Correspondencia:

Carlos M. Contreras

E-mail: ccontreras@uv.mx

Tel: 52 (228) 8418900 ext. 13613

Fax: 52 (228) 8418918

INTRODUCCIÓN

Hacia el inicio de la primera mitad del siglo pasado, se postuló que el reconocimiento del hijo hacia su madre se basa en un aprendizaje relacionado simplemente con la satisfacción de las necesidades alimentarias del niño. Hacia 1958, Harlow y Bowlby¹ propusieron que se trata de una necesidad primaria de relación afectiva. Este postulado se ha ampliado²⁻⁵ para llegar a la hipótesis de la existencia de un cierto aprendizaje intrauterino⁶, que permite al recién nacido identificar a su madre por medio del líquido amniótico. Así, es posible que esta sustancia contenga claves que permitan un reconocimiento posterior^{7,8}.

Recientemente elaboramos la hipótesis⁹ de que algunas sustancias puedan constituirse en claves sensoriales de reconocimiento maternal cuando el feto ha estado en contacto con ellas antes de nacer, y le servirán como guía sensorial hacia estímulos semejantes que ha de encontrar después de nacer y que serán de utilidad esencial para su supervivencia, especialmente para su alimentación. Estas sustancias podrían ser algunos ácidos grasos. La definición de la naturaleza química de estas sustancias parte de la observación de que muchas de las feromonas son cetonas o aldehídos¹⁰⁻¹² y, desde el punto de vista metabólico, los lípidos son precursores de cetonas¹³.

En un reporte previo^{14,15} analizamos el líquido amniótico, el calostro y la leche de un grupo voluntario de parturientas sanas. Empleamos la técnica de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS) y encontramos más de 20 ácidos grasos, pero en todas las muestras analizadas sólo se encuentran presentes ocho ácidos grasos en cantidades detectables (ácidos láurico, mirístico, palmítico, palmitoléico, esteárico, oleico, elaidico y linoleico). Las cantidades totales de los ácidos grasos son diferentes en cada fluido; la menor cantidad se encontró en el líquido amniótico, seguida del calostro y la leche materna. El orden de las cantidades individuales de los ácidos en cada uno de los fluidos fueron las siguientes; en el líquido amniótico: palmítico > oleico > linoleico. En el calostro: oleico > palmítico > linoleico. En la leche materna: oleico > linoleico > palmítico. Esos resultados sugieren que al igual que en otras especies de mamíferos¹⁶⁻¹⁷, algunos de los ácidos grasos presentes en los fluidos biológicos podrían ser claves sensoriales de identificación materno-infantiles, ya que la primera impronta sensorial para el reconocimiento madre e hijo ocurre en el útero, por lo que algunos de los ácidos grasos presentes en el líquido amniótico podrían ser una fuente de estimulación sensorial prenatal. Así, en el calostro los ácidos grasos fungen como puente entre el líquido amniótico y la leche. Sin embargo, falta encontrar cómo este sistema sensorial funciona al nacer.

En los mamíferos el sistema olfativo es maduro al momento del nacimiento¹⁸, lo relevante es que los neonatos deben encontrar los pezones de sus madres por sí mismos

para sobrevivir en su nuevo entorno fuera del útero¹⁹ y además discriminar el olor de los pezones de su madre para iniciar la lactancia sin experiencia previa de alimentación^{20,21}. En efecto, los recién nacidos desde el cuarto día de vida extrauterina hasta el día quince prefieren el olor de la leche de su madre al olor de la leche de una madre lactante no familiar^{22,23}, y pueden aun discriminar los olores provenientes del cuello y de la axila de su madre desde el primer día hasta el décimo día de vida extrauterina^{24,25} y, al estar en presencia del olor de su leche materna, disminuye el llanto¹⁸.

En el caso de que todas estas repuestas de orientación estuviesen obedeciendo a un aprendizaje intrauterino, es posible que haya claves en el líquido amniótico que orientan más adelante al neonato hacia los pezones maternos. En neonatos humanos la impregnación del seno materno con el líquido amniótico de la propia madre produce una preferencia en la orientación del bebé hacia ese seno pero no hacia el otro que no fue impregnado²⁶; entonces, la sustancia capaz de producir el aprendizaje intrauterino parece estar en el líquido amniótico.

Por lo tanto, el objetivo de este estudio consistió en determinar si los ocho ácidos grasos identificados en el líquido amniótico, calostro y leche en una mezcla sintética pueden producir reacción de orientación en bebés humanos de alrededor de 24 horas de nacidos, comparando los resultados con los obtenidos ante la exposición a su propio líquido amniótico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio se realizó en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital Escuela de la Universidad Veracruzana. Por tratarse de experimento en humanos se solicitó la firma de la madre de una carta de consentimiento informado autorizando a su hijo recién nacido la participación en el estudio; el protocolo contó con la aprobación del Comité de Ética e Investigación del Hospital Escuela de la Universidad Veracruzana y el Comité de Ética del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM.

A partir de los resultados de química analítica¹⁴⁻¹⁵, se preparó una mezcla de los 8 ácidos grasos que fueron constantes en los tres líquidos biológicos: ácido láurico (0.4 mg), mirístico (3.0 mg), palmítico (15.3 mg), palmitoléico (7.1 mg), esteárico (3.7 mg), oleico (8.0 mg), elaidico (1.5 mg) y linoleico (4.4 mg), en 100 ml de vehículo (96% propilenglicol y 4% alcohol) a temperatura de <40 °C. Todos los ácidos grasos fueron de grado analítico (Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO, USA).

Estudio conductual

Se logró la aceptación de 11 parturientas que habían tenido entre una y cuatro gestas para incorporarse al estudio. Así,

participaron 11 recién nacidos de término, que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio: edad gestacional entre 37 y 42 semanas (método de Capurro), valoración de APGAR mayor de 7 al minuto y mayor de 8 a los cinco minutos y valoración de Silverman de cero. Los recién nacidos tuvieron un peso adecuado para la edad gestacional, para lo cual se utilizaron las tablas de Colorado; el peso al nacimiento se encontró entre los percentiles 10 y 90. Ninguna madre era fumadora y todas ellas diestras. Las edades de las madres oscilaron entre los 15 y 30 años; ocho niños nacieron por cesárea y tres por vía vaginal.

Los bebés tenían entre 18 y 24 horas de vida y 15 min antes del estudio la madre alimentó a su bebé (calostro); luego se colocó al recién nacido en una cuna térmica (Infant Warner IW 703. Fisher Paikel, Health Care) en posición de semifowler. Una vez colocados en la cuna, con un campo limpio y tibio, se expusieron a torundas impregnadas de líquido amniótico, una mezcla sintética de ácidos grasos o agua destilada, una a cada lado de la cara. Una torunda fue impregnada con el líquido amniótico de cada madre, el cual fue colectado durante el parto o cesárea por punción de la bolsa amniótica; la segunda torunda con la mezcla sintética de ácidos grasos y la tercera fue impregnada de agua inyectable destilada (laboratorios Pisa, lote 039691) como control neutro.

Un observador se colocó detrás de la cabeza del recién nacido y fue el encargado de colocar las torundas (Figura 1). Aunque la madre presencié el estudio, estaba fuera del alcance del bebé, detrás del observador encargado de capturar el video, para evitar algún sesgo por el olor de la misma. Los recién nacidos se expusieron a pares de torundas impregnadas con los líquidos antes mencionados, una a cada lado de la cara, a una distancia de 7 cm de cada fosa nasal. Cada ensayo por pares duró 30 segundos y la exposición por pares se realizó en forma cuasi-aleatoria en una primera parte a la derecha e izquierda de la cara del bebé, pero en forma invertida en la segunda, es decir izquierda-derecha (vgr. agua-amniótico; agua-ácidos grasos; amniótico-ácidos grasos, derecha-izquierda; y luego los mismos pares pero en forma izquierda-derecha), para disminuir el sesgo por el movimiento de lateralización de la cabeza del recién nacido.



Figura 1. Procedimiento de doble elección para la exposición de los ácidos grasos sintéticos, líquido amniótico o agua destilada.

El experimento se filmó con cámara de video (Sony DCR, SR36E) para su posterior análisis. El análisis conductual fue realizado por tres observadores con la finalidad de validar los resultados obtenidos mediante programa elaborado *ex profeso*, que permitió evaluar la orientación de la cabeza de los recién nacidos. Se utilizó un ANOVA de una vía para mediciones repetidas. El criterio de significancia sólo incluyó diferencias de $p < 0.05$ y como prueba *post hoc*, el método de Holm-Sidak; los resultados se expresan como la media $\pm$ error estándar.

RESULTADOS

No se encontraron diferencias significativas [$t = 0.914$, 86 gl, $p = 0.363$, NS)] en el número de los movimientos de orientación hacia la derecha o la izquierda (derecha 1.6 ± 0.28 , izquierda 2.0 ± 0.38), independientemente del líquido con que se impregnaron las torundas. El ANOVA de una vía para mediciones repetidas indicó diferencias significativas entre los tres líquidos [$F(2,85) = 3.207$, $p < 0.04$]. La prueba *post hoc* Holm-Sidak indicó que la frecuencia de los movimientos de orientación hacia la torunda impregnada con la mezcla sintética de ácidos grasos y de líquido amniótico fue mayor que ($p < 0.05$) hacia la torunda con agua destilada. No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de movimientos de orientación hacia la torunda del líquido amniótico y el de la mezcla de ácidos grasos (Figura 2).

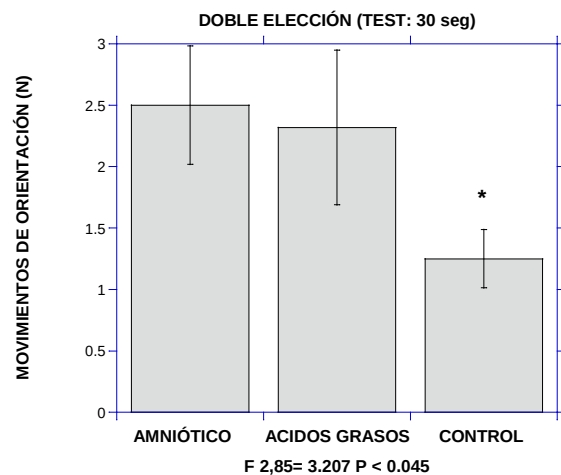


Figura 2. Movimientos de orientación. Los bebés fueron confrontados al doble estímulo olfativo y desplegaron significativamente (Holm Sidak Test, $p < 0.05$) más movimientos de orientación hacia la torunda impregnada con líquido amniótico o con la mezcla sintética de ácidos grasos, en comparación con agua destilada. Media $\pm$ error estándar.

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio consistió en determinar si los ocho ácidos grasos identificados en el líquido amniótico, calostro y

leche, al ser aplicados en una mezcla sintética podrían producir reacción de orientación en bebés humanos de alrededor de 24 horas de nacidos, utilizando su propio líquido amniótico como control activo. Los resultados indicaron que los recién nacidos se orientan por igual a su propio líquido amniótico o a la mezcla sintética de ácidos grasos en comparación con un estímulo control neutro (agua destilada). Estos datos sugieren que esos ácidos grasos pudieron haber establecido en el feto un aprendizaje temprano durante la vida intrauterina y que, después del nacimiento, le permitirían al bebé reconocer otros líquidos que también contienen esos ácidos grasos, y que son fundamentales para su supervivencia alimentaria, es decir el calostro y posteriormente, la leche materna.

Mucho se ha discutido cuál de los sistemas sensoriales es el primero en desarrollarse dentro del útero. Las observaciones recientes demuestran que el sistema olfatorio es funcional al nacimiento¹⁸. En los mamíferos este sistema en realidad se compone por dos subsistemas, el sistema olfativo principal y el sistema olfativo accesorio. El primero está conformado por el epitelio olfativo, en el cual existen cilios con receptores que responden a señales químicas volátiles. Las neuronas receptoras que se encuentran en él captan los estímulos y los convierten en señales neuronales que posteriormente serán enviadas a través del bulbo olfatorio principal hacia otras áreas cerebrales²⁷. Por otra parte, el sistema olfativo accesorio o sistema vomeronasal se proyecta a través del nervio vomeronasal al bulbo olfatorio accesorio, localizado en la parte dorsocaudal del bulbo olfatorio principal. El bulbo olfatorio accesorio, a su vez, envía la información a áreas subcorticales, como la amígdala, específicamente a la amígdala medial y la parte posteromedial de la amígdala cortical, y de ahí al hipotálamo ventromedial y a la estra terminal, estructuras que participan en la regulación de las emociones y de conductas sociales^{27,28}.

En el ser humano, los sistemas quimiorreceptivos del sistema olfativo principal se diferencian tempranamente durante la vida embrionaria y fetal^{29,30}. Los receptores olfatorios, así como los receptores del órgano vomeronasal, son lo suficientemente maduros para responder potencialmente hacia estímulos químicos en el tercer trimestre de la gestación¹⁹. El sistema olfatorio principal tiene neuronas receptoras morfológicamente maduras y propiedades anatómicas compatibles con la habilidad funcional en los centros de integración durante el último trimestre gestacional³⁰. La nariz del feto está bien formada entre las semanas 11-15 de gestación³¹ y los tapones epiteliales que bloquean los orificios nasales del feto ya no existen en el cuarto mes de gestación³². Así, todas las sustancias contenidas por el líquido amniótico están en contacto con los quimiorreceptores³³, y el líquido amniótico es renovado continuamente³⁴. Además, se ha reportado que los olores no alcanzan los receptores olfativos

únicamente por el aire, sino también por difusión a través de los capilares nasales, por lo que los olores también podrían acceder a los receptores olfatorios del feto por vía circulatoria³³.

Por otra parte, el segundo sistema olfativo, el vomeronasal, ya está desarrollado después de ocho semanas de gestación³⁵. Nakashima y cols.³⁶ y posteriormente Kjaer y Fischer-Hansen³⁷ sugirieron que el sistema vomeronasal degenera o se reorganiza durante el segundo trimestre de la gestación. Sin embargo, Smith y Bhatnagar³⁸ contradijeron dichos hallazgos demostrando que el órgano vomeronasal en el ser humano no degenera durante el desarrollo fetal, sino que pierde algunos de sus componentes funcionales que están presentes en el complejo vomeronasal de otros mamíferos, por lo que el sistema vomeronasal humano está continuamente presente en el desarrollo embrionario y fetal, y persiste después del nacimiento.

Así, es posible que haya claves sensoriales en el líquido amniótico que orienten, más adelante, al neonato hacia los pezones maternos. Entonces, la sustancia capaz de producir el aprendizaje intrauterino parece estar en el líquido amniótico, pero debe haber alguna continuidad con los demás líquidos maternos, es decir el calostro y la leche materna. Los recién nacidos efectivamente se orientan de manera preferente hacia su líquido amniótico, pero lo hacen por igual hacia la mezcla sintética de ácidos grasos, lo que sugiere que estos últimos podrían constituir algunas de las claves de reconocimiento del recién nacido hacia su madre, toda vez que los mismos ácidos grasos están presentes en líquido amniótico, calostro y leche materna.

Existen estudios relacionados con la ontogenia del olfato y la competencia del feto en el momento del nacimiento para utilizar la función olfativa y la discriminación de olores a partir del nacimiento. Desde la primera semana posterior al parto, los bebés dependen de esta capacidad olfativa en contextos sociales, para poder identificar las señales olfativas derivadas de la química del cuerpo de sus congéneres, sobre todo de su madre²⁹. Esta supuesta discriminación olfatoria es detectable incluso cuando los estímulos olfatorios provienen de la dieta. Los neonatos nacidos de madres que habían o no consumido durante el embarazo anís pueden discriminar estos aromas inmediatamente después del nacimiento y en el día cuatro de la vida extrauterina⁸. Varios grupos de investigación también han empleado pruebas pareadas de doble elección tratando de evaluar la discriminación de los olores de leche materna y leche de fórmula; por ejemplo, el olor de la leche materna es más atractivo para los recién nacidos humanos que la leche de fórmula³⁹. Nosotros aportamos que los recién nacidos de tan sólo 18 a 24 horas de vida son capaces de reaccionar ante la mezcla sintética de los ácidos grasos de una manera semejante

a como reaccionan ante el líquido amniótico de su madre.

En conclusión, los ácidos grasos podrían constituir una clave sensorial que el recién nacido conoció durante su desarrollo embrionario y fetal, y que después del nacimiento identificará en el calostro y leche materna, lo que le permitirá orientarse hacia el seno materno y dar lugar así al establecimiento de los primeros lazos afectivos materno-infantiles.

Agradecimientos

Este estudio fue realizado con el apoyo de un donativo del CONACYT (CB-2006-1,61741).

BLIBLIOGRAFÍA

1. Schaal B, Porter RH. La olfacción y el desarrollo del niño. *Mundo Científico* 1991; 110(11): 172-180.
2. Varendi H, Porter RH, Winberg J. The effect of labor on olfactory exposure learning within the first postnatal hour. *Behav Neurosci* 2002; 116(2): 206-11.
3. Mizuno K, Mizuno N, Shinohara T, Noda M. Mother infant skin-to-skin contact alter delivery results in early recognition of own mother's milk odor. *Acta Paediatr* 2004; 93: 1640-5.
4. Raimbault C, Saliba E, Porter RH. The effect of the odour of mother's milk on breastfeeding behaviour of premature neonates. *Acta Paediatr* 2007; 96: 368-71.
5. Romantshik O, Porter RH, Tillmann V, Varendi H. Preliminary evidence of a sensitive period for olfactory learning by human newborns. *Acta Paediatr* 2007; 96: 372-6.
6. Schapiro S, Salas M. Behavioral response of infant rats to maternal odor. *Physiol Behav* 1970; 5: 815-7.
7. Coppola DM, O'Connell R. Stimulus access to olfactory and vomeronasal receptors in utero. *Neurosci Lett* 1989; 106(3): 241-8.
8. Schaal B, Marlier L, Soussignan R. Human fetuses learn odours from their pregnant mother's diet. *Chem Senses* 2000; 25: 729-37.
9. Contreras CM, Gutiérrez-García AG. Emocional memory and chemical communication. En: Benítez-King G, Cisneros-Berlanga C, editores. *The Neurobiological Sciences Applied to Psychiatry: From Genes, Proteins, and Neurotransmitters to Behaviour*. India: Research Signpost; 2010.
10. Verdejo-Vargas G. Las feromonas. México (DF): Almaria; 1978.
11. Gutiérrez-García AG y cols. A single session of emotional stress produces anxiety in Wistar rats. *Behav Brain Res* 2006; 167(1): 30-5.
12. Gutiérrez-García AG y cols. Urine from stressed rats increases immobility in receptor rats forced to swim: role of 2-heptanone. *Physiol Behav* 2007; 91(1): 166-172.
13. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 4ª ed. Barcelona: Omega 2005.
14. Mendoza-López MR, Contreras CM, Gutiérrez-García AG. Ácidos grasos: ¿feromonas de afinidad? En: Centro de Investigaciones en Óptica, AC. *Memorias in extenso. VII Encuentro de la Participación de la mujer en la ciencia*. México (León, Gto); 2010.
15. Mendoza-López MR, Contreras CM, Gutiérrez-García AG, Díaz-Marte C. ¿Los ácidos grasos presentes en líquidos maternos participan en la comunicación materno-infantil? *Revista Electrónica de Procesos Psicológicos y Sociales* 2010; 6(1-2): 1-25.
16. Pageat P. Pig appeasing pheromones to decreases stress, anxiety and aggressiveness. *US Patent* 2001; 6(169): 113.
17. Guiraudie-Capraz G y cols. Biochemical and chemical supports of a transnatal olfactory continuity. *Chem Senses* 2005; 30: 241-51.
18. Nishitani S y cols. The calming effect of a maternal breast milk odor on the human newborn infant. *Neurosci Res* 2009; 63: 66-71.
19. Winberg J, Porter RH. Olfaction and human neonatal behaviour: clinical implications. *Acta Paediatr* 1998; 87: 6-10.
20. Schaal B y cols. Olfactory stimulation in the relationship between child and mother. *Reprod Nutr Dev* 1980; 20: 843-58.
21. Varendi H, Porter RH, Winberg J. Does the newborn baby find the nipple by smell? *Lancet* 1994; 344: 989-90.
22. McFarlane A. Olfaction and development of social preferences in the human neonate. En: Porter R, O'Connor M, editores. *Parent-infant interaction*. Ciba Foundation Symposium 33, Amsterdam : American Elsevier; 1975. P. 103-13.
23. Makin JW, Porter RH. Attractiveness of lactating females'breast odors to neonate. *Child Dev* 1989; 60(4): 803-10.
24. Cernoch JM, Porter RH. Recognition of maternal axillary odors by infants. *Child Dev* 1985; 56 (6): 1593-8.
25. Sullivan RM, Toubas P. Clinical usefulness of maternal odor in newborns: soothing and feeding preparatory responses. *Biol Neonate* 1998; 74: 402-8.
26. Varendi H, Porter RH, Winberg J. Attractiveness of amniotic fluid odour: evidence of prenatal olfactory learning? *Acta Paediatr* 1996; 85: 1223-7.
27. Luo M, Katz LC. Encoding pheromonal signals in the mammalian vomeronasal system. *Neurobiol* 2004; 14: 428-34.
28. Dudley CA, Rajendren G, Moss RL. Signal processing in the vomeronasal system: modulation of sexual behavior in the female rat. *Crit Rev Neurobiol* 1996; 10(3-4): 265-90.
29. Schaal B. Olfaction in infants and children: developmental and functional perspectives. *Chem Senses* 1998; 13(2): 145-90.
30. Schaal B, Hummel T, Soussignan R. Olfaction in the fetal and premature infant: functional status and clinical implications. *Clin Perinatol* 2004; 31: 261-85.
31. Christ JE, Meininger MG. Ultrasound study of the nose and upper lip before birth. *Ann Plast Surg* 1983; 11: 308-12.
32. Schaffer JP. The lateral wall of the cavum nasi in man, with special reference to the various developmental stages. *J Morphol* 1910; 21: 613-707.
33. Maruniak JA, Silver WL, Moulton DG. Olfactory receptors respond to blood-borne odorants. *Brain Res* 1983; 265: 312-6.
34. Badalian SS, Chao CR, Fox HE, Timor-Tritsch IE. Fetal breathing-related nasal fluid flow velocity in uncomplicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 563-7.
35. Witt M, Georgiewa B, Knecht M, Hummel T. On the chemosensory nature of the vomeronasal epithelium in adult humans. *Histochem Cell Biol* 2002; 117: 493-509.
36. Nakashima T, Kimmelman CP, Snow JB. Vomeronasal organs and nerves of Jacobson in the human fetus. *Acta Otolaryngol* 1985; 99: 266-71.
37. Kjaer I, Fischer Hansen B. The human vomeronasal organ: prenatal developmental stages and distribution of luteinizing hormone-releasing hormone. *Eur J Oral Sci* 1996; 104: 34-40.
38. Smith TD, Bhatnagar KP. The human vomeronasal organ. Part II: prenatal development. *J Anat* 2000; 197: 421-36.
39. Marlier L, Schaal B. Human newborns prefer human milk odor is attractive without postnatal exposure. *Child Dev* 2005 ; 70(1): 155-68.