Aus dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. J. Dötsch

Der Wegziehreflex der unteren Extremität im ersten Lebensjahr und seine Bedeutung in der Schmerzdiagnostik

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Benjamin Michael Kühne
aus Bergisch Gladbach

promoviert am 17. April 2013

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakltät der Universität zu Köln.
2013

Dekan:	**Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h. c. Th. Krieg**
1. Berichterstatter:	**Universitätsprofessor Dr. med. B. Roth**
2. Berichterstatter:	**Universitätsprofessor Dr. med. B. W. Böttiger**

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Dr. med. Susanne Fahl (ehem. Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität zu Köln)
Universitätsprofessor Dr. med. Bernhard Roth (Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität zu Köln)
Dr. med. Hartmut Stützer (Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie der Universität zu Köln)
Priv.-Doz. Dr. med. Lars Welzing (ehem. Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität zu Köln)

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt.
Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.



Köln, 08.10.2012 Benjamin Kühne

Bei der Rekrutierung der Probanden für die vorliegende Arbeit wurde ich von Frau Dr. med. Susanne Fahl, Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Bernhard Roth sowie Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Lars Welzing unterstützt.
Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Untersuchungen sind nach entsprechender Anleitung durch Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Lars Welzing von mir selbst durchgeführt worden.
Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden, mit Unterstützung von Herrn Dr. med. Hartmut Stützer, von mir selbst ausgewertet.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Bernhard Roth, der mir das Thema dieser Arbeit zur Verfügung stellte und mir stets bei der Lösung von Fragen und Problemen zur Seite stand.
Als nächstes habe ich ganz besonders Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Lars Welzing zu danken, der die zugrunde liegende Studie plante, sämtliche Vorbereitungen durchführte und mir als kritischer und sehr geduldiger Betreuer während des ganzen Zeitraums zur Verfügung stand. Eine bessere Betreuung kann sich ein Doktorand nicht wünschen!
Ein sehr großer Dank geht auch an Frau Dr. med. Susanne Fahl, die als Kinderärztin der Wochenbettstation der Universitätsfrauenklinik Köln maßgeblich an der Rekrutierung der Probanden beteiligt war. Ohne ihre Hilfe hätten wir nicht so viele Neugeborene in so kurzer Zeit für diese Studie gewinnen können.
Außerdem danke ich Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Rolf-Detlef Treede (Institut für Neurophysiologie, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg) und Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Lars Timmermann (Klinik für Neurologie, Universität zu Köln) für ihre wertvollen fachlichen Anregungen, ebenso wie Herrn Dr. med. Hartmut Stützer (Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie der Universität zu Köln), der mir in der Auswertung der Ergebnisse mit seiner statistischen Sachkenntnis an einigen Stellen weitergeholfen hat.
Für die Bereitstellung der finanziellen Mittel des für die Untersuchungen benötigten Materials danke ich der Maria-Pesch-Stiftung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln recht herzlich.

Meinen Eltern danke ich für die volle Unterstützung die ich während meines gesamten Studiums genießen durfte.

Zuletzt jedoch gilt der größte Dank allen 44 Familien, die ihre neugeborenen Kinder für meine Untersuchungen zur Verfügung stellten und die ich ein Jahr lang begleiten durfte.

Für Marie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis **2**

1 Einleitung **4**

1.1 Schmerz im Neugeborenenalter 4

1.1.1 Entwicklung des peripheren sensiblen Nervensystems 5

1.1.2 Entwicklung der spinalen Nozizeption 7

1.1.3 Entwicklung von Synapsen auf Rückenmarksebene 8

1.1.4 Entwicklung der segmentalen und absteigenden Schmerzhemmung 9

1.1.5 Entwicklung supraspinaler Schmerzverarbeitung (Schmerz vs. Nozizeption) 12

1.1.6 Sensibilisierungsmechanismen 13

1.1.7 Folgen von Schmerzzuständen in der Neugeborenenperiode . . 14

1.2 Erfassung von Schmerzzuständen beim Neugeborenen 15

1.2.1 Physiologische Parameter 16

1.2.2 Verhaltensänderungen 16

1.2.3 Schmerzskalen 16

1.2.4 Hormonelle und biochemische Marker 17

1.3 Kutane Schutzreflexe 17

1.3.1 Kutane Schutzreflexe beim Neugeborenen 18

1.3.2 Schwellenwerte von Reflexen als Marker für Nozizeption? . . . 20

2 Publikation **22**

3 Diskussion **31**

4 Zusammenfassung **39**

5 Literaturverzeichnis **40**

6 Lebenslauf **52**

Abkürzungsverzeichnis

E	embryonales Alter in Tagen bei Mäusen und Ratten
ELBW	„extreme low birth weight": extrem niedriges Geburtsgewicht ($<$ 1000 g.)
EMLA	Lokalanästhesierende Creme mit den Wirkstoffen Lignocain und Prilocain
GABA	„γ-Aminobutteracid": inhibitorischer Neurotransmitter
i.m.	intramuskulär
mN	Millinewton
NFR	nozizeptiver Flexorreflex
NIRS	Near-infrared spectroscopy
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
NMDA	N-Methyl-D-Asparatat. Agonist für eine Gruppe von gleichnamigen Rezeptoren, an die der exzitatorische Neurotransmitter Glutamat bindet
P	Postnatales Alter in Tagen bei Mäusen und Ratten
pCO_2	Partialdruck des Kohlenstoffdioxid im Blut
PIPP	„Premature Infant Pain Profile": Score zur Beurteilung von Schmerzzuständen

SD	„standard deviation": Standardabweichung
SEP	Somatosensorisch evozierte Potenziale
SpO_2	pulsoximetrisch gemessene Sauerstoffsättigung
SSW	Schwangerschaftswoche
$tcpO_2$	transkutan gemessener Sauerstoffpartialdruck
TENS	transkutane elektrische Nervenstimulation
trk	Tyrosin-Kinase-Rezeptoren
TRPC	„transient receptor potentials channels": Familie von zellulären Ionenkanälen
VFF	Von-Frey-Filamente
WDR-Neurone	„wide dynamic range"-Neurone
WR	Wegziehreflex der unteren Extremität des Neugeborenen
ZNS	zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Schmerz im Neugeborenenalter

Die Internationale Gesellschaft zur Erforschung des Schmerz definiert Schmerz als „ein unangenehmes sensorisches und emotionales Erlebnis, welches mit einem vorhandenen oder potenziellen Gewebeschaden assoziiert ist" [56].

Die Reaktionen auf Schmerz lassen sich in drei Kategorien einteilen: dem subjektiven Erleben, dem beobachtbaren Verhalten und den physiologischen Prozessen [28, 111]. Die fehlende Fähigkeit von Neugeborenen zu einer genauen Verbalisierung der Schmerzerfahrung und damit ihres subjektiven Erlebnisses, die Unreife des Nervensystems, entwicklungsbedingtes Fehlen des Körperschemas und ein starkes Maß an Emotionalität machen die Schmerzerfassung in dieser Altersgruppe besonders schwierig.
Lange Zeit wurde das Thema Schmerz bei Neugeborenen vernachlässigt, ging man doch davon aus, dass Neugeborene keinen Schmerz empfinden können. Diese Meinung beruhte auf der Annahme, dass aufgrund der morphologisch unzureichend myelinisierten Nervenbahnen des Neugeborenen und seines unreifen Cortex zum Zeitpunkt der Geburt, eine Verarbeitung von Schmerzimpulsen nicht möglich ist und der Schmerz daher nicht ins Bewusstsein übergeht [3]. Es wurde davon ausgegangen, dass schmerzhafte Erfahrungen dem Neugeborenen nicht in Erinnerung bleiben und es nicht in der Lage ist, wiederholte schmerzhafte Reize als solche zu erleben. Hinzu kam, dass sich in den 1960-80er Jahren die Bereiche Neonatologie und Kinderanästhesie noch in der Entwicklung befanden. Aus Furcht vor den Nebenwirkungen der bekannten Analgetika und Sedativa, wurden Neugeborene während Operationen oder schmerzhaften Eingriffen daher nur sehr zögerlich oder gar nicht behandelt [71]. Swafford und Allen beispielsweise behaupteten im Jahre 1968, dass pädiatrische Patienten nur selten Schmerzmedikamente benötigen und Schmerzen in der Regel gut tolerieren [127]. Die Auffassung, dass Neugeborene kein Schmerzempfinden haben, wurde noch Ende der 1980er Jahre von vielen Pädiatern und Anästhesisten vertreten, obwohl neuere Forschungsarbeiten diese These bereits deutlich in Frage stellten [8, 55, 115].

Mittlerweile ist nicht nur unumstritten, dass sowohl Früh- als auch Reifgeborene Schmerzen empfinden können, sondern das sich Schmerzzustände in der Neugeborenenperiode auch nachhaltig auf die Entwicklung auswirken können [10, 62]. Deshalb müssen auch bei diesen Kindern unvermeidbare Schmerzreize, wie beispielsweise bei Operationen oder Intensivtherapien suffizient analgetisch therapiert werden. Neben einem besseren Verständnis der speziellen Wirkweisen verschiedener Analgetika bei Früh- und Neugeborenen bedarf es jedoch auch eines tieferen Verständnisses physiologischer Vorgänge, die unter Schmerzzuständen auftreten.

Die objektiven peripheren und zentralen neuronalen Prozesse, die zur Entstehung von Schmerz führen, werden zur Differenzierung vom subjektiven Gefühl Schmerz als Nozizeption bezeichnet. Sie sind die Grundlage für die Entstehung von Schmerzempfindungen. In den letzten Jahren gab es zahlreiche Veröffentlichungen über Untersuchungen zur Entwicklung der Nozizeption, angefangen auf Ebene der Hautrezeptoren, über die nozizeptiven Fasern, die spinale Ebene bis hin zu höheren Zentren des ZNS. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen tragen wesentlich zu einem besseren Verständnis von Nozizeption in frühen Stadien der Entwicklung bei und sollen daher einleitend in den ersten Abschnitten dieser Arbeit vorgestellt werden.

1.1.1 Entwicklung des peripheren sensiblen Nervensystems

Erkenntnisse über die Ausbildung morphologischer Strukturen im Nervensystem des neugeborenen Menschen können bisher nur indirekt über den Vergleich mit anderen Säugern wie beispielsweise Ratten und Mäusen gewonnen werden. Bezüglich des embryonalen Alters von Ratten (E) ist zu beachten, dass die Gestationszeit nur 21,5 Tage beträgt und auch bei der Maus ist sie nur unwesentlich länger. Die Geburt von Ratten findet zu einem relativ frühen Zeitpunkt in der Entwicklung des ZNS statt, sodass die ersten postnatalen Tage (P) oft mit der Entwicklung des Menschen in der letzten Phase der Schwangerschaft verglichen werden [48]. Allgemein wird davon ausgegangen, dass eine 7 Tage alte Ratte in der Entwicklung des Nervensystems einem menschlichen Feten von etwa 32-36 Schwangerschaftswochen (SSW) entspricht. Neuere Publikationen sprechen dagegen von einem Zeitraum von 17-20 SSW [36].

Die Bildung und Reifung von primären sensorischen Afferenzen stellt den ersten Schritt in der Entwicklung von somatosensorischen Wegen dar, die letztendlich sensorische Reize von der Peripherie an höhere Ebenen des ZNS vermitteln. Im gereiften

Organismus teilt man die Nervenfasern nach Leitungsgeschwindigkeit und Durchmesser in mehrere Gruppen ein, wobei im Folgenden die Einteilung nach Erlanger und Gasser verwendet wird. Hierbei sind die Nervenfasern der Gruppe A und B myelinisiert, die der Gruppe C unmyelinisiert (Tabelle 1.1).

Fasergruppe (nach Erlanger/Gasser)	Durchmesser (µm)	NLG (m/s)	Afferenzen von (Einteilung nach Lloyd/Hunt)
Aα	10-20	60-120	Gruppe Ia: Muskelspindeln; Gruppe Ib: Golgi-Sehnenorgane
Aβ	7-15	40-90	Gruppe II: Muskelspindeln; Mechanorezeptoren der Haut (Berührung, Druck)
Aγ	4-8	30-50	
Aδ	2-5	10-30	Gruppe III: Mechano-, Thermo-, und Nozizeptions-Rezeptoren der Haut; Tiefensensibilität
B	1-3	5-20	
C	0,5-1,5	0,5-2	Gruppe IV: viszerale Rezeptoren; mechano-, thermo- und chemosensiblen Hautrezeptoren und aus tiefer gelegenen Strukturen (unmyelinisiert)

Tabelle 1.1: Klassifizierung der Nervenfasern nach Erlanger/Gasser und Lloyd/Hunt [85]

Bereits um den embryonalen Tag 12 der Ratte (E12) produzieren die Tyrosin-Kinase-Rezeptor (trk) B und C exprimierenden Zellen der Hinterhornganglien, schnell leitende A-Fasern. Kurz darauf setzt die Produktion von nicht-myelinisierten, langsam leitenden C-Fasern durch trk A exprimierende Zellen ein [5, 83].
Sowohl A- als auch C-Fasern erreichen die Hinterpfote der Ratte an E13-14, jedoch erfolgt die Innervation der Haut zunächst vor allem mit A-Fasern, mit dem Ergebnis, dass in der Haut des Fötus die Innervation mit A-Fasern dominiert [76]. Zum Zeitpunkt der Geburt sind alle beim Erwachsenen vorkommenden Arten von Afferenzen schon in der Haut vorhanden, wenngleich ihre Reifung stark vom innervierten Rezeptortyp abhängt. So sind niederschwellige Mechanorezeptoren, die ihre Informationen über Aβ-Fasern vermitteln, zum Geburtszeitpunkt am wenigsten von allen Hautrezeptoren gereift, und sensorische Informationen werden zunächst mit niedrigerer Frequenz und Geschwindigkeit weitergeleitet [44, 47]. Ähnliches gilt für die hochschwelligen Rezeptoren, die beim Erwachsenen für die „schnelle" Reaktion auf noxische mechanische Reize ursächlich sind und über Aδ-Fasern den „scharfen, stechenden Schmerz" vermitteln. Dagegen entsprechen die von C-Fasern innervier-

ten polymodalen, d.h. auf Temperatur, chemische Noxen und Druck reagierenden, Nozizeptoren zum Zeitpunkt der Geburt bezüglich der Reizschwelle und Entladungsfrequenz denen von adulten Tieren [45]. Sie vermitteln über die C-Fasern die Empfindungsqualitäten des langsam einsetzenden, dumpfen, brennenden Schmerzens.

1.1.2 Entwicklung der spinalen Nozizeption

Nahezu zeitgleich zur Innervation der Haut erfolgt am Tag E13-14 das Einwachsen von A-Fasern in das Lumbalmark, während die Projektionen von C-Fasern als letzte Gruppe der sensorischen Afferenzen erst am Tag E18-19 die graue Masse des Hinterhorns erreichen [45, 76]. Es wird vermutet, dass eine erfolgreiche Innervation der Haut das Einwachsen von Nervenfasern in das Rückenmark auslöst. Damit ist gewährleistet, dass nur sensible Nervenfasern, denen ein rezeptives Feld zugeordnet ist, Synapsen zu Rückenmarksneuronen ausbilden.
Die Reifung von funktionierenden synaptischen Verbindungen tritt trotz des recht frühen Einwachsens der C-Fasern in das Lumbalmark erst später auf. So konnte gezeigt werden, dass durch elektrische Stimulation von A-Fasern Aktionspotenziale an oberflächlichen Hinterhornzellen am Tag P3 hervorgerufen werden können, an C-Fasern jedoch erst am Tag P10 [79]. Im Gegensatz dazu zeigten Baccei et al., dass Synapsen von C-Fasern in der ersten postnatalen Woche der Ratte schon zu arbeiten scheinen, da die Gabe von Capsaicin (das mittels Bindung an den TRP-Kanal von Nozizeptoren dort ein Aktionspotenzial auslösen kann) die Freigabe von Glutamat als exzitatorischen Neurotransmitter im Hinterhorn auslöste [18]. Jedoch scheint die Freisetzung von Neurotransmittern asynchron zu sein und nicht ausreichend, um eine postsynaptische Aktivität auszulösen. So ist davon auszugehen, dass nozizeptive Antworten beim Neugeborenen vor allem durch Aδ-Fasern vermittelt werden [48].
Die graue Substanz des reifen Rückenmarks kann zytoarchitektonisch in verschiedene Schichten eingeteilt werden (Laminae I-X nach Rexed): Die erste Schicht (I) liegt dabei am oberflächlichsten dorsal, die Schicht IX am oberflächlichsten ventral im Rückenmark (Abb. 1.1). Die Laminae I-VI entsprechen dem Hinterhorn. Axonkollateralen der Aβ-Fasern aus der Haut enden vor allem in den Laminae III und IV, propriozeptive primäre Afferenzen aus den tieferen Gewebeschichten enden in den Laminae V-VII. In der oberflächlichen Lamina I existieren sekundäre Neurone, die ausschließlich afferente Eingänge von Nozizeptoren, also den C- und Aδ-Fasern, erhalten und bei noxischen Reizen aktiv werden - sie werden als nozizeptiv-spezifische Neurone bezeichnet. In Laminae V liegen vor allem multimodale WDR-Neurone („wide dynamic range"), die neben nozizeptiven Afferenzen auch mit Aβ-Fasern ver-

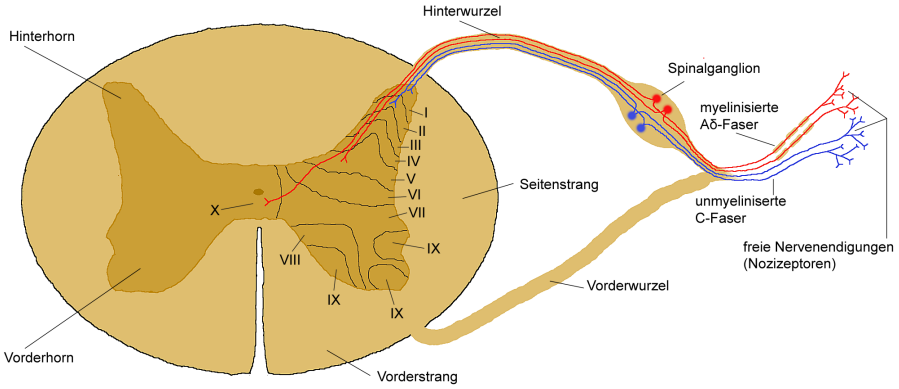


Abbildung 1.1: Verlauf der peripheren nozizeptiven Fasern im entwickelten Nervensystem. Modifiziert nach Schuenke et al. [114].

schaltet sind. Sie können somit nicht nur bei noxischen Reizen, sondern auch bei mechanischen Reizen aktiviert werden [98].
Die Laminae des Hinterhorns weisen beim Fötus die Besonderheit auf, dass Projektionen von Aβ-Fasern auch in den oberflächlichen Laminae I und II enden und nicht wie bei adulten Tieren ausschließlich in den Laminae III und IV [37]. In diese Schichten wachsen kurze Zeit später auch die C-Fasern ein, sodass für einige Tage postpartal beide Faserarten in den Laminae I und II enden, was die heftige Reaktion von Frühgeborenen auf leichte Berührungsreize erklären könnte. Schließlich ziehen sich die Aβ-Fasern innerhalb der ersten drei Wochen postpartal wieder aus den Laminae I und II zurück und überlassen C-Fasern den Platz [49].

Insgesamt vollzieht sich die Entwicklung des neuronalen Netzwerks auf spinaler Ebene von ventral nach dorsal, d.h. zuerst entwickeln sich Motoneuronen, gefolgt von Interneuronen, welche synaptische Verbindungen zu den Motoneuronen herstellen, und erst zuletzt entstehen die Neuronen der Laminae I und II [46]. Festzuhalten bleibt, dass trotz einer sehr frühen Reifung und Funktionalität der peripheren Nozizeptoren, die Bildung von Synapsen auf spinaler Ebene und damit die Verarbeitung dieser sensorischen Informationen erst sehr viel später stattfindet.

1.1.3 Entwicklung von Synapsen auf Rückenmarksebene

Die Ausbildung synaptischer Verbindungen auf spinaler Ebene verläuft in der gleichen Reihenfolge, also von ventral nach dorsal. Dabei werden erst in der ersten postpartalen Woche Verbindungen zwischen primären sensorischen Afferenzen und Interneuronen gebildet [52]. Die funktionelle Unreife von synaptischen Verbindungen zwischen primären Afferenzen und Hinterhornneuronen zeigt sich beispielsweise

darin, dass eine elektrische Reizung der sensiblen Afferenzen im Vergleich zu adulten Tieren zu einer längeren und stärkeren Latenz von Reizantworten der Hinterhornzellen führt. Bei wiederholten Stimulationen konnte ein Absinken von Reizschwellen und damit eine Sensibilisierung beobachtet werden [79]. Dennoch können bereits an E15-17 Reflexantworten auf Berührungsreize ausgelöst werden, was für die Ausbildung von Synapsen zu Motoneuronen spricht [147].

1.1.4 Entwicklung der segmentalen und absteigenden Schmerzhemmung

Auf segmentaler Ebene sind bei adulten Ratten γ-Aminobuttersäure (GABA) und Glycin die hemmenden Neurotransmitter. GABA kann um E17-18, Glycin ab E12 das erste Mal in den oberflächlichen Schichten des Hinterhorns nachgewiesen werden [26, 94]. Dabei ist festzustellen, dass beim Neugeborenen die Hemmung auf spinaler Ebene fast ausschließlich GABA-vermittelt abläuft und die Hemmung mittels Glycin sich erst später entwickelt [19].
Während Glycinrezeptoren im wesentlichen auf spinaler Ebene zu finden sind, spielen GABA-Rezeptoren im gesamten ZNS eine große Rolle. $GABA_A$- und $GABA_C$-Rezeptoren öffnen bei Aktivierung direkt einen Cl^--Kanal, es kommt zum Cl^--Einstrom und damit zu einer Hyperpolarisation der Zelle. $GABA_C$-Rezeptoren haben dieselbe Struktur wie $GABA_A$-Rezeptoren, sie bestehen jedoch aus anderen Untereinheiten, haben andere Zeitkonstanten in ihrer Aktivierung und Deaktivierung und sind nahezu unempfindlich für pharmakologische Substanzen [21]. Eine genauere Betrachtung der Entwicklung vor allem der $GABA_A$-Rezeptoren ist aus klinischer Sicht sinnvoll, da viele pharmakologische Substanzen, die in der Neonatologie eingesetzt werden, hier wirken. Wirkstoffe aus der Familie der Benzodiazepine und Barbiturate binden an verschiedene Untereinheiten des $GABA_A$-Rezeptors und verstärken die hemmende Wirkung von GABA [86].
In der Entwicklung wird die Funktion von $GABA_A$-Rezeptoren durch hohe Spiegel an Neurosteroiden und unreifen Membranentransportern stark beeinflusst [105, 129]. Dies führt zu der Besonderheit, dass in der späten Embryonalzeit und frühen postnatalen Periode in vielen Abschnitten des ZNS eine Aktivierung von $GABA_A$-Rezeptoren zu einer Depolarisierung, statt zu einer Hyperpolarisierung führt [25]. Es wird vermutet, dass diese Besonderheiten auch in der Entwicklung des spinalen nozizeptiven Systems eine Rolle spielen, da die intrathekale Applikation eines $GABA_A$-Rezeptor-Antagonisten in einer von Hathway et al. durchgeführten Untersuchung bei neugeborenen Ratten die Schwellenwerte für mechanische und thermale

Reize paradoxerweise anhebt [72]. Die Autoren deuten dies als Hinweis auf funktionierende Verbindungen zwischen Rückenmark und höheren Zentren des ZNS im Sinne einer Kontrolle von erregenden absteigenden Bahnen über spinale nozizeptive Systeme anhand von GABAergen Interneuronen, die bei Erwachsenen nicht zu finden sind. Die paradoxe Reaktion von $GABA_A$-Rezeptoren in der frühen postnatalen Periode von Ratten wurde auch in einer Untersuchung von Koch et al. gesehen, wo eine intrakutane Injektion des Rezeptor-Agonisten Midazolam zu einer niedrigeren Schwelle für mechanische und thermale Reize führte [87] .

Im ausgereiften Nervensystem sind afferente Aβ-Fasern unter anderem mit antinozizeptiven Neuronen verbunden. Diese Eigenschaft macht man sich in der Therapie chronischer Schmerzzustände anhand von Gegenirritationsverfahren wie der Transkutanen Elektrischen Nervenstimulation oder der Anwendung von Vibrationsreizen zunutze [101]. Beim Neugeborenen hingegen enden diese Fasern auch an nozizeptiven Neuronen des oberflächlichen Hinterhorns und eine Stimulation selbiger kann eine Sensibilisierung des nozizeptiven Systems auslösen [49]. Die Insuffizienz der Schmerzhemmung kann bei den teilweise heftigen Reaktionen von Frühgeborenen auf taktile Reize beobachtet werden. In einer weiteren Untersuchung konnte gezeigt werden, dass bei mechanischer Reizung von Extremitäten eine kontralaterale Hemmung bei der Reaktion auf den gleichen Reiz beobachtet werden kann, sogar schon bei Frühgeborenen der 28. SSW [12]. Dies wird von den Autoren als Hinweis für funktionierende Verbindungen zu segmentalen inhibitorischen Neuronen gesehen, wobei offen bleibt, ob nicht auch supraspinale Mechanismen in diesen Vorgang mit einfließen. Die Unterschiede in den synaptischen Verschaltungen von A- und C-Fasern zwischen Neugeborenen und Erwachsenen auf Rückenmarksebene sind schematisch in Abbildung 1.2 dargestellt.

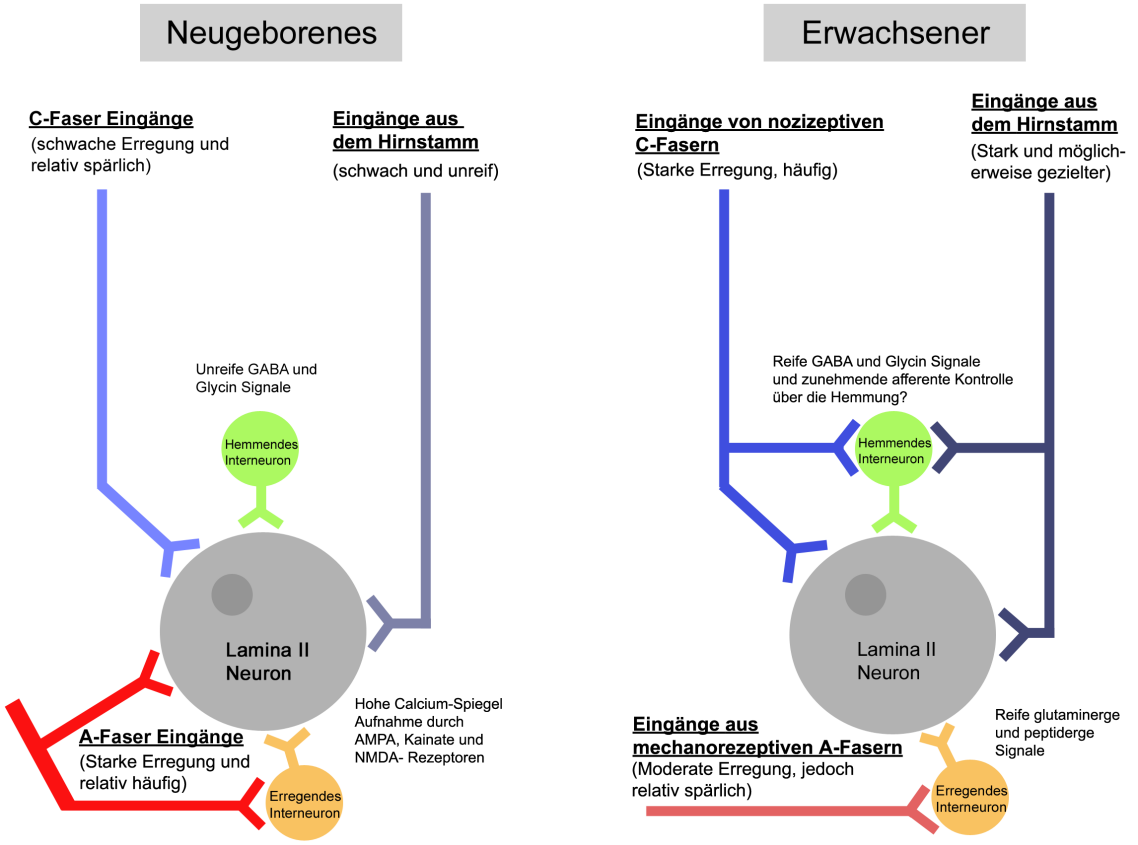


Abbildung 1.2: Schematische Darstellung der synaptischen Veränderungen in der Lamina II nach Rexed. Auf der linken Seite sind die synaptischen Verbindungen beim Neugeborenen dargestellt. Es überwiegen die Einflüsse von A-Fasern und erregenden Interneuronen, es bestehen nur schwache supraspinale Einflüsse auf die Lamina II. Auf der rechten Seite sind die synaptischen Verbindungen im reifen ZNS eines Erwachsenen dargestellt. Es überwiegen die Einflüsse von C-Fasern und hemmenden Interneuronen, außerdem stehen die Neurone der Lamina II mehr unter supraspinalen Einflüssen von absteigenden Bahnen des Hirnstamms. Modifiziert nach Fitzgerald [48].

Die Weiterleitung nozizeptiver Informationen im ZNS sorgt beim Erwachsenen dafür, dass hemmende Neuronen nicht nur auf segmentaler Ebene, sondern auch durch absteigende Bahnen aus dem Hirnstamm aktiviert werden. Vor allem die Region des periaquäduktalen Grau im Hirnstamm als Schaltzentrale der absteigenden Schmerzhemmung ist reich an Opioiden und deren Rezeptoren, welche auch für die effektive Schmerzhemmung bei der Gabe von exogenen Opioiden mitverantwortlich sind. Die Gabe von Rezeptorantagonisten hingegen kann schwere Formen der Allodynie und Hyperalgesie auslösen [27]. Axone aus dieser Region des Hirnstamms scheinen schon vor der Geburt das Hinterhorn zu erreichen, jedoch ist unklar, wann es zur Ausbildung von Synapsen kommt. Eine Inhibition von C- oder Aδ-Faser-Aktivitäten im

Hinterhorn ausgehend vom periaquäduktalen Grau, die mit der von Erwachsenen vergleichbar ist, kann bei Ratten jedenfalls erst ab P21 ausgelöst werden [131]. Dies deutet darauf hin, dass eine absteigende Schmerzhemmung zum Zeitpunkt der Geburt wenig Einfluss auf das Hinterhorn hat. Dabei ist bislang unklar, ob dies auf die fehlenden Ausbildung von Synapsen auf spinaler Ebene oder einer zu geringen Synthese von hemmenden Neurotransmittern zurückführen ist [30].

1.1.5 Entwicklung supraspinaler Schmerzverarbeitung (Schmerz vs. Nozizeption)

Das Wissen über die Entwicklung und Reifung von peripheren und spinalen Teilen des nozizeptiven Systems ist inzwischen weitaus größer als das über Entwicklung und Reifung aufsteigender Bahnen zu supraspinalen Regionen, die jedoch für den Sinneseindruck „Schmerz" essentiell sind. Während die sogenannten „primitiven" physiologischen Antworten auf Schmerzreize von niedrigen Leveln des ZNS bis zu einer Höhe vom Hirnstamm ausgehen, entsteht die emotionale, aversive Reaktion auf Schmerz erst im Kortex.

Im reifen Nervensystem bündeln sich die nozizeptiven Fasern nach segmentaler Kreuzung auf die Gegenseite hauptsächlich zum Tractus spinothalamicus zusammen. Dieser nähert sich im Hirnstamm dem Lemniscus medialis und zieht mit diesem direkt zum Thalamus [98]. Von dort aus projezieren Neurone ihre Axone in die somatosensorischen Areale der Großhirnrinde.
Es wird unter Klinikern und Wissenschaftlern immer noch kontrovers diskutiert, wie die Weiterleitung und Verarbeitung nozizeptiver Informationen in höhere Ebenen des Nervensystems in den frühen Stadien der Entwicklung stattfindet [90, 93, 119, 146]. Das Fehlen von Daten zu schmerzspezifischen thalamokortikalen Verbindungen beim Fötus oder Frühgeborenen wurde in der Vergangenheit als Argument gegen die Möglichkeit von Schmerzwahrnehmungen in frühen Phasen der Entwicklung benutzt [90]. Festzustellen ist jedenfalls, dass bei der Ratte um den Tag E19 nozizeptive Verbindungen zum Thalamus und von dort zum Kortex nachweisbar sind, wenngleich sich deren Funktion erst postpartal entwickelt. In einer Arbeit von Slater et al. wird für menschliche Feten die 21. bis 28. SSW als Zeitpunkt für die Ausbildung von Verbindungen zum Kortex genannt [119]. Gleichzeitig wird darauf verwiesen, dass die anatomische Anwesenheit dieser Verbindungen nicht auf ihre funktionelle Reife schließen lassen.

Frühgeborene der 26.-31. SSW reagieren auf schmerzhafte Reize der Ferse nicht nur mit Wegziehreflexen, sondern auch mit Tachykardie und Grimassieren, was zumindest eine Beteiligung des Hirnstamms beinhaltet [81]. Bei Frühgeborenen der 25.-35. SSW kommt es bei der Anwendung von starken mechanischen Reizen zum Grimassieren und schließlich zum Weinen, was zeigt, dass das ZNS schon im letzten Trimester der Schwangerschaft adäquat verschiedene Reize nach ihrer Stärke einordnen und darauf entsprechend reagieren kann [1]. Unterstützt werden diese klinischen Erfahrungen durch den Nachweis von SEP, welche die elektrische Aktivität von Neuronen im somatosensorischen Kortex anzeigen und schon ab der 25. SSW nachgewiesen worden sind [130]. Andere Untersuchungen kommen jedoch erst ab der 30. SSW zu eindeutigen Ergebnissen [84, 106, 121].

1.1.6 Sensibilisierungsmechanismen

Kommt es beim Neugeborenen zu Gewebeverletzungen, werden wie beim Erwachsenen chemotaktische Stoffe freigesetzt. Neurotrophe Faktoren sorgen für ein starkes Einsprossen von A- und C-Fasern in das Wundgebiet. Diese Hyperinnervation bleibt auch nach dem Abheilen der Wunde jahrelang erhalten und ist stärker als bei Verletzungen im Erwachsenenalter [108] . Darüberhinaus kommt es zur Sensibilisierung der peripheren Nozizeptoren im Wundgebiet, die sich jedoch nach Verheilung des Gewebes wieder zurückbildet. Diese Sensibilisierung kann ein enorm gesteigertes Schmerzempfinden bei Schmerzreizen bewirken und wird entsprechend als primäre Hyperalgesie bezeichnet.
Kommt es zusätzlich zu einer zentralen Sensibilisierung, der sekundären Hyperalgesie, so sind spinale Neuronen beteiligt. Diese Form der Sensibilisierung ist besonders dann stark ausgeprägt, wenn die körpereigene Schmerzabwehr keine ausreichende Hemmung der Nozizeption im Rückenmark erzeugt, wie z.B. besonders bei Frühgeborenen [51].
Eine Allodynie ist gekennzeichnet durch das Auslösen von Schmerzen durch normalerweise harmlose, niederschwellige Reize und wird ebenfalls durch periphere und zentrale Sensibilisierungen erzeugt.
Zur Therapie von starken Schmerzen werden in der Regel Opioide eingesetzt. In tierexperimentellen Untersuchungen konnte bei der Ratte ab P14 ein vollständiger analgetischer Effekt von Opioiden nachgewiesen werden. Genau zu diesem Zeitpunkt können auch erstmals μ-Opioid Rezeptoren nachgewiesen werden. ϰ- und δ-Opioid-Rezeptoren sind schon vorher nachweisbar [48]. In weiteren tierexperimentellen Untersuchungen konnte eine stärkere analgetische Potenz von Morphinderivaten bei

Neugeborenen im Vergleich zu adulten Tieren nachgewiesen werden, was mit einer Down-Regulation von Opiatrezeptoren in der nachgeburtlichen Entwicklung erklärt wird [100]. Über die Entwicklung der Opiatrezeptoren beim Menschen ist wenig bekannt, aber sie scheint schon teilweise vor Geburt stattzufinden. In klinischen Untersuchungen zur Anwendung von Opiaten bei Neugeborenen konnte jedenfalls ein analgetischer Effekt selbst bei Frühgeborenen < 27. SSW nachgewiesen werden [24].

1.1.7 Folgen von Schmerzzuständen in der Neugeborenenperiode

Der unmittelbare postnatale Zeitraum ist ein kritischer Moment in der Entwicklung des Nervensystems. Eine abnormale oder exzessive Aktivität des nozizeptiven Systems aufgrund von Schmerzzuständen und Verletzungen kann sich langfristig auf die Verarbeitung von somatosensorischen Informationen und Schmerzprozessen auszuwirken [54]. Dabei ist dieser Effekt nicht nur lokal in der Region des Gewebeschadens, sondern auch in anderen Regionen des Körpers nachweisbar, was auf eine dauerhafte Beeinflussung der gesamten somatosensorischen Prozesse hinweist [113]. Zu diesem Ergebnis kommt auch eine Untersuchung in der die Sensitivität auf mechanische und thermische Reize bei Jugendlichen getestet wurde, die im Kleinkindalter leichte und schwere Verbrennungen erlitten hatten. Es zeigten sich im Vergleich zur Kontrollgruppe veränderte Reaktionen auf diese Reize, auch in Hautarealen die nicht von den Verbrennungen betroffen waren [139]. Taddio et al. konnten nachweisen, dass beschnittene Kinder im Vergleich zu unbeschnittenen Kindern während einer Impfung im Alter von 4- bzw. 6 Monaten eine längere und stärkere Schmerzreaktion zeigten. Dieser Effekt zeigte sich nicht so ausgeprägt bei Kindern, denen eine anästhesierende EMLA-Creme vor der Beschneidung aufgetragen wurde [128]. Aber auch scheinbar harmlose Schmerzreize, wie Fersenstiche, können langfristige Folgen haben und zu einem veränderten Schmerzverhalten führen [7, 62, 107]. Besonders relevant ist das Thema Langzeitfolgen von Schmerzen bei jenen früh- aber auch reifgeborenen Kindern, die in den ersten Tagen und Wochen ihres Lebens eine Intensivtherapie benötigen. Frühgeborene der 28. - 32. SSW werden schätzungsweise 2-10 invasiven Eingriffen pro Tag unterzogen. Diese Kinder sind also mehrfachen, teils starken Schmerzreizen ausgesetzt [80]. In einer Studie von Buskila et al. reagierten ehemalige Frühgeborene noch in der Pubertät im Vergleich zu Reifgeborenen wesentlich empfindlicher auf Schmerzreize [31].
Anand und Scalzo stellten im Jahre 2000 die These einer „exzitotoxischen Schädigung" auf [9]. Eine durch wiederholte Schmerzreize ausgelöste exzessive Akti-

vität von NMDA-Rezeptoren kann sich durch den erregenden Neurotransmitters Glutamat schädigend auf in der Entwicklung stehende Neuronen auswirken. Langfristig könne dies zu Angststörungen, einer veränderten Schmerzempfindlichkeit, fehlerhafter Regulation von Stresssituationen, Hyperaktivitäts-Syndromen und autoaggressiven Verhaltensmustern führen.
Andere Studien verweisen in Untersuchungen von Tieren auf den Einfluss von Stresszuständen während der perinatalen Periode auf das Schmerzverhalten im Erwachsenenalter [39, 124]. Vereinzelt gibt es allerdings auch Berichte von einer unveränderten oder sogar erniedrigten Schmerzempfindlichkeit bei Kindern, die in der Vergangenheit mehrfachen schmerzlichen Eingriffen ausgesetzt waren [11, 102].
Zusammenfassend ist festzustellen, dass Schmerzreize in der Neugeborenenperiode verschiedenste Auswirkungen in der Entwicklung haben können. Jedoch können die Reaktionen und langfristigen Folgen auf diese Schmerzzustände von Kind zu Kind variieren [92].

1.2 Erfassung von Schmerzzuständen beim Neugeborenen

Für eine gezielte und effektive Schmerztherapie ist die Erfassung und Einschätzung von Schmerzen essentiell. Allerdings ist die Wahrnehmung von Schmerz ein subjektives Phänomen, weshalb der Schmerz eines anderen Menschen nicht unmittelbar, sondern nur durch willkürliche oder unwillkürliche Reaktionen erfassbar ist [68].
Die Schmerzschwelle von Neugeborenen ist generell niedriger und Schmerzreaktionen sind stärker ausgeprägt als bei Jugendlichen und Erwachsenen [12]. Ein zuverlässiger Schmerz-Indikator für die Neugeborenperiode existiert jedoch nicht. Die verschiedene Kategorien der Schmerzerfassung stützen sich im Wesentlichen auf die Schmerzreaktionen. Dabei muss aufgrund der raschen Reifung des ZNS in den letzten Schwangerschaftswochen zwischen Früh- und Neugeborenen unterschieden werden [57]. Bei Frühgeborenen wurden schwächere und differente Reaktionen im Vergleich zu Reifgeborenen beschrieben [38, 145]. Neben dem Gestationsalter kommt bei der Bewertung der Schmerzindikatoren auch dem Krankheits- und Bewusstseinszustand eine wichtige Bedeutung zu [126]. Beispielsweise zeigen schlafende Neugeborene variable und schwächere Reaktionen auf Schmerzreize [64].
Als Antwort auf einen schmerzhaften Reiz reagiert ein Neugeborenes mit multiplen Veränderungen auf der Verhaltensebene, aber auch mit endokrinen, vegetativen und immunen Reaktionen [95, 122]. Dabei ist für den Beobachter und Beurteiler der Re-

aktionen die Differenzierung zwischen Schmerzen und anderen mit Unwohlsein und Distress verbundenen Situationen, die nicht zwangsläufig schmerzhaft sind, häufig nicht leicht.

1.2.1 Physiologische Parameter

Unter akuten Schmerzzuständen kommt es beim Neugeborenen zu objektivierbaren physiologischen Veränderungen, wie z.B. einer unmittelbarer Zunahme der Herzfrequenz, die regelmäßig von einer erhöhten Atemfrequenz, sowie einem Anstieg von Blutdruck und pCO_2 begleitet wird [57]. Weiterhin wurde bei Reifgeborenen eine erhöhte Aktivität der palmaren Schweißdrüsen mit einer Zunahme der Hautleitfähigkeit beobachtet [69] .
Als alleinige Größen zur Schmerzbeurteilung sind Veränderungen physiologischer Parameter jedoch zu unspezifisch, unterliegen sie doch vielerlei Einflüssen und spiegeln vor allem allgemeinen Distress wider [22, 38]. Daraus folgt, dass in der Praxis die Erfassung physiologischer Parameter zwar gut objektivierbare, für den Schmerz aber unzulängliche Größen darstellen. Sie sollten demnach nur im Zusammenhang mit verhaltensorientierten Faktoren genutzt werden [34].

1.2.2 Verhaltensänderungen

Als Reaktion auf Schmerzreize zeigen Neugeborene recht spezifische Verhaltensmuster. So beschreiben Grunau et al. eine Veränderung der Mimik: zusammengezogene Augenbrauen, zusammengekniffene Augen, beim Schreien verzogener Mund, angespannte Zunge, betonte Nasolabialfalte, Kinnzittern und Weinen [64, 65]. Desweiteren werden Veränderungen in der Körperhaltung beschrieben.
Mimische Gesichtsveränderungen in Verbindung mit einem Anstieg der Herzfrequenz werden dabei insgesamt als sensitivster Indikator der Schmerzempfindung gesehen [38, 63]

1.2.3 Schmerzskalen

In der Literatur sind mehr als 20 verschiedene Schmerzskalen für Früh- und Neugeborene beschrieben, die aus der subjektiven Betrachtung des Beobachters einen möglichst objektiven „Schmerzwert" anhand von Punktesystemen zu erstellen versuchen [97]. Die Schmerzskalen erfassen neben den beschriebenen Verhaltensmustern

in Motorik, Mimik und Schreien zum Teil auch zusätzlich physiologische Parameter wie Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung oder Blutdruck. Die Skalen unterscheiden sich in der Anzahl der Merkmale, der Dimensionalität, der Validität und der Anwendungsgruppe, meist bezogen auf Gestationsalter und Situation. So sind die meist multidimensionalen Skalen vorrangig für Situationen unter Beatmung oder mit akutem prozeduralen bzw. postoperativem Schmerz validiert. Chronische Schmerzen können schlecht erfasst werden, da hier zum Teil umgekehrte Verhaltensmuster mit starrer Motorik und Mimik auftreten [40]. Im deutschsprachigen Bereich haben sich zur Schmerzerfassung bei Neugeborenen der Schmerz- und Sedierungs-Score nach Hartwig, der Berner Schmerz-Score für Neugeborene und die Kindliche Unbehagens- und Schmerz-Skala etabliert [32, 35, 70]. Weitere anerkannte und validierte Skalen sind Comfort-Score, PIPP-Score (Premature Infant Pain Profile), NIPS (Neonatal Infant Pain Scale) und NFCS (Neonatal Facial Coding System) [6, 64, 89, 125].

1.2.4 Hormonelle und biochemische Marker

Bei einer Gewebeschädigung reagiert der Organismus des Erwachsenen mit der Ausschüttung verschiedenster endokriner Substanzen. Es konnte gezeigt werden, dass diese endokrinen Reaktionen bei schmerzhaften Eingriffen wie Venenpunktionen oder Zirkumzisionen auch beim Neugeborenen stattfinden [43, 66, 123]. Dabei kommt es nicht nur zur Freisetzung von klassischen Stresshormonen wie Katecholaminen und Kortisol, sondern auch zur Ausschüttung von Renin, β-Endorphinen und Vasopressin [43, 82, 135].
Zwar können diese Parameter zusätzliche Hinweise auf Distress darstellen, ihre Bestimmung ist jedoch nur über Blutentnahmen oder das Sammeln von Urin und Speichelproben mit anschließender laborchemischer Aufarbeitung möglich und erscheint für den klinischen Alltag zu aufwändig.

1.3 Kutane Schutzreflexe

Der nozizeptive Flexorreflex des Erwachsenen (NFR) ist ein polysynaptischer Schutzreflex, der an den Extremitäten ausgelöst werden kann. In der klinischen und experimentellen Testung werden typischerweise Nervenfastern der unteren Extremität im Bereich des N. suralis mit elektrischen Reizen erregt.
Dabei lassen sich in der elektrophysiologischen Aufzeichnung zwei Komponenten

des Reflexes unterscheiden: mit einer kurzen Latenzzeit die RII-Komponente, welche über die Fasern der Gruppe II nach Lloyd und Hunt (entsprechend Aβ-Fasern nach Erlanger und Gasser) vermittelt wird. Der zweite Teil des Reflexes, auch als RIII-Komponente bezeichnet, tritt nach längerer Latenzzeit auf und ist von längerer Dauer. Er stellt den nozizeptiven Anteil dar. Dieser wird über Fasern der Gruppe III nach Lloyd und Hunt (entsprechend Aδ-Fasern nach Erlanger und Gasser) vermittelt [137]. Auf spinaler Ebene erfolgt schließlich die Umschaltung auf exzitatorische Interneurone, die wiederum Motoneuronen aktivieren und zur Muskelkontraktion führen. Dabei bewirken Reizungen der Fußsohle eine Kontraktion des ipsilateralen M. tibialis anterior und M. biceps femoris und damit ein Wegziehen der unteren Extremität vom potenziell schädlichen Reiz [132]. Hierbei muss beachtet werden, dass es nur bei Auslösung einer RIII-Antwort auch zum Flexions-Reflex kommt.
Willer fand 1977 in einer Untersuchung eine enge Korrelation zwischen der elektrischen Reizschwelle für die RIII-Komponente des nozizeptiven Flexionreflexes und der subjektiv empfundenen Schmerzschwelle bei gesunden Probanden [137]. Darüber hinaus konnte die Wirksamkeit von Opioiden und anderen pharmakologischen Substanzen auf das nozizeptive System anhand des NFR nachgewiesen werden [118, 138].

1.3.1 Kutane Schutzreflexe beim Neugeborenen

Der NFR bei Neugeborenen und Kindern zeigt eine wesentliche niedrigere Reizschwelle als bei Erwachsenen, wobei sich ebenfalls RII- und RIII-Komponenten differenzieren lassen [132].
Während kutane Schutzreflexe beim Erwachsenen nur durch nozizpetive Reize ausgelöst werden können, kann der Flexionsreflex beim Neugeborenen durch Druck- und Schmerzreize ausgelöst werden. Dies bedeutet jedoch nicht, dass taktile Stimulation für ein Neugeborenes bereits schmerzhaft ist [12]. Um eine Verwechslung des Flexionsreflexes des Neugeborenen mit dem durch nozizeptive Fasern vermittelten NFR zu vermeiden, wird der durch mechanosensitive Fasern vermittelte Schutzreflex des Neugeborenen schlicht als „Wegziehreflex" (WR) bezeichnet.
Bei der Untersuchung der WR des Neugeborenen kommen im Gegensatz zum NFR keine elektrischen, sondern kalibrierte mechanische Kräfte zum Einsatz, die als Von-Frey-Filamente (VFF) bezeichnet werden. VFF haben unterschiedliche Stärken, die in den Einheiten Millinewton (mN) oder Gramm (g) angegeben werden. In dieser Arbeit wird die Maßeinheit Millinewton verwendet, während in der Publikation dieser Studie die in der internationalen Fachliteratur übliche Angabe der Stärke in Gramm erfolgt. Dabei ist 1 mN bei einer Erdschwerebeschleunigung von 9,81

m/s^2 die Gewichtskraft eines Körpers der Masse 0,1 g [60]. Der Leipziger Physiologe Max von Frey entwickelte schon 1896 diese Methode zur Funktionsüberprüfung von Mechanorezeptoren der Haut [134]. Seit vielen Jahren werden die VFF zur Überprüfung der Funktionalität mechanischer Hautrezeptoren sowie in der Diagnostik chronischer Neuropathien eingesetzt [23, 109, 110]. In der Neonatologie wurden die VFF zum Nachweis von Verbindungen zwischen Haut und Rückenmark beim Fötus, sowie zur Untersuchung der postnatalen Entwicklung von absteigenden Bahnen verwendet [29, 75].

Die rezeptiven Felder des WR beim Neugeborenen sind identisch mit denen des nozizeptiven Flexor-Reflexes bei adulten Katzen und Ratten und erstrecken sich von den Zehen zur Spitze des Oberschenkels und des Gesäßes [116, 142]. Dabei scheint die sensibelste Stelle auf der plantaren distalen Oberfläche des Fußes, im Bereich des Großzehengrundgelenks zu liegen [12].

Während bei Erwachsenen die erforderlichen Druckreize zur Auslösung eines WR 30 - 70 g betragen, ergaben sich für Reifgeborene mittlere Schwellenwerte von 0,98 - 1,7 g, für Frühgeborene der 29. SSW mittlere Schwellenwerte von 0,237 g [12, 53]. Insgesamt konnte eine klare Abhängigkeit der Schwellenwerte zum postkonzeptionellen Alter der Neugeborenen nachgewiesen werden. So haben Frühgeborene signifikant erniedrigte Reizschwellen im Vergleich zu reifgeborenen Kindern [2, 12, 13, 16, 53]. Es wird vermutet, dass der Einfluss der Aβ-Fasern in der RII-Phase des Reflexes, der bei der Auslösung des NFR im Erwachsenenalter keine Rolle spielt, beim Neugeborenen einen entscheidenden Anteil an der niedrigen Schwelle zur Reflexauslösung hat und sich der Reflex bei diesen deshalb auch über Druckreize auslösen lässt. Die Verschaltung von Aβ-Fasern mit hemmenden Interneuronen des Rückenmarks ist beim Neugeborenen nicht gegeben, vielmehr sind diese Fasern mit den gleichen nozizeptiven exzitatorischen Neuronen wie die Aδ- und C-Fasern verschaltet (s.o. 1.1.3).

Bei wiederholter Stimulation durch VFF konnte bei Neugeborenen bis zur 35. SSW eine Sensibilisierung festgestellt werden, bei Neugeborenen ab der 37. SSW wurde eher eine Reizhabituation beobachtet [12]. Eine Habituation für Reflexantworten ist auch bei Erwachsenen belegt [41]. Der Wechsel von Sensibilisierung zu Habituation um die 35. SSW könnte ein Zeichen der Entwicklung von zuvor unzureichender segmentaler oder absteigender Hemmung sein [44, 50, 53]. Veränderungen in den Eigenschaften der Hautrezeptoren gelten als Ursache hierfür als unwahrscheinlich [44, 104].

Die Auswirkung auf die Schwellenwerte des WR bei kontralateraler Stimulation wurde von Andrews und Fitzgerald untersucht [12]. Dabei wurde zunächst mehr-

fach der ipsilaterale Fuß mit überschwelligen Stärken von VFF gereizt. Nach einer Pause wurde die Untersuchung in gleicher Konstellation durchgeführt, jedoch unter behutsamen Halten und Streicheln des kontralateralen Fußes. Im Ergebnis kam es zu einer signifikanten Abnahme der Reizantworten durch VFF ipsilateral bei gleichzeitiger kontralateraler Stimulation. Die Autoren werten diese Ergebnisse als Zeichen einer Inhibition, die vermutlich segmental, möglicherweise aber auch supraspinal vermittelt wird. Bemerkenswert bei diesen Ergebnissen ist, dass in allen Altersgruppen, selbst bei Frühgeborenen der 28. SSW, eine Abnahme der Reizantworten zu verzeichnen war.

1.3.2 Schwellenwerte von Reflexen als Marker für Nozizeption?

Die Reizschwelle des NFR beim Erwachsenen wird als sensitives Maß für die Erregbarkeit des Hinterhorns herangeführt. Eine Hyperalgesie als Zeichen peripherer oder zentraler Sensibilisierung - z.B. postoperativ oder unter einer Intensivtherapie - kann über niedrige Reizschwellen des NFR nachgewiesen werden [141, 143, 144]. Trotz der Tatsache, dass der Wegziehreflex des Neugeborenen eine von Grund auf niedrige Schwelle besitzt und über mechanische Reize ausgelöst wird, erscheint er manchen Autoren analog zum NFR als eine praktikable Messgröße der spinalen Erregbarkeit. So konnte in mehreren Untersuchungen infolge von Gewebeverletzungen, wie beispielsweise nach Fersenstichen im Rahmen des Neugeborenenscreenings, ein Absinken der Reizschwelle für den WR nachgewiesen werden [1, 15, 51]. Weiterhin konnte anhand des Bauchhautreflexes, der ebenfalls zu den Schutzreflexen gezählt wird, eine viszerale Hypersensibilität bei Neugeborenen mit Hydronephrose belegt werden [16].
Bereits mehrfach wurde die Wirkung von Lokalanästhetika anhand des WR Reflexes überprüft [20, 77, 78]. So zeigten beispielsweise Neugeborene bei regelmäßiger Applikation einer EMLA-Creme (mit den Wirkstoffen Lignocain und Prilocain) im Rahmen eines Intensivaufenthalts mit mehrfachen Stichen in die Fersen, signifikant höhere Reizschwellen zur Auslösung des WR als Patienten, die lediglich ein Placebo erhielten [51].
Werden höhere mechanische Stärken zur Auslösung des WR der unteren Extremität eingesetzt, können weitere körperliche Reaktionen beobachtet werden. Vertiefte Atmung, Augenöffnen, Hand-, Mund-, Kopf-, Kinn- und allgemeine „grobmotorische" Körperbewegungen werden bei Stimulationen mit Stärken von 2-5 g bei Reifgeborenen beschrieben, ab 25 g kommt es zu Grimassieren und ab 30 g zum Weinen [1].

Die Autoren sehen in diesen zusätzlichen Reizantworten den Hinweis auf eine Beteiligung höherer Zentren des ZNS bis hin zu einer klaren kortikalen Beteiligung beim Grimassieren und Weinen. Auch in dieser Studie konnten erniedrigte Reizschwellen für alle Merkmale bei Frühgeborenen belegt werden und darüberhinaus der sensibilisierende Effekt von Gewebeverletzungen, wie Fersenstichen, auf die Schwellenwerte.

Untersuchungen zur Reizschwelle des WR bei Neugeborenen können demnach erstens als ein Maß für die Entwicklung der somatosensorischen Funktionen und zweitens als ein Maß für Veränderungen der spinalen Erregbarkeit, wie sie bei intensivmedizinischer Therapie auftreten, dienen. Darüberhinaus erscheint die Untersuchung des WR im Hinblick auf die Überprüfung von Wirksamkeiten pharmakologischer Analgetika geeignet zu sein.

Schon 1992 betonten Andrews und Fitzgerald die Notwendigkeit von sorgfältigen Unterschungen des Wegziehreflexes, wobei vor allem die Erarbeitung von „Normwerten“ zu verschiedenen postnatalen Zeitpunkten wichtig sei, um diese Untersuchungsmethode als Test für die sensorische Funktion von Neugeborenen zu realisieren [12]. Die primäre Fragestellung unserer Untersuchungen war daher:

- Verändern sich die Schwellenwerte zur Auslösung des WR der unteren Extremität im ersten Lebensjahr?

Eine weitere Fragestellung war:

- Welchen Einfluss hat der Bewusstseinszustand der Probanden auf die Schwellenwerte des WR?

Auf Grundlage der in dieser Studie gewonnen Erfahrungswerte lassen sich zukünftige Anwendungen der VFF bei Säuglingen besser interpretieren. In Folgestudien sollen auf Basis der in dieser Studie gewonnen Daten die VFF zur Beurteilung der Effektivität von Schmerztherapien und zur Diagnostik von Hyperalgesien verwendet werden.

2 Publikation

Eine Genehmigung des Thieme-Verlags für eine elektronische Veröffentlichung der Originalarbeit

„Kühne B, Stützer H, Roth B, Welzing L: The Flexion Withdrawal Reflex Reveals an Increasing Threshold during the First Year of Life and is Influenced by the Infant's State of Consciousness. *Klin Padiatr 2012*;224:291-295“

liegt nicht vor.

Die folgende Version wurde vom Autor an den Verlag eingesandt und unverändert angenommen. Diese trägt kein Layout des Verlages, ist aber inhaltsgleich.

Der Artikel wurde am 17. April 2012 in der Zeitschrift Klinische Pädiatrie - DOI http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1301328 bei www.thieme-connect.de vorabveröffentlicht.

In der Publikation werden die Methoden und Ergebnisse meiner Arbeit beschrieben und dargelegt.

Die Publikation ist beim Thieme-Verlag erhältlich:
https://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0031-1301328

The Flexion Withdrawal Reflex Reveals an Increasing Threshold during the First Year of Life and is Influenced by the Infant's State of Consciousness

Der Wegziehreflex zeigt einen Anstieg der Reizschwelle innerhalb des ersten Lebensjahres und wird vom Bewusstseinszustand des Kindes beeinflusst

***B. Kühne*[1], *H. Stützer*[2], *B. Roth*[1], *L. Welzing*[1]**

[1]Childrens' Hospital, Department of Neonatology and Paediatric Intensive Care, University of Cologne, Germany

[2]Institute for Medical Statistics, Informatics and Epidemiology, University of Cologne, Germany

Abstract

Background: The idea that preterm and term infants are capable of experiencing pain is now widely accepted. However, there is still insufficient knowledge how pain perception develops throughout infancy. A promising approach to quantify the level of spinal excitability in infants is to measure cutaneous sensitivity by the flexion withdrawal reflex (WR). In our study we wanted to test how the threshold of the WR develops in healthy infants during the first year of life. Furthermore, we aimed to analyse the impact of the state of consciousness on the reflex threshold.
Patients and Method: In 44 healthy infants we tested the threshold of the WR with calibrated von-Frey-Filaments at the age of 3 days as well as with 4, 12, 26 and 52 weeks. To analyse the influence of the state of consciousness on the reflex threshold, we documented at 12, 26 and 52 weeks whether the infants were quietly awake or lightly asleep during testing.
Results: The median threshold of the WR increased during the first year of life from 1.2 g up to 4.6 g at the age of 1 year. At 12, 26 and 52 weeks we found significantly lower thresholds in sleeping infants compared to infants being awake ($p=0.004$, $p<0.001$ and $p=0.086$, respectively).
Conclusion: The threshold of the flexion withdrawal reflex increases during infancy, probably reflecting neuronal maturation processes in the first year of life. Besides postnatal age, the threshold of the WR also depends on the state of consciousness. Therefore, future studies about the WR should consider postnatal age as well as the state of consciousness.

Zusammenfassung

Hintergrund: Es ist mittlerweile unbestritten, dass sowohl reife Neugeborene als auch Frühgeborene Schmerzen empfinden können. Insgesamt ist die Entwicklung der Nozizeption im Verlauf des Säuglingsalters jedoch noch unzureichend geklärt. Ein vielversprechender Ansatz zur Quantifizierung der spinalen Erregbarkeit von Säuglingen ist dabei die Messung des kutanen Wegziehreflexes (WR). In der vorliegenden Studie wollten wir longitudinal untersuchen, wie sich der Schwellenwert zur Auslösung des WR bei gesunden Säuglingen im Verlauf des ersten Lebensjahres verändert. Weiterhin war es unser Ziel den Einfluß vom Bewusstseinszustand auf die Reizschwelle des WR zu analysieren.
Patienten und Methodik: Wir untersuchten an 44 gesunden Säuglingen mittels kalibrierter von Frey-Filmente die Reizschwelle zur Auslösung des WR im Alter von 3 Tagen, 4, 12, 26 und 52 Wochen. Um den Einfluss des Bewusstseinszustandes auf die Reizschwelle zu analysieren, dokumentierten wir im Alter von 12, 26 und 52 Wochen, ob die Kinder während der Untersuchung schliefen oder im ruhigen Wachzustand waren.
Ergebnisse: Die mediane Reizschwelle des WR stieg im Verlauf des ersten Lebensjahres von 1.2 g bis auf 4.6 g im Alter von 12 Monaten. Im Alter von 12, 26 und 52 Wochen fanden sich signifikant niedrigere Reizschwellen bei schlafenden Kindern im Vergleich zu wachen Kindern ($p=0.004$, $p<0.001$ bzw. $p=0.086$)
Schlussfolgerung: Die Reizschwelle des WR nimmt im Säuglingsalter zu, was ein Hinweis für neuronale Reifungsprozesse der Schmerzwahrnehmung im Verlauf des ersten Lebensjahr darstellt. Neben dem postnatalen Alter wird die Reizschwelle des WR auch vom Bewusstseinszustand beeinflusst. Zusammenfassend müssen zukünftige Studien bei der Verwendung des WR daher sowohl das postnatale Alter als auch den Bewusstseinszustand der Kinder berücksichtigen.

Bibliography: DOI http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1301328. Published online: April 17, 2012. Klin Padiatr 2012; 224:291-295

Introduction

▼

The idea that preterm and term infants are capable of experiencing pain is now widely accepted [13]. Effective analgesia for painful procedures in neonates and infants is not only essential for ethical reasons, but also as there is an increasing knowledge about the negative impact of neonatal pain experiences [24]. It has become evident for example that abnormal or excessive nociceptive perception in the perinatal period may alter normal development of the central nervous system and influence future responses to somatosensory input [3, 21, 25]. However, altogether there is still insufficient knowledge how pain perception develops throughout infancy.

In this regard a promising approach to quantify the level of spinal excitability is to measure cutaneous sensitivity by using withdrawal reflex thresholds. The flexion withdrawal reflex (WR) in infants is evoked by low-intensive mechanical stimuli (von-Frey-Filaments), and has been used to study sensory processing in the neonate [6]. Furthermore, it has been described to study the effects of noxious tissue damage and the efficiency of topical anaesthesia [9, 11]. Overall, the WR seems to be a very interesting tool for investigating normal and abnormal sensory processing throughout infancy. In this context we need a detailed understanding about physiological levels of spinal excitability in infants. However, until now there has been just one cross-sectional study how the threshold of the WR develops during infancy, but no longitudinal study [2]. Furthermore, the WR is usually tested with the infant being quietly awake or in a light sleep state, although it is not known whether the threshold of the reflex is influenced by these two different states of consciousness or not [1, 4, 10, 11].

The aims of our study were therefore twofold. First, we wanted to evaluate longitudinally the development of the flexion withdrawal reflex in healthy infants during the first year of life. Furthermore, we wanted to test our hypothesis that the threshold of the WR depends on the infant being quietly awake or in a light sleep.

Material and Methods

▼

The study was approved by the Ethical Review Board of our Medical Faculty. Written informed consent was given by the infants' parents or legal guardian. All healthy infants born between September 2008 and November 2008 at our University Hospital with a gestational age of 37 to 41 weeks were eligible. Subjects with any kind of neonatal disease, congenital abnormality or painful condition were excluded from this study. Furthermore, infants had to be excluded if they had received any analgesic drug 48 hours prior testing.

Investigation time points

Our study protocol included five investigations of the withdrawal reflex during the first year of life. The first testing was performed at the postnatal age of 72 ± 12 hours (group T1) with further investigations at 4 weeks ± 3 days (group T2), 12 weeks ± 7 days (group T3), 26 weeks ± 7 days (group T4) and 52 weeks ± 7 days (group T5). The first testing was carried out in the hospital, while additional investigations were performed at the infants' home.

Experimental method

One investigator (B.K.) carried out all investigations. The flexion withdrawal reflex was tested by using calibrated von-Frey-Filaments (vFF), which are made of nylon monofilaments (MARSTOCKnervtest, Marburg, Germany). The vFF are arranged logarithmically and were applied in a range of 0.1 to 18.5 g.

Testing was performed within 20 min after feeding with the infant being quietly awake or just asleep as described by Andrews and Fitzgerald [4, 10]. Infants were lying supine in bed or on a baby changing table. At all investigation time points we investigated only one limb at random. The threshold of the WR was determined by applying a vFF perpendicular on the plantar surface of the foot near the first metatarsophalangeal joint (► **Fig. 1a**). We always started with the same

low force (0.1 g) to make sure that the threshold wasn't already reached at the first stimulation [10]. The reflex threshold was considered to have been reached when a clear, brisk, withdrawal of the leg away from the stimulus was obtained, not simply a twitch of the toes or flexion of the foot (► **Fig. 1b**). The lowest vFF at which this was achieved was defined as the threshold of the reflex [10, 11].



Fig. 1a Stimulation area (grey marked) on the plantar surface of the foot, near the first metatarsophalangeal joint. Stimulations were performed with von-Frey-Filaments, which are made of elastic nylon monofilaments

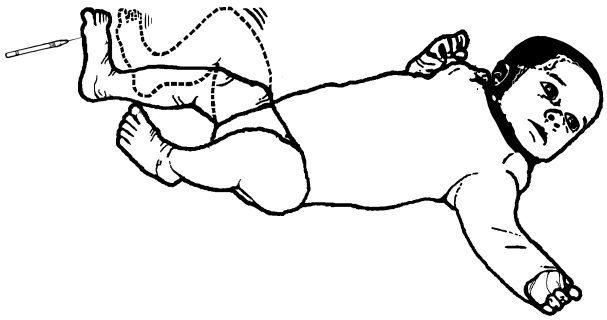


Fig. 1b Examination with the infant lying supine. The reflex threshold was considered to have been reached, when a clear, brisk withdrawal of the leg away from the stimulus was obtained (dotted illustration of the leg).

All infants participating in this study received standard vaccinations according to the guidelines of the German Standing Vaccination Committee (STIKO) at the age of 2, 3, 4 and 12 month. We always performed our examinations at least 7 days after a vaccination.

Due to the fact that neonates sleep most of the time, we focused on older infants to investigate whether the threshold of the WR is influenced by the infant being awake or asleep. According to the classification of Lenard and Prechtl, we documented at T3, T4 and T5 the infant's state of consciousness during testing [20]. Those infants that were classified as "quietly awake" revealed open eyes, just sporadic small movements and regular respiration. Infants classified as "asleep" had just been feeding and revealed closed eyes, no body movements except startles and regular respiration.

Statistical analysis

Data analysis was performed using SPSS-Software, Version 19. Changes in thresholds over the first year of life to vFF stimulation were compared using a non-parametric Wilcoxon paired test. Comparisons in thresholds between awake and asleep infants were performed with a Mann-Whitney-U non-paired test. Due to the experimental design of this trial, all statistical tests reflect explorative effects. The values of thresholds in ► **Fig. 3-5** are plotted on a log scale as the vFF are arranged logarithmically.

Results

▼

Our study included a total of 44 healthy infants, 17 boys and 27 girls. The mean gestational age was 39 2/7 weeks ± 8 days (range 37 0/7 to 41 6/7 weeks) with a mean birth weight of 3396 ± 526 g (range 2380 to 4840g). Except for the first investigation on the third day of life (group T1), it was not possible to investigate all 44 infants at every time point according to our study protocol. The most common reasons for missing an investigation were family relocation or minor infections at the time of planned investigation (► **Fig. 2**).

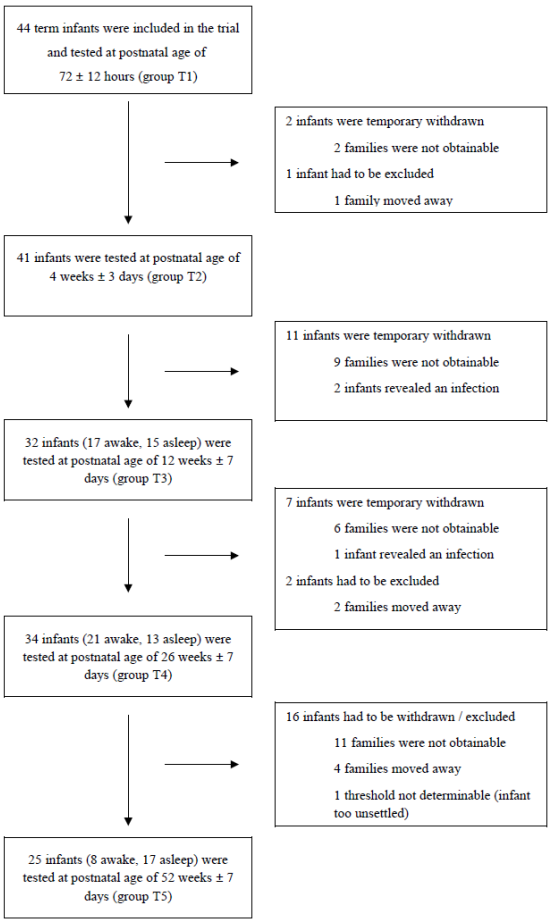


Fig. 2 Trial Profile.

Threshold over the first year of life

These ► Fig. 3 displays the threshold of the flexor withdrawal reflex during the first year of life, irrespective whether the infants were awake or asleep during testing. The median threshold was 1.2 g (IQR 0.8–2) in group T1, 0.8 g (IQR 0.6–1.2) in group T2, 1.2 g (IQR 0.6–2.3) in group T3, 2.3 g (IQR 0.4–3.3) in group T4 and 4.6 g (IQR 0.8–6.5) in group T5 (► Table 1). results demonstrate that the threshold decreases from the third day of life until the age of 4 weeks, while it subsequently reveals a continuous increase during infancy. Furthermore, ► **Fig. 3** illustrates that the variability of the threshold increasing with age.

Threshold over the first year of life according to the state of consciousness

In sleeping infants the median threshold was 0.6 g (IQR 0.4–1.2) in group T3, 0.3 g (IQR 0.3–1.2) in group T4 and 2.3 g (IQR 0.8–6.5) in group T5, while infants being awake revealed a median threshold of 2.3 g (IQR 1.2–3.3) in group T3, 3.3 g (IQR 2.3–3.3) in group T4 and 4.6 g (IQR 3.9–6.9) in group T5 (► **Table 1**). At the age of 12 weeks (T3) as well as at the age of 26 weeks (T4) the threshold of the withdrawal reflex was significantly lower in sleeping infants compared to infants that were awake ($p=0.004$ and $p<0.001$, respectively). At the age of 52 weeks (T5) there was still a tendency for a lower threshold in sleeping infants compared to infants who were awake, although this difference no longer revealed any statistical significance ($p=0.086$).

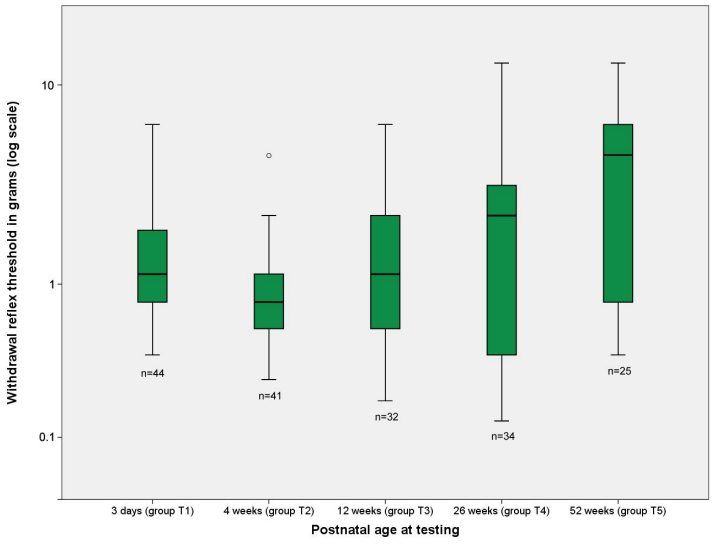


Fig. 3 Threshold of the flexion withdrawal reflex during infancy, irrespective whether the infants were awake or asleep during testing. The threshold of the withdrawal reflex decreased in the first 4 weeks of life ($p=0.006$), but subsequently it revealed a continuous increase during infancy (group T2 vs group T3 $p=0.016$; group T3 vs group T4 $p=0.336$; group T4 vs group T5 $p=0.004$). Box plots represent median, Inter Quartil Range (IQR), maximum and minimum. The value more than 1.5 IQR's but less than 3 IQR's from the end of the box is labelled as an outlier (o).

The results according to the state of consciousness are displayed in ► **Fig. 4**. Analysis of those infants (n=20) that were investigated at all five scheduled testing time points are displayed in ► **Fig. 5**. Also in this subgroup sleeping infants yielded a significantly lower threshold at 12 weeks (T3) and 26 weeks (T4) compared to infants being awake (p=0.05 and p=0.01, respectively). At 52 weeks (T5) there was again at least a tendency for a lower threshold in sleeping infants (p=0.18).

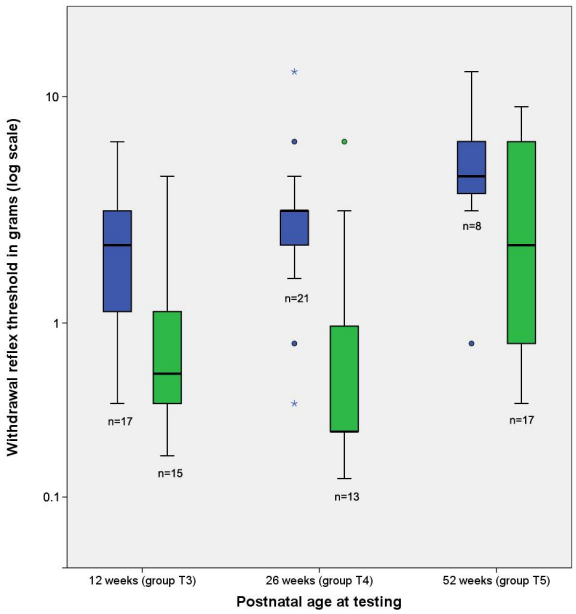


Fig. 4 Threshold of the flexion withdrawal reflex during infancy, differentiated for infants being quietly awake and in a light sleep. Box plots represent median, IQR, maximum and minimum. Values more than 1.5 IQR's but less than 3 IQR's from the end of the box are labelled as outliers (●). Values more than 3 IQR's from the box are labelled as extremes, denoted by an asterisk (*).

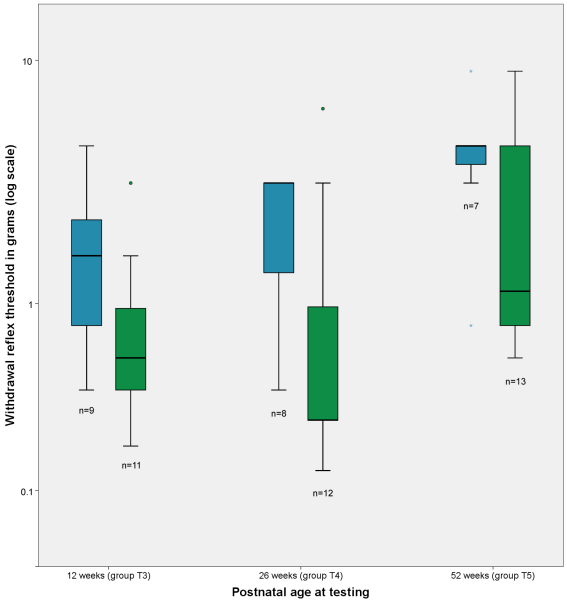


Fig. 5 Infants that were investigated at all five scheduled testing time points (n=20): Threshold of the flexion withdrawal during infancy differentiated for infants being quietly awake or in a light sleep. Box plots represent median, IQR, maximum and minimum. Values more than 1.5 IQR's but less than 3 IQR's from the end of the box are labelled as outliers (o). Values more than 3 IQR's from the box are labelled as extremes, denoted by an asterisk (*)

Discussion

▼

The flexion withdrawal reflex is gaining an increasing popularity as a non-invasive and non-painful tool for testing spinal excitability in neonates and infants [1, 2, 4, 6, 11]. Measurement of spinal excitability or pain sensitivity is of interest for all paediatric fields dealing with pain and neurological development [18, 19, 23]. However, correct interpretation of the reflex requires detailed knowledge about physiological changes of the reflex threshold during infancy. Furthermore, we have to identify all other factors that might influence the reflex answer.

The results of this first longitudinal study demonstrate a maturation process with an increasing threshold of the withdrawal reflex in healthy infants during the first year of life. The same phenomenon was already seen in animal studies and two cross-sectional human studies investigating the WR at the lower limb and the abdominal skin [2, 5, 10, 17].

However, our study population revealed a slightly higher reflex threshold at the age of 3 days compared to 4 weeks. We can only speculate about the reasons for this finding, but a potential explanation could be the influence of placental neurosuppressors. Mellor et al. demonstrated that neonates postnatally reveal high concentrations of placental neuroinhibitors such as allopregnanolone and pregnanolone in their umbilical cord blood [22]. They assumed that these steroids may have potent anaesthetic effects, and therefore they could also have influenced the withdrawal reflex threshold on the third day of life.

Time point (age of life)	Threshold irrespective of the state of consciousness (g)	Threshold in infants being asleep (g)	Threshold in infants being awake (g)	p-value
T1 (3 days)	1.2 (0.8-2.0) [n=44]	/	/	/
T2 (4 weeks)	0.8 (0.6-1.2) [n=41]	/	/	/
T3 (12 weeks)	1.2 (0.6-2.3) [n=32]	0.6 (0.4-1.2) [n=15]	2.3 (1.2 - 3.3) [n=17]	0.004
T4 (26 weeks)	2.3 (0.4-3.3) [n=34]	0.3 (0.3-1.2) [n=13]	3.3 (2.3-3.3) [n=21]	<0.001
T5 (52 weeks)	4.6 (0.8-6.5) [n=25]	2.3 (0.8-6.5) [n=17]	4.6 (3.9-6.9) [n=8]	0.086

Table 1 Threshold of the flexion withdrawal reflex.
Results are presented as median, IQR in parantheses and number of test subjects in square brackets. P-values respresent comparisons between infants being awake and infants being asleep. At the age of 3 days and 4 weeks we did not differentiate sleeping infants from infants being awake.

Unfortunately we did not perform further investigations during different time points within the first four weeks of life, which might have provided a better understanding of this phenomenon. Potential explanations for the rising threshold of the WR during the early stages of life include postnatal skin maturation processes and an increase in the thickness of skin [8].

However, a probably more critical factor has been described by Fitzgerald et al., who found connections of low-threshold mechanical fibres to superficial nociceptive spinal layers in the dorsal horn of the newborn rat [12]. Postnatal changes in dorsal horn architecture could be an explanation for increasing reflex thresholds during infancy. It was assumed that the unique connections of low-threshold mechanical fibres during early life might explain the low reflex threshold in neonates compared to the high reflex thresholds in adults, which are probably mediated by high-threshold nociceptive fibres [10].

Another important aspect concerning the rising reflex threshold in early life is the growing influence of descending inhibitory pathways. Recently Hathway et al. [16] observed in rats a switch from excitatory to inhibitory descending signals to spinal cord nociceptive layers after 3 weeks of postnatal life, which could explain the increasing reflex threshold of rats after this time [10, 17]. An increasing influence of descending pathways in the first period of life is also reflected by other phenomena like the Babinski reflex, which physiologically vanishes in healthy infants after 12 months and solely returns in patients with cortico-spinal lesions [7, 26].

Concerning testing of the withdrawal reflex, it is well known that the threshold is influenced by various factors like repeated stimulation, anatomical side of stimulation or stimulus to the contralateral limb [4, 6]. However, former studies were usually performed with the infant being quietly awake or in a light sleep without distinguishing their exact state of activity [1, 2, 6, 10]. In our study we found a significantly lower threshold of the WR in sleeping infants compared to infants being awake.

A lower threshold for the WR during sleep corresponds to general clinical experiences with sleeping infants reacting more pronounced on tactile stimulation than infants being awake. This phenomenon seems reasonable, as the WR of the lower limb has a protective character and defence reactions should be especially active during sleep [20]. Our results are also supported by studies concerning the Babinski reflex, a protective reflex like the WR, which is normally absent after infancy. However, during sleep or narcosis healthy adults might also reveal a positive Babinski reflex, which is probably based on an abolition of inhibitory influences on spinal motoneurons during sleep/narcosis [14, 15]. Overall, the results of our trial demonstrate that future studies concerning the WR need to differentiate whether the infants are awake or asleep during testing.

The results of our study are limited by the small sample size of 44 infants with only 20 infants being investigated at all scheduled testing time points. However, analysis of the whole study population revealed the same results as analysis of the 20 infants missing no single testing time point. A further limitation might be that all infants were solely tested by a single investigator, which could have caused some bias concerning the reflex threshold. On the other hand a single investigator might also be an advantage compared to numerous investigators as it excludes an interrater variability of the reflex threshold.

In conclusion we could demonstrate for the first time in a longitudinal study that the threshold of the WR increases

during the first year of life, which probably reflects spinal maturation processes. Another important finding is that the threshold of the WR is significantly lower in sleeping infants compared to infants being awake, indicating an altered spinal excitability during sleep. These two aspects are important confounders in the interpretation of the withdrawal reflex threshold in infants. Therefore, future studies on the WR need to consider the influence of age and state of consciousness on the reflex threshold.

Acknowledgements

This work was supported by the Maria-Pesch-Foundation of the Medical Faculty of the University of Cologne, Germany.

Conflict of Interest

The authors have no conflict of interest to disclose.

Key words: infants; pain measurement; flexion withdrawal reflex; von-Frey-Filaments; state of consciousness

Schlüsselwörter: Säuglinge; Schmerzmessung; Wegziehreflex; von-Frey-Filamente; Bewusstseinszustand

References

1. Abdulkader HM, Freer Y, Fleetwood-Walker SM, McIntosh N. Bodily progression of motor responses to increasing mechanical force stimulation in the newborn infant and the effect of heel prick. Neonatology 2008; 94:38-44.
2. Abdulkader HM, Freer Y, Garry EM, Fleetwood-Walker SM, McIntosh N. Prematurity and neonatal noxious events exert lasting effects on infant pain behaviour. Early Hum.Dev. 2008; 84:351-355.
3. Anand KJ, Scalzo FM. Can adverse neonatal experiences alter brain development and subsequent behavior? Biol Neonate. 2000; 77:69-82.
4. Andrews K, Fitzgerald M. The Cutaneous Withdrawal Reflex in Human Neonates - Sensitization, Receptive-Fields, and the Effects of Contralateral Stimulation. Pain 1994; 56:95-101.
5. Andrews KA, Desai D, Dhillon HK, Wilcox DT, Fitzgerald M. Abdominal sensitivity in the first year of life: comparison of infants with and without prenatally diagnosed unilateral hydronephrosis. Pain 2002; 100:35-46.
6. Andrews K, Fitzgerald M. Cutaneous flexion reflex in human neonates: a quantitative study of threshold and stimulus-response characteristics after single and repeated stimuli. Dev.Med.Child Neurol. 1999; 41:696-703.
7. Babinski J. Sur le réflexe cutané plantaire dans certaines affections organiques du système nerveux central. C R Soc Biol 1896; 48:207-208.
8. Chiou YB, Blume-Peytavi U. Stratum corneum maturation. A review of neonatal skin function. Skin Pharmacol.Physiol 2004; 17:57-66.
9. Fitzgerald M, Millard C, MacIntosh N. Hyperalgesia in premature infants. Lancet 1988; 1:292.
10. Fitzgerald M, Shaw A, MacIntosh N. Postnatal development of the cutaneous flexor reflex: comparative study of preterm infants and newborn rat pups. Dev.Med.Child Neurol. 1988; 30:520-526.
11. Fitzgerald M, Millard C, McIntosh N. Cutaneous hypersensitivity following peripheral tissue damage in newborn infants and its reversal with topical anaesthesia. Pain 1989; 39:31-36.
12. Fitzgerald M, Butcher T, Shortland P. Developmental changes in the laminar termination of A fibre cutaneous sensory afferents in the rat spinal cord dorsal horn. J.Comp Neurol. 1994; 348:225-233.
13. Fitzgerald M. The development of nociceptive circuits. Nat.Rev.Neurosci. 2005; 6:507-520.
14. Fujiki A, Shimizu A, Yamada Y, Yamamoto J, Kaneko Z. The Babinski reflex during sleep and wakefulness. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1971; 31:610-613

15. Grimby L, Kugelberg E, Lofstrom B. The plantar response in narcosis. Neurology 1966; 16:139-144

16. Hathway GJ, Koch S, Low L, Fitzgerald M. The changing balance of brainstem-spinal cord modulation of pain processing over the first weeks of rat postnatal life. J.Physiol 2009; 587:2927-2935

17. Holmberg H, Schouenborg J. Postnatal development of the nociceptive withdrawal reflexes in the rat: a behavioural and electromyographic study. J.Physiol 1996; 493:239-252

18. Huppertz-Kessler CJ, Verveur D, Pöschl J. To what Degree Does the NICU Environment Influence Neurodevelopment of Preterm Infants? Klin Padiatr 2010; 222:236-242

19. Hünseler C, Roth B. Pharmacologic and Non-Pharmacologic Pain-Therapy in Neonatology: Synopsis of the Current Data. Klin Padiatr 2008; 220:224-237

20. Lenard HG, von Bernuth H, Prechtl HF. Reflexes and their relationship to behavioural state in the newborn. Acta Paediatr.Scand. 1968; 57:177-185

21. Lidow MS. Long-term effects of neonatal pain on nociceptive systems. Pain 2002; 99:377-383

22. Mellor DJ, Diesch TJ, Gunn AJ, Bennet L. The importance of 'awareness' for understanding fetal pain. Brain Res Brain Res Rev 2005; 49:455-71

23. Pöschl J, Kölker S, Bast T, Brüssau J, Ruef P, Linderkamp O, Bettendorf M. Gamma-Hydroxybutyric Acid Sedation in Neonates and Children Undergoing MR Imaging. Klin Padiatr 2007; 219: 217-219

24. Schmidt B, Adelmann C, Stützer H, Welzing L, Hünseler C, Kribs A, Roth B. Comparison of sufentanil versus fentanyl in ventilated term neonates. Klin Padiatr. 2010; 222:62-6.

25. Stevens B, McGrath P, Gibbins S et al. Procedural pain in newborns at risk for neurologic impairment. Pain 2003; 105:27-35

26. Vlach V. Evolution of skin reflexes in the first years of life. Dev.Med.Child Neurol. 1989; 31:196-205

3 Diskussion

Die Verwendung der VFF zur Auslöung des WR bei Neugeborenen und Säuglingen wird zunehmend als nicht invasives Verfahren zur Beurteilung der spinalen Nozizeption eingesetzt. VFF sind dabei besonders gut für den klinischen Alltag geeignet, da sie sich direkt am Krankenbett ohne zusätzliche Hilfsmittel anwenden lassen und für die Kinder eine nicht schmerzhafte diagnostische Maßnahme darstellen.
Die zu diesem Verfahren veröffentlichten Daten sind dabei an Kindern unterschiedlichen Alters und meist an schlafenden oder zufriedenen, wachen Kindern durchgeführt worden.
Mit unseren Untersuchungen wurde zum ersten Mal eine Longitudinalstudie zum WR durchgeführt. Die darin gewonnenen Ergebnisse zeigen, dass die durchschnittlichen Reizschwellen zur Auslösung des WR im Verlauf des ersten Lebensjahres bei gesunden, reifen Neugeborenen signifikant ansteigen. Diese Ergebnisse stimmen mit tierexperimentellen Beobachtungen überein, bei denen sich bei Ratten mit zunehmenden Alter ein Anstieg der Reizschwellen zeigte [53, 74]. Dieser Anstieg wurde in einer Querschnittsstudie von Abdulkader et al. auch bei menschlichen Neugeborenen nachgewiesen [2].
Bemerkenswert ist jedoch, dass die Reizschwelle in den ersten Tagen nach der Geburt höher ist, als im Alter von 4 Wochen. Möglicherweise ist dies auf den Einfluss von mütterlichen Steroidhormonen zurückzuführen, die sich zu diesem frühen postnatalen Zeitpunkt noch im Blutkreislauf des Neugeborenen befinden. Besonders in den letzten Schwangerschaftswochen produziert die Plazenta große Mengen an Progesteron die in den fetalen Kreislauf übergehen [99]. Im fetalen ZNS kann Progesteron durch enzymatische Aktivität zu den neuroaktiven Metaboliten Pregnanolon und Allopregnanolon umgewandelt werden [96]. Diese Abbauprodukte sind in hohen Konzentrationen im Nabelschnurblut von Neugeborenen nachweisbar. Es wurde gezeigt, dass diese Metabolite potenziell stark anästhesierende Eigenschaften haben [103]. Diese Wirkung wird vermutlich über GABA-Rezeptoren vermittelt. Es ist bislang nicht genau bekannt wie lange dieser mögliche Effekt der Neurosteroide auf das nozizeptive Verhalten des Neugeborenen nachgeburtlich anhält. Unsere Kinder zeigten jedoch bereits im Alter von 4 Wochen eine signifikant erniedrigte Reizschwelle für den

WR, was möglicherweise für einen raschen Abfall der Progesteron-Abbauprodukte spricht.
Nach Ablauf der ersten Lebenswochen kommt es bei unseren Probanden jedoch zu einem kontinuierlichen Anstieg der Reizschwelle. In Untersuchungen zu anderen kutanen Reflexen, wie dem Bauchhautreflex oder dem Wegziehreflex der oberen Extremität, konnte ebenfalls ein Anstieg der Reizschwellen mit zunehmendem Lebensalter beobachtet werden [16, 75]. Für diesen Anstieg der Reizschwellen gibt es verschiedene potentielle Erklärungsansätze.
Beispielsweise könnten Unterschiede in der Hautdicke einen Einfluss auf die Erregungsschwelle von Hautrezeptoren haben. Untersuchungen zur Haut bei Probanden unterschiedlichen Alters, wiesen bei älteren Kinder und Erwachsenen eine Zunahme der Hautdicke im Vergleich zu Neugeborenen nach [33]. Einen weiteren Effekt könnte die Verhornung der Haut in besonders beanspruchten Regionen des Körpers haben. Das Erlernen des Laufens im Alter von etwa einem Jahr führt zu einer verstärkten Beanspruchung der Haut im Bereich der Fußsohle, also genau jener Region in der in unseren Untersuchungen die Hautrezeptoren zur Auslöung des WR stimuliert wurden.
Unterschiede in den Eigenschaften der Hautrezeptoren bei Neugeborenen und Kleinkindern sind aufgrund der Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen eine unwahrscheinliche Erklärung für den Anstieg der Reizschwelle mit zunehmenden Alter [53].
Besonders wichtig hingegen scheinen die Einflüsse auf spinaler Ebene des ZNS zu sein. Im Rückenmark der neugeborenen Ratte wurden Verbindungen von mechanosensitiven Aβ-Fasern in oberflächliches Schichten des Hinterhorns nachgewiesen, welche dort zu einer Aktivierung nozizeptiver Zellen führen können. Diese Zellen stehen bei erwachsenen Ratten streng unter dem Einfluss nozizeptiver Fasern, weshalb Wegziehreflexe im entwickelten Nervensystem nur durch schmerzhafte Reize ausgelöst werden können [48, 49]. Die Projektionen von nicht-nozizeptiven Aβ-Fasern in die nozizeptive Lamina II wurden bis zur dritten postnatalen Woche bei der Ratte beobachtet, was ungefähr dem Entwicklungsstand des menschlichen ZNS zum Zeitpunkt der Geburt entspricht [36, 49]. Nach diesem Zeitraum gelangen nur noch nozizeptive Fasern in die oberflächlichen Schichten des Dorsalhorns, während Aβ-Fasern schließlich nur noch in nicht-nozizeptive Schichten des Rückenmarks einwachsen [48]. Dieses Phänomen könnte die im Verlauf des ersten Lebensjahres ansteigenden Schwellenwerte des WR bei unseren Kindern erklären. Gleichzeitig wäre es auch ein Erklärungsansatz für die sehr viel höhere Reizschwelle des WR der unteren Extremität beim Erwachsenen von etwa 300 - 700 mN [53], im Vergleich zu

einem mittlerern Schwellenwert von 11,8 mN bei unseren Neugeborenen.
Im Gegensatz zu den Reizschwellen des WR, sind die Schwellenwerte für nozizeptive Reize bei Neugeborenen möglicherweise nur unwesentlich niedriger als beim Erwachsenen. Darauf deutet eine Untersuchung hin, in der bei Neugeborenen VFF auch in Stärken oberhalb der Schwelle des WR angewendet wurden. Hier begannen die Früh- und Neugeborenen bei der Anwendung von Stärken um 300 mN zu Weinen, was auch auf die Reizung nozizeptiver Fasern, einschließlich einer funktionierenden Verschaltung nozizeptiver Informationen bis zum sensorischen Kortex hindeutet, da das Weinen in supraspinalen Zentren generiert wird [1]. Allerdings wiesen die Kinder andere, mit Schmerzen und Distress verbundene Reaktionen wie Grimassieren, grobe Körperbewegungen oder vertiefte Atmung bereits bei wesentlich niedrigeren Reizen von 20 - 200 mN auf.
Der Anstieg der Schwellenwerte des WR ist möglicherweise auch ein Zeichen für den zunehmenden Einfluss von absteigenden, inhibierenden Bahnen aus dem Hirnstamm und Kortex auf die Verarbeitung von sensorischen Informationen auf spinaler Ebene [75]. Tierexperimentelle Studien weisen darauf hin, dass diese inhibierenden Bahnen aus dem Hirnstamm zum Geburtszeitpunkt zwar morphologisch schon ausgereift, jedoch noch nicht zwangsläufig funktionsfähig sind [50]. In neueren Untersuchungen von Hathway et al. zeigte sich, dass sich in der rostroventralen Medulla des Hirnstamms, bei Ratten ab P21 ein Wechsel von exzitatorischen zu inhibitorischen Einflüssen auf das Rückenmark vollzieht [73]. Dies könnte die plötzlich stark ansteigende Reizschwelle für WR bei Ratten nach P21 erklären und ist möglicherweise auch auf den Menschen übertragbar [53, 74].
Der zunehmende Einfluss dieser absteigenden Bahnen auf spinale Neurone im Laufe der Entwicklung eines Kindes spiegelt sich auch im Verschwinden der sogenannten Primitivreflexe im Verlauf des ersten Lebensjahres wider (Tabelle 3.1) [133]. Primitivreflexe sind - wie der WR - ebenfalls mechanosensitiv vermittelte polysynaptische Reflexe, haben aber nicht notwendigerweise protektiven Charakter. Der Greifreflex der Füße beispielsweise verliert sich in der Regel mit etwa 10-12 Monaten und ist von fundamentaler Bedeutung für das Erlernen des Laufens [59]. Die Einbeziehung supraspinaler Regionen des ZNS bewirkt hier tiefgreifende funktionelle Veränderungen in der Verarbeitung peripherer sensorischer Informationen.
Ein weiteres Beispiel ist der Babinski-Reflex, welcher beinhaltet, dass durch posteroanteriores Entlangstreichen an der palmo-lateralen Fußsohle, eine Dorsalflexion der Großzehe durch Kontraktion des M. extensor hallucis longus ausgelöst werden kann. Zusätzlich kann es auch zu einer Spreizung der restlichen Zehen kommen. Diese Reaktion beobachtete Babinski unter anderem bei Patienten mit strukturellen Lä-

sionen der motorischen kortiko-spinalen Bahnen, weshalb der nach ihm benannte Reflex heute auch als „Pyramidalzeichen“ bezeichnet wird [17, 133].
Der Babinski-Reflex kann als Teil einer nozizeptiven Schutzreaktion angesehen werden, deren Vollbild dem WR entspricht [91]. Bei gesunden Erwachsenen kommt es bei nozizeptiver Reizung des gleichen Areals zur plantaren Flexion der Großzehe und des Fußes. Bei Patienten mit einer Paraparese und einem positiven Babinski-Zeichen löst die gleiche Stimulation jedoch zusätzlich eine Kontraktion des M. tibialis anterior und des M. biceps femoris aus, was ein deutlicher Hinweis auf den Wegfall supraspinaler, inhibierender Einflüsse ist und den protektiven Charakter des Reflexes hervorhebt [42, 88]. Während der Babinski-Reflex beim Erwachsenen somit als pathologisch gilt, ist er beim Neugeborenen in den ersten Lebensmonaten physiologisch.
Es bleibt festzhalten, dass die Entwicklung in der Verschaltung sensibler Nervenbahnen auf spinaler und supraspinaler Ebene auch nach 12 Monaten noch nicht abgeschlossen zu sein scheint. Es kommt zwar generell zu einem Anstieg der Reizschwellen, jedoch lässt sich der WR auch nach einem Jahr noch durch die Anwendung niedriger mechanischer Reize auslösen und unterscheidet sich damit vom nozizeptiven Wegziehreflex des Erwachsenen. Dabei wissen wir nicht, ob der Anstieg zu den Schwellenwerten des Erwachsenen während der Kindheit linear erfolgt oder ob es zu einem bestimmten Zeitpunkt in der weiteren Entwicklung eine abrupte Zunahme der Reizschwelle gibt.

Reaktion	Auftreten
Babinski-Reflex	bis 12. Lebensmonat
Greifreflex palmar	bis 6. Lebensmonat
Greifreflex plantar	bis 13. Lebensmonat
Stehen ohne Gleichgewicht	ab 10. Lebensmonat
Stehen mit Gleichgewicht	ab 11. Lebensmonat
Gehen ohne Gleichgewicht	ab 11. Lebensmonat
Gehen mit Gleichgewicht	ab 12. Lebensmonat

Tabelle 3.1: Übersicht zu Reflexen und motorisches Verhalten im ersten Lebensjahr. Nach [117, 133].

Ein weiteres wichtiges Ergebnis unserer Studie ist die Abhängigkeit der Reizschwellen vom Bewußtseinszustand der Kinder, welcher in den meisten Arbeiten nicht näher differenziert wurde. In unseren Untersuchungen konnten wir nachweisen, dass

die benötigten Stärken zur Auslösung des WR bei schlafenden Kindern signifikant niedriger als die Stärken bei wachen Kindern waren.
Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen mit VFF ergaben elektromyographische Untersuchungen an Erwachsenen zum Einfluß des Aktivitätszustandes auf den NFR, dass in allen Schlafphasen erhöhte Reizschwellen vorlagen [112]. In einer ebenfalls mit elektrischen Reizen arbeitenden Querschnittsstudie an Neugeborenen und Kindern zeigte sich wie bei den Erwachsenen, dass im Schlaf höhere Reize zur Reflexauslösung nötig waren [132].
Beim NFR, der durch elektrische Stimulation ausgelöst wird, werden verschiedene Faserqualitäten gereizt. Die Beteiligung verschiedener Nervenfasern soll sich in der unterschiedlichen Latenzzeit der aufgezeichneten Antworten widerspiegeln. Demzufolge lässt sich die frühe Antwort (RII) den stärker myelinisierten Aβ-Fasern zuordnen und die späte Antwort (RIII), den weniger myelinisierten Aδ-Fasern. In welcher Form auch andere Faserqualitäten am Reflex beteiligt sind, ist jedoch unklar. In den Studien zum NFR wird dabei besonders der RIII Komponente Beachtung geschenkt, da diese mit dem subjektiven Schmerzempfinden der Probanden korreliert [137]. Auf die RII Antwort wird in den meisten Untersuchungen nur beiläufig eingegangen, weshalb ein Vergleich mit unseren Ergebnissen nicht ohne weiteres möglich ist.
Bemerkenswert ist bei diesen elektomyographischen Studien zur Reflexauslösung jedoch, dass vor allem die frühe RII-Antwort, also die Reaktion die für die Auslösung des WR verantwortlich gemacht wird, im Schlaf oftmals gar nicht nachweisbar war [12, 132]. Auch der zweite Reflexanteil - die sogenannte RIII-Antwort, war sowohl im NREM, als auch im REM Schlaf weniger stark ausgeprägt als im Wachzustand. Die Ergebnisse dieser elektromyographischen Studien zur Abhängigkeit der Reizschwelle vom Schlaf- und Wachzustand stehen somit vermeintlich im Widerspruch zu den Ergebnissen unserer Studie. Die unterschiedlichen Ergebnisse könnten aber auch ein Anzeichen für unterschiedliche Reflexwege des NFR und des WR sein, obwohl die elektromyographisch aufgezeichneten Antworten hinsichtlich Latenzzeit und Intensität von elektrischer und mechanischer Stimulation beim Wegziehreflex des Neugeborenen vergleichbar sind [14]. Insgesamt entsprechen mechanische Reize mehr einem natürlichen Reflexstimulus als elektrische Reize. Eine elektrische Stimulation, wie beim NFR, reizt direkt den Nerven und umgeht den Transduktionsprozess am Hautrezeptor. Die Einbeziehung der Hautrezeptoren in den Reflexweg ist jedoch zur Auslösung eines normalen Reflexes wichtig [67].
Neuere Untersuchungen kommen zu dem Schluß, dass schon kurze Zeit nach Geburt hochschwellige Aδ-Fasern in die oberflächlichen Laminae des Dorsalhorns einwach-

sen und beim WR des Neugeborenen vielleicht eine größere Rolle spielen als bisher angenommen wurde [140]. Obwohl diese Fasern grundsätzlich eine hohe Schwelle zur Aktivierung besitzen, gibt es auch eine niedrigeschwellige Subgruppe dieser Fasern. In Untersuchungen zur mechanischen Schwelle beim Erwachsenen konnte diese Subgruppe der Aδ-Fasern mit Reizschwellen von weniger als 9 mN und eine weitere - eher hochschwellige - Gruppe von Fasern mit Reizschwellen von mindestens 22.5 mN nachgewiesen werden [4]. In einer weiteren Studie zeigte sich, dass die mechanische Reizschwelle zur Aktivierung von polymodalen nozizeptiven C-Fasern mittels VFF beim Erwachsenen bei ungefähr 30 mN liegt [136]. Auch wenn die Schwelle zur Auslösung eines WR über diesen Werten liegt, muss davon ausgegangen werden, dass diese Nervenfasern bei der Aktivierung von Reflexkreisläufen eine Rolle spielen. Diese Erkenntnisse könnten ein Hinweis dafür sein, dass sich eventuell auch bei Kindern im ersten Lebensjahr durch niedrige mechanische Reize eine Vielzahl von unterschiedlichen Afferenzen aktivieren lassen. Es könnte also sein, dass der WR nicht nur über Aβ-Fasern vermittelt wird und daher auch nicht dem RII-Reflex gleichzusetzen ist.

Unsere Ergebnisse, dass die Reizschwelle für den WR im Schlaf niedriger ist als im Wachzustand entspricht auch der klinischen Beobachtung, dass Neugeborene im Schlaf besonders empfindlich auf mechanische Reize reagieren. Möglicherweise spiegeln diesen heftigen Reaktionen nur das noch nicht vollständig ausdifferenzierte Nervensystem beim Neugeborenen und Kleinkind wider. Denkbar wäre aber auch, dass diese im Schlaf besonders ausgeprägten Reaktionen bzw. die niedrigere Reizschwelle zur Auslösung des WR einen physiologischen Sinn haben. Grundsätzlich dienen Wegziehreflexe dem Schutz des Organismus vor schädlichen Reizen. Somit stellt die beim Neugeborenen und Säugling niedrige Reizschwelle für WR eventuell auch einen Schutz vor potenziell schädlichen Reizen dar, wie z.B. Insektenstichen, gegen die ältere Kinder oder Erwachsene im Gegensatz zu den NG und Säuglingen gezielte und bewußte Abwehrreaktionen auslösen können.

Dass Kinder mit zunehmenden Alter gezieltere Abwehrreaktionen aufweisen, zeigte sich auch in einer Untersuchung zum Bauchhautreflex bei Früh- und Reifgeborenen. Während Frühgeborene noch mit beidseitiger Hüftflexion auf eine einseitige mechanische Reizung der Bauchhaut reagieren, kam es mit zunehmenden postconceptionellen Alter der Kinder erst nur noch zu einer ipsilateralen Hüftflexion und schließlich bei reifgeborenen Kindern nur noch zur Kontraktion der Bauchmuskulatur ohne Hüftflexion [16]. Diese Beobachtung wurde auch in einer Untersuchung an Ratten zum WR der Hinterpfote gemacht. Die nach Geburt zunächst sehr unkontrollierten Abwehrbewegungen, gingen mit zunehmenden Lebensalter in ein kontrol-

liertes Wegziehen der Extremität vom Reiz über [74].
Auch wenn es mit zunehmenden Alter der Kinder vermehrt zu bewußten und gezielteren Abwehrreaktionen und einem Rückgang der unkontrollierten Abwehreaktionen kommt, könnte es von Vorteil sein, wenn diese ungezielten Schutzmechanismen im Schlaf erhalten bleiben und sogar noch verstärkt vorliegen [91]. Bei der Untersuchung des Babinski-Reflexes an gesunden Erwachsenen zeigte sich, dass die Hälfte der Probanden, bei denen im wachen Zustand kein Babinski-Zeichen nachweisbar war, im NREM Schlaf einen Reflex zeigten [58]. Diese plantare Reaktion wurde auch bei Patienten in tiefer Narkose nachgewiesen und kann als Hinweis für einen passageren Wegfall von unterdrückenden Einflüssen auf die spinale Erregbarkeit angesehen werden [61]. In der REM Phase hingegen zeigte sich, analog zu den Ergebnissen aus den Untersuchungen zum NFR, ein Wegfall des Babinski-Zeichens. Es wird vermutet das diese Unterdrückung von Zentren aus dem Hirnstamm generiert wird, die für eine Zunahme von präsynaptischen inhibierenden Einflüssen auf spinale Motorneuronen sorgen [112]. Diese Phänomene könnten sowohl die größere Varibilität der Reizschwellen, als auch die niedrigere Reizschwelle bei unseren schlafenden Kindern im Vergleich zu den wachen Kindern erklären.
Einschränkend muss bezüglich der Ergebnisse dieser Studie gesagt werden, dass die gewonnenen Erkenntnisse auf einem realtiv kleinen Studienkollektiv beruhen. Eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Probandenzahl kann daher nicht völlig ausgeschlossen werden. Ferner beruht die Festlegung der Reizschwelle des WR auf einer subjektiven Beobachtung, weshalb die Einschätzung einer positiven Reflexantwort von Untersucher zu Untersucher variieren kann. Da jedoch alle Reizschwelllen durch einen einzelnen Untersucher bestimmt wurden, wurde dieses Problem in der vorliegenden Studie minimiert.

Insgesamt scheinen VFF für den klinischen Alltag ein nützliches diagnostisches Instrument für den Nachweis peripherer und zentraler Sensibilisierungsmechanismen, sowie dem Nachweis der Entwicklung von spinalen und supraspinalen Einflüssen auf die Verarbeitung von mechanischen und nozizeptiven Reizen bei Früh- und Neugeborenen zu sein. Die Handhabung ist unkompliziert und die Durchführung der Untersuchung direkt am Patientenbett ohne technischen Aufwand möglich. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen jedoch auf, dass die Reizschwellen des WR altersabhängig sind und ab dem 3. Monat stark vom Aktivitätszustand der Kinder beeinflusst werden. Daher müssen zukünftige Arbeiten neben dem Alter, auch streng den Bewußtseinszustand des Kindes zum Untersuchungszeitpunkt berücksichtigen. Ein Einsatz in der Diagnostik von Schmerzzuständen und Hyperalgesien bei Patienten

jenseits der neonatalen Periode ist nur eingeschränkt möglich, da die Schwellenwerte von Kind zu Kind stark variieren können. Im Gegensatz zu den zahlreichen validierten Schmerzscores, die ein subjektives Maß für das Schmerzempfinden darstellen, ist die Erfassung der spinalen Erregbarkeit anhand der WR jedoch ein relativ objektives Diagnostikum. Eine kürzlich veröffentliche Untersuchung zur oralen Glucose-Gabe vor schmerzhaften Eingriffen zeigte, dass sich diese zwar in einer scheinbar verminderten Schmerzreaktion in dem PIPP-Score äußerte. Dieser Effekt wurde bei bei der Bestimmung der spinalen Erregbarkeit anhand von Wegziehreflexen jedoch nicht beobachtet [120].

4 Zusammenfassung

Da einer suffizienten Schmerzbehandlung im Neugeborenen- und Säuglingsalter eine große Bedeutung zukommt, wird nach objektiven diagnostischen Werkzeugen gesucht, mit denen sich Schmerzen sicher erfassen lassen. Einen möglichen Ansatz hierfür bietet der Wegziehreflex (WR) der unteren Extremität, der sich durch mechanische Reize mittels von-Frey-Filamenten (VFF) auslösen lässt. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, an gesunden Neugeborenen die Entwicklung der Reizschwelle des WR in Abhängigkeit vom postnatalen Alter und Bewußtseinszustand zu untersuchen. In einer prospektiven Longitudinal-Studie wurde an 44 gesunden Neugeborenen jeweils im Alter von 3 Tagen, 4 Wochen, 3 Monaten, 6 Monaten und 12 Monaten, die Reizschwelle zur Auslösung des WR der unteren Extremität für mechanische Reize mittels VFF untersucht. Es zeigte sich, dass die durchschnittliche Reizschwelle des WR von 11,8 mN in den ersten Tagen nach der Geburt im Verlauf des ersten Lebensjahres bis auf 45,3 mN im Alter von 12 Monaten ansteigt. Bezüglich des Einflusses vom Bewußtseinzustand auf die Reizschwelle des WR zeigte sich, dass die Reizschwelle bei schlafenden Kindern signifikant niedriger ist als bei Kindern im ruhigen Wachzustand.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass der WR im ersten Lebensjahr durch verschiedene spinale und supraspinale Einflüsse reguliert wird und sich das Nervensystem auch ein Jahr nach Geburt noch in der Entwicklung befindet. Der Schlaf scheint einen starken Einfluss auf den WR zu haben, weshalb kommende Studien zum WR streng den Bewußtseinszustand der Kinder berücksichtigen sollte.

5 Literaturverzeichnis

[1] H. M. Abdulkader, Y. Freer, S. M. Fleetwood-Walker, and N. McIntosh. Bodily progression of motor responses to increasing mechanical force stimulation in the newborn infant and the effect of heel prick. *Neonatology*, 94(1):38–44, 2008.

[2] H.M. Abdulkader, Y. Freer, E.M. Garry, S. Fleetwood-Walker, and N. McIntosh. Prematurity and neonatal noxious events exert lasting effects on infant pain behaviour. *Early Hum Dev*, 84(6):351–355, Jun 2008.

[3] H. H. Abu-Saad, G. J. Bours, B. Stevens, and J. P. Hamers. Assessment of pain in the neonate. *Semin Perinatol*, 22(5):402–416, Oct 1998.

[4] H. Adriaensen, J. Gybels, H. O. Handwerker, and J. Van Hees. Response properties of thin myelinated (a-delta) fibers in human skin nerves. *J Neurophysiol*, 49(1):111–122, Jan 1983.

[5] J. Altman and S. A. Bayer. The development of the rat spinal cord. *Adv Anat Embryol Cell Biol*, 85:1–164, 1984.

[6] B. Ambuel, K.W. Hamlett, C. Marx, and J.L. Blumer. Assessing distress in the pediatric intensive care environments: the comfort scale. *J Pediatr Psychol*, 17:95–109, 1992.

[7] K. J. Anand. Pain, plasticity and premature birth: a prescription for permanent suffering? *Nat Med*, 6(9):971–973, Sep 2000.

[8] K. J. Anand and P. R. Hickey. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med*, 317(21):1321–1329, Nov 1987.

[9] K.J. Anand and F.M. Scalzo. Can adverse neonatal experiences alter brain development and subsequent behavior? *Biol Neonate*, 77(2):69–82, Feb 2000.

[10] K.J.S Anand, B.J. Stevens, and P.J. McGrath. *Pain in neonates and infants*. 3rd. edition, 2007.

[11] P. Anand and R. Birch. Restoration of sensory function and lack of long-term chronic pain syndromes after brachial plexus injury in human neonates. *Brain*, 125(Pt 1):113–122, Jan 2002.

[12] K. Andrews and M. Fitzgerald. The cutaneous withdrawal reflex in human neonates: Sensitization, receptive-fields, and the effects of contralateral stimulation. *Pain*, 56(1):95–101, Jan 1994.

[13] K. Andrews and M. Fitzgerald. Cutaneous flexion reflex in human neonates: a quantitative study of threshold and stimulus-response characteristics after single and repeated stimuli. *Dev Med Child Neurol*, 41(10):696–703, Oct 1999.

[14] K. Andrews and M. Fitzgerald. Flexion reflex responses in biceps femoris and tibialis anterior in human neonates. *Early Hum Dev*, 57(2):105–110, Feb 2000.

[15] K. Andrews and M. Fitzgerald. Wound sensitivity as a measure of analgesic effects following surgery in human neonates and infants. *Pain*, 99(1-2):185–195, Sep 2002.

[16] K.A. Andrews, D. Desai, H.K. Dhillon, D.T. Wilcox, and M. Fitzgerald. Abdominal sensitivity in the first year of life: comparison of infants with and without prenatally diagnosed unilateral hydronephrosis. *Pain*, 100(1-2):35–46, Nov 2002.

[17] J. Babinski. Sur le réflexe cutané plantaire dans certaines affections organiques du systéme nerveux central. *C R Soc Biol*, 48:207–208, 1896.

[18] M. L. Baccei, R. Bardoni, and M. Fitzgerald. Development of nociceptive synaptic inputs to the neonatal rat dorsal horn: glutamate release by capsaicin and menthol. *J Physiol*, 549(Pt 1):231–242, May 2003.

[19] M.L. Baccei and M. Fitzgerald. Development of gabaergic and glycinergic transmission in the neonatal rat dorsal horn. *J Neurosci*, 24(20):4749–4757, May 2004.

[20] D. P. Barker and N. Rutter. Lignocaine ointment and local anaesthesia in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 72(3):F203–F204, May 1995.

[21] E. A. Barnard, P. Skolnick, R. W. Olsen, H. Mohler, W. Sieghart, G. Biggio, C. Braestrup, A. N. Bateson, and S. Z. Langer. International union of pharmacology. xv. subtypes of gamma-aminobutyric acida receptors: classification on the basis of subunit structure and receptor function. *Pharmacol Rev*, 50(2):291–313, Jun 1998.

[22] R. Barr. Is this infant in pain? caveals from the clinical setting. *Am Pain So J*, 1:187–190, 1992.

[23] M. Belfrage, A. Sollevi, M. Segerdahl, K. F. Sjölund, and P. Hansson. Systemic

adenosine infusion alleviates spontaneous and stimulus evoked pain in patients with peripheral neuropathic pain. *Anesth Analg*, 81(4):713–717, Oct 1995.

[24] R. Bellù, Koert de Waal, and R. Zanini. Opioids for neonates receiving mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 95(4):F241–F251, Jul 2010.

[25] Y. Ben-Ari. Excitatory actions of gaba during development: the nature of the nurture. *Nat Rev Neurosci*, 3(9):728–739, Sep 2002.

[26] A. C. Berki, M. J. O'Donovan, and M. Antal. Developmental expression of glycine immunoreactivity and its colocalization with gaba in the embryonic chick lumbosacral spinal cord. *J Comp Neurol*, 362(4):583–596, Nov 1995.

[27] J. M. Besson and A. Chaouch. Peripheral and spinal mechanisms of nociception. *Physiol Rev*, 67(1):67–186, Jan 1987.

[28] N. Birbaumer. *Schmerz. Konzepte und ärztliches Handeln. Kapitel: Psychologische Analyse und Behandlung von Schmerzuständen*, pages 124–153. M. Zimmermann, H.O. Handwerker, Springer, Berlin Heidelberg New York, 1984.

[29] R. M. Bradley and C. M. Mistretta. Fetal sensory receptors. *Physiol Rev*, 55(3):352–382, Jul 1975.

[30] B. S. Bregman. Development of serotonin immunoreactivity in the rat spinal cord and its plasticity after neonatal spinal cord lesions. *Brain Res*, 431(2):245–263, Aug 1987.

[31] D. Buskila, L. Neumann, E. Zmora, M. Feldman, A. Bolotin, and J. Press. Pain sensitivity in prematurely born adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 157(11):1079–1082, Nov 2003.

[32] W. Büttner, L. Breitkopf, B. Miele, and W. Finke. Initial results of the reliability and validity of a german-language scale for the quantitative measurement of postoperative pain in young children. *Anaesthesist*, 39(11):593–602, Nov 1990.

[33] Y.B Chiou and U. Blume-Peytavi. Stratum corneum maturation. a review of neonatal skin function. *Skin Pharmacol Physiol*, 17(2):57–66, 2004.

[34] E. Cignacco. [pain assessment in newborn infants–a review of the literature]. *Pflege*, 14(3):171–181, Jun 2001.

[35] E. Cignacco, R. Mueller, J. P. H. Hamers, and P. Gessler. Pain assessment in the neonate using the bernese pain scale for neonates. *Early Hum Dev*, 78(2):125–131, Jul 2004.

[36] B. Clancy, B. L. Finlay, R. B. Darlington, and K. J. S. Anand. Extrapolating brain development from experimental species to humans. *Neurotoxicology*, 28(5):931–937, Sep 2007.

[37] R. E. Coggeshall, E. A. Jennings, and M. Fitzgerald. Evidence that large myelinated primary afferent fibers make synaptic contacts in lamina ii of neonatal rats. *Brain Res Dev Brain Res*, 92(1):81–90, Mar 1996.

[38] K. D. Craig, M. F. Whitfield, R. V. Grunau, J. Linton, and H. D. Hadjistavropoulos. Pain in the preterm neonate: behavioural and physiological indices. *Pain*, 52(3):287–299, Mar 1993.

[39] A. d'Amore, A. Mazzucchelli, and A. Loizzo. Long-term changes induced by neonatal handling in the nociceptive threshold and body weight in mice. *Physiol Behav*, 57(6):1195–1197, Jun 1995.

[40] H. Denecke and C. Hünseler. [assessment and measurement of pain]. *Schmerz*, 14(5):302–308, Oct 2000.

[41] M. R. Dimitrijevic, J. Faganel, M. Gregoric, P. W. Nathan, and J. K. Trontelj. Habituation: effects of regular and stochastic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 35(2):234–242, Apr 1972.

[42] M. R. Dimitrijevic and P. W. Nathan. Studies of spasticity in man. 4. changes in flexion reflex with repetitive cutaneous stimulation in spinal man. *Brain*, 93(4):743–768, 1970.

[43] T. Fiselier, L. Monnens, E. Moerman, P. Van Munster, M. Jansen, and P. Peer. Influence of the stress of venepuncture on basal levels of plasma renin activity in infants and children. *Int J Pediatr Nephrol*, 4(3):181–185, Sep 1983.

[44] M. Fitzgerald. The post-natal development of cutaneous afferent fibre input and receptive field organization in the rat dorsal horn. *J Physiol*, 364:1–18, Jul 1985.

[45] M. Fitzgerald. Prenatal growth of fine-diameter primary afferents into the rat spinal cord: a transganglionic tracer study. *J Comp Neurol*, 261(1):98–104, Jul 1987.

[46] M. Fitzgerald. The development of activity evoked by fine diameter cutaneous fibres in the spinal cord of the newborn rat. *Neurosci Lett*, 86(2):161–166, Mar 1988.

[47] M. Fitzgerald. *Textbook of pain*, chapter Developmental neurobiology, pages 235–251. 1999.

[48] M. Fitzgerald. The development of nociceptive circuits. *Nat Rev Neurosci*, 6(7):507–520, Jul 2005.

[49] M. Fitzgerald, T. Butcher, and P. Shortland. Developmental changes in the laminar termination of a fibre cutaneous sensory afferents in the rat spinal cord dorsal horn. *J Comp Neurol*, 348(2):225–233, Oct 1994.

[50] M. Fitzgerald and M. Koltzenburg. The functional development of descending inhibitory pathways in the dorsolateral funiculus of the newborn rat spinal cord. *Brain Res*, 389(1-2):261–270, Jan 1986.

[51] M. Fitzgerald, C. Millard, and N. McIntosh. Cutaneous hypersensitivity following peripheral tissue damage in newborn infants and its reversal with topical anaesthesia. *Pain*, 39(1):31–36, Oct 1989.

[52] M. Fitzgerald, M. L. Reynolds, and L. I. Benowitz. Gap-43 expression in the developing rat lumbar spinal cord. *Neuroscience*, 41(1):187–199, 1991.

[53] M. Fitzgerald, A. Shaw, and N. MacIntosh. Postnatal development of the cutaneous flexor reflex: comparative study of preterm infants and newborn rat pups. *Dev Med Child Neurol*, 30(4):520–526, Aug 1988.

[54] M. Fitzgerald and S. Walker. The role of activity in developing pain pathways. In Koltzenburg M Dostrovsky JO, Carr DB, editor, *Proceedings of the 10th World Congress on Pain. Progress in Pain Research and Management*, volume 24. IASP Press, Seattle, Washington DC, 2003.

[55] A. B. Fletcher. Pain in the neonate. *N Engl J Med*, 317(21):1347–8, Nov 1987.

[56] International Association for the Study of Pain (IASP). Iasp pain terminology. *http://www.iasp-pain.org/ (zuletzt aufgerufen: 18.09.09)*.

[57] L. S. Franck and C. Miaskowski. Measurement of neonatal responses to painful stimuli: a research review. *J Pain Symptom Manage*, 14(6):343–378, Dec 1997.

[58] A. Fujiki, A. Shimizu, Y. Yamada, J. Yamamoto, and Z. Kaneko. The babinski reflex during sleep and wakefulness. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 31(6):610–613, Dec 1971.

[59] Y. Futagi and Y. Suzuki. Neural mechanism and clinical significance of the plantar grasp reflex in infants. *Pediatr Neurol*, 43(2):81–86, Aug 2010.

[60] D. C. Giancoli. *Physik: Lehr- und Übungsbuch*, chapter Masse, page 115. Pearson Education Deutschland GmbH, 2010.

[61] L. Grimby, E. Kugelberg, and B. Lofstrom. The plantar response in narcosis. *Neurology*, 16(2):139–144, Feb 1966.

[62] R. E. Grunau, L. Holsti, and J. W. B. Peters. Long-term consequences of pain in human neonates. *Semin Fetal Neonatal Med*, 11(4):268–275, Aug 2006.

[63] R. E. Grunau, T. Oberlander, L. Holsti, and M. F. Whitfield. Bedside application of the neonatal facial coding system in pain assessment of premature neonates. *Pain*, 76(3):277–286, Jun 1998.

[64] R. V. Grunau and K. D. Craig. Pain expression in neonates: facial action and cry. *Pain*, 28(3):395–410, Mar 1987.

[65] R. V. Grunau, C. C. Johnston, and K. D. Craig. Neonatal facial and cry responses to invasive and non-invasive procedures. *Pain*, 42(3):295–305, Sep 1990.

[66] M. R. Gunnar, S. Malone, G. Vance, and R. O. Fisch. Coping with aversive stimulation in the neonatal period: quiet sleep and plasma cortisol levels during recovery from circumcision. *Child Dev*, 56(4):824–834, Aug 1985.

[67] K. E. Hagbarth. Excitatory and inhibitory skin areas for flexor and extensor motoneurons. *Acta Physiol Scand Suppl*, 26(94):1–58, 1952.

[68] H.O. Handwerker. *Schmerz. Konzepte und ärztliches Handeln. Kapitel: Experimentelle Schmerzanalyse beim Menschen*, pages 87–123. M. Zimmermann, H.O. Handwerker, Springer, Berlin Heidelberg New York, 1984.

[69] V. A. Harpin and N. Rutter. Development of emotional sweating in the newborn infant. *Arch Dis Child*, 57(9):691–695, Sep 1982.

[70] S. Hartwig, B. Roth, and M. Theisohn. Clinical experience with continuous intravenous sedation using midazolam and fentanyl in the paediatric intensive care unit. *Eur J Pediatr*, 150(11):784–788, Sep 1991.

[71] D. J. Hatch. Analgesia in the neonate. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 294(6577):920, Apr 1987.

[72] G. Hathway, E. Harrop, M. Baccei, S. Walker, A. Moss, and M. Fitzgerald. A postnatal switch in gabaergic control of spinal cutaneous reflexes. *Eur J Neurosci*, 23(1):112–118, Jan 2006.

[73] G.J. Hathway, S. Koch, L. Low, and M. Fitzgerald. The changing balance of brainstem-spinal cord modulation of pain processing over the first weeks of rat postnatal life. *J Physiol*, 587(Pt 12):2927–2935, Jun 2009.

[74] H. Holmberg and J. Schouenborg. Postnatal development of the nociceptive withdrawal reflexes in the rat: a behavioural and electromyographic study. *J Physiol*, 493:239–252, May 1996.

[75] H. Issler and J. A. Stephens. The maturation of cutaneous reflexes studied in the upper limb in man. *J Physiol*, 335:643–654, Feb 1983.

[76] A. Jackman and M. Fitzgerald. Development of peripheral hindlimb and central spinal cord innervation by subpopulations of dorsal root ganglion cells in the embryonic rat. *J Comp Neurol*, 418(3):281–298, Mar 2000.

[77] A. Jain and N. Rutter. Local anaesthetic effect of topical amethocaine gel in neonates: randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 82(1):F42–F45, Jan 2000.

[78] A. Jain and N. Rutter. Topical amethocaine gel in the newborn infant: how soon does it work and how long does it last? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 83(3):F211–F214, Nov 2000.

[79] E. Jennings and M. Fitzgerald. Postnatal changes in responses of rat dorsal horn cells to afferent stimulation: a fibre-induced sensitization. *J Physiol*, 509 (Pt 3):859–868, Jun 1998.

[80] C. C. Johnston, J. M. Collinge, S. J. Henderson, and K. J. Anand. A cross-sectional survey of pain and pharmacological analgesia in canadian neonatal intensive care units. *Clin J Pain*, 13(4):308–312, Dec 1997.

[81] C. C. Johnston, B. J. Stevens, F. Yang, and L. Horton. Differential response to pain by very premature neonates. *Pain*, 61(3):471–479, Jun 1995.

[82] K. S. Kendler, R. E. Weitzman, and D. A. Fisher. The effect of pain on plasma arginine vasopressin concentrations in man. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 8(2):89–94, Feb 1978.

[83] Y. Kitao, B. Robertson, M. Kudo, and G. Grant. Neurogenesis of subpopulations of rat lumbar dorsal root ganglion neurons including neurons projecting to the dorsal column nuclei. *J Comp Neurol*, 371(2):249–257, Jul 1996.

[84] V. J. Klimach and R. W. Cooke. Maturation of the neonatal somatosensory evoked response in preterm infants. *Dev Med Child Neurol*, 30(2):208–214, Apr 1988.

[85] R. Klinke. *Physiologie. Kapitel: Bauelemente des Nervensystems*, page 622. Klinke, Pape, Silbernagel, 2005 Thieme Verlag Stuttgart New York, 2005.

[86] R. Klinke. *Physiologie. Kapitel: Erregungsübertragung in Zellverbänden*, pages 94–95. Klinke, Pape, Silbernagel, 2005 Thieme Verlag Stuttgart New York, 5. edition, 2005.

[87] S. C. Koch, M. Fitzgerald, and G. J. Hathway. Midazolam potentiates nociceptive behavior, sensitizes cutaneous reflexes, and is devoid of sedative action in neonatal rats. *Anesthesiology*, 108(1):122–129, Jan 2008.

[88] E. Kugelberg, K. Eklund, and L. Grimby. An electromyographic study of the nociceptive reflexes of the lower limb. mechanism of the plantar responses. *Brain*, 83:394–410, Sep 1960.

[89] J. Lawrence, D. Alcock, P. McGrath, J. Kay, S. B. MacMurray, and C. Dulberg. The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal Netw*, 12(6):59–66, Sep 1993.

[90] S. J. Lee, H. J. P. Ralston, E. A. Drey, J. C. Partridge, and M. A. Rosen. Fetal pain: a systematic multidisciplinary review of the evidence. *JAMA*, 294(8):947–954, Aug 2005.

[91] H.G. Lenard, H. von Bernuth, and H.F. Prechtl. Reflexes and their relationship to behavioural state in the newborn. *Acta Paediatr Scand*, 57(3):177–185, May 1968.

[92] M.S. Lidow. Long-term effects of neonatal pain on nociceptive systems. *Pain*, 99(3):377–383, Oct 2002.

[93] A. R. Lloyd-Thomas and M. Fitzgerald. Do fetuses feel pain? reflex responses do not necessarily signify pain. *BMJ*, 313(7060):797–798, Sep 1996.

[94] W. Ma, T. Behar, and J. L. Barker. Transient expression of gaba immunoreactivity in the developing rat spinal cord. *J Comp Neurol*, 325(2):271–290, Nov 1992.

[95] N. McIntosh. Pain in the newborn, a possible new starting point. *Eur J Pediatr*, 156(3):173–177, Mar 1997.

[96] D.J. Mellor, T. J. Diesch, A.J. Gunn, and L. Bennet. The importance of 'awareness' for understanding fetal pain. *Brain Res Brain Res Rev*, 49(3):455–471, Nov 2005.

[97] V. Merkt. Beurteilung von schmerzempfindung und sedierungsgrad bei beatmeten neugeborenen und säuglingen: Validierung eines schmerz- und sedierungs-scores (hartwig-score). Inaugural-Dissertation, Medizinische Fakultät der Universität zu Köln, 2008.

[98] K. Meßlinger. *Physiologie. Kapitel: Somatoviszerale Sensibilität*, volume 5, pages 627–656. Klinke, Pape, Silbernagel, 2005 Thieme Verlag Stuttgart New York, 2005.

[99] W. L. Miller. Steroid hormone biosynthesis and actions in the materno-feto-placental unit. *Clin Perinatol*, 25(4):799–817, v, Dec 1998.

[100] R. Nandi, D. Beacham, J. Middleton, M. Koltzenburg, R.F. Howard, and M. Fitzgerald. The functional expression of mu opioid receptors on sensory neurons is developmentally regulated; morphine analgesia is less selective in the neonate. *Pain*, 111(1-2):38–50, Sep 2004.

[101] K. E. Nnoaham and J. Kumbang. Transcutaneous electrical nerve stimulation (tens) for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*, (3):CD003222, 2008.

[102] T. F. Oberlander, R. E. Grunau, M. F. Whitfield, C. Fitzgerald, S. Pitfield, and J. P. Saul. Biobehavioral pain responses in former extremely low birth weight infants at four months' corrected age. *Pediatrics*, 105(1):e6, Jan 2000.

[103] S. M. Paul and R. H. Purdy. Neuroactive steroids. *FASEB J*, 6(6):2311–2322, Mar 1992.

[104] J. Payne, J. Middleton, and M. Fitzgerald. The pattern and timing of cutaneous hair follicle innervation in the rat pup and human fetus. *Brain Res Dev Brain Res*, 61(2):173–182, Aug 1991.

[105] J. Paysan and J. M. Fritschy. Gabaa-receptor subtypes in developing brain. actors or spectators? *Perspect Dev Neurobiol*, 5(2-3):179–192, 1998.

[106] A. A. Pike, N. Marlow, and C. Dawson. Posterior tibial somatosensory evoked potentials in very preterm infants. *Early Hum Dev*, 47(1):71–84, Jan 1997.

[107] F. L. Porter, R. E. Grunau, and K. J. Anand. Long-term effects of pain in infants. *J Dev Behav Pediatr*, 20(4):253–261, Aug 1999.

[108] M. L. Reynolds and M. Fitzgerald. Long-term sensory hyperinnervation following neonatal skin wounds. *J Comp Neurol*, 358(4):487–498, Aug 1995.

[109] R. Rolke, R. Baron, C. Maier, T. R. Tölle, R-D. Treede, A. Beyer, A. Binder, N. Birbaumer, F. Birklein, I. C. Bötefür, S. Braune, H. Flor, V. Huge, R. Klug, G. B. Landwehrmeyer, W. Magerl, C. Maihöfner, C. Rolko, C. Schaub, A. Scherens, T. Sprenger, M. Valet, and B. Wasserka. Quantitative sensory testing in the german research network on neuropathic pain (dfns): standardized protocol and reference values. *Pain*, 123(3):231–243, Aug 2006.

[110] O. Rommel, J. P. Malin, M. Zenz, and W. Jänig. Quantitative sensory testing, neurophysiological and psychological examination in patients with complex regional pain syndrome and hemisensory deficits. *Pain*, 93(3):279–293, Sep 2001.

[111] S.H. Sanders. A trimodal behavioral conceptualization of clinical pain. *Percept Mod Skills*, 48:551–555, 1979.

[112] G. Sandrini, I. Milanov, B. Rossi, L. Murri, E. Alfonsi, A. Moglia, and G. Nappi. Effects of sleep on spinal nociceptive reflexes in humans. *Sleep*, 24(1):13–17, Feb 2001.

[113] B. M. Schmelzle-Lubiecki, K. A. Campbell, R. H. Howard, L. Franck, and M. Fitzgerald. Long-term consequences of early infant injury and trauma upon somatosensory processing. *Eur J Pain*, 11(7):799–809, Oct 2007.

[114] M. Schuenke, E. Schulte, U. Schumacher, M. Voll, and K. Wesker. *Prometheus, Lernatlas der Anatomie, Kopf und Neuroanatomie. Kapitel: Sensorisches System: Schmerz*, page 332. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, 1st edition, 2006.

[115] A. Schuster and H. G. Lenard. Pain in newborns and prematures: current practice and knowledge. *Brain Dev*, 12(5):459–465, 1990.

[116] C. S. Sherrington. Flexion-reflex of the limb, crossed extension-reflex, and reflex stepping and standing. *J Physiol*, 40(1-2):28–121, Apr 1910.

[117] C.F. Sitzmann. *Pädiatrie*, chapter Vorsorgeuntersuchungen im Kindesalter, page 21. Geo, 2007.

[118] V. Skljarevski and N. M. Ramadan. The nociceptive flexion reflex in humans – review article. *Pain*, 96(1-2):3–8, Mar 2002.

[119] R. Slater, A. Cantarella, S. Gallella, A. Worley, S. Boyd, J. Meek, and M. Fitzgerald. Cortical pain responses in human infants. *J Neurosci*, 26(14):3662–3666, Apr 2006.

[120] R. Slater, L. Cornelissen, L. Fabrizi, D. Patten, J. Yoxen, A. Worley, S. Boyd, J. Meek, and M. Fitzgerald. Oral sucrose as an analgesic drug for procedural pain in newborn infants: a randomised controlled trial. *Lancet*, 376(9748):1225–1232, Oct 2010.

[121] B. J. Smit, B. W. Ongerboer de Visser, L. S. de Vries, F. W. Dekker, and J. H. Kok. Somatosensory evoked potentials in very preterm infants. *Clin Neurophysiol*, 111(5):901–908, May 2000.

[122] S. Spasojevic and A. Bregun-Doronjski. [pain indicators in newborns]. *Med Pregl*, 61(1-2):37–42, 2008.

[123] H. J. Stang, M. R. Gunnar, L. Snellman, L. M. Condon, and R. Kestenbaum. Local anesthesia for neonatal circumcision. effects on distress and cortisol response. *JAMA*, 259(10):1507–1511, Mar 1988.

[124] W. F. Sternberg and C. G. Ridgway. Effects of gestational stress and neonatal handling on pain, analgesia, and stress behavior of adult mice. *Physiol Behav*, 78(3):375–383, Mar 2003.

[125] B. Stevens, C. Johnston, P. Petryshen, and A. Taddio. Premature infant pain profile: development and initial validation. *Clin J Pain*, 12(1):13–22, Mar 1996.

[126] B. J. Stevens and L. Franck. Special needs of preterm infants in the management of pain and discomfort. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 24(9):856–862, 1995.

[127] L. Swafford and D. Allen. Pain relief in the pediatric patient. *Med Clin N Am*, 52:131–136, 1968.

[128] A. Taddio, J. Katz, A. L. Ilersich, and G. Koren. Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet*, 349(9052):599–603, Mar 1997.

[129] T. Takahashi. Postsynaptic receptor mechanisms underlying developmental speeding of synaptic transmission. *Neurosci Res*, 53(3):229–240, Nov 2005.

[130] M. J. Taylor, R. Boor, and P. G. Ekert. Preterm maturation of the somatosensory evoked potential. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 100(5):448–452, Sep 1996.

[131] H. van Praag and H. Frenk. The development of stimulation-produced analgesia (spa) in the rat. *Brain Res Dev Brain Res*, 64(1-2):71–76, Dec 1991.

[132] M. F. Vecchierini-Blineau and P. Guihneuc. Lower limb cutaneous polysynaptic reflexes in the child, according to age and state of waking or sleeping. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 45(6):531–538, Jun 1982.

[133] V. Vlach. Evolution of skin reflexes in the first years of life. *Dev Med Child Neurol*, 31(2):196–205, Apr 1989.

[134] M. von Frey. Über den gebrauch von reizhaaren, in: Untersuchungen über die sinnesfunktionen der menschlichen haut. erste abhandlung: Empfindung und schmerz. *Abhandlungen der mathematische-physischen Classe der Königlich Sächsischen Gesellschaft der Wissenschaften*, 23(23):208–217, 1896.

[135] K. B. Weatherstone, L. B. Rasmussen, A. Erenberg, E. M. Jackson, K. S. Claflin, and R. D. Leff. Safety and efficacy of a topical anesthetic for neonatal circumcision. *Pediatrics*, 92(5):710–714, Nov 1993.

[136] C. Weidner, M. Schmelz, R. Schmidt, B. Hansson, H. O. Handwerker, and H. E. Torebjörk. Functional attributes discriminating mechano-insensitive and mechano-responsive c nociceptors in human skin. *J Neurosci*, 19(22):10184–10190, Nov 1999.

[137] J. C. Willer. Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain*, 3(1):69–80, Feb 1977.

[138] J.C. Willer. Studies on pain - effects of morphine on a spinal nociceptive flexion reflex and related pain sensation in man. *Brain Res*, 331(1):105–114, Apr 1985.

[139] I. Wollgarten-Hadamek, J. Hohmeister, S. Demirakça, K. Zohsel, H. Flor, and C. Hermann. Do burn injuries during infancy affect pain and sensory sensitivity in later childhood? *Pain*, 141(1-2):165–172, Jan 2009.

[140] C. J. Woodbury and H. Richard Koerber. Widespread projections from myelinated nociceptors throughout the substantia gelatinosa provide novel insights into neonatal hypersensitivity. *J Neurosci*, 23(2):601–610, Jan 2003.

[141] C. J. Woolf. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature*, 306(5944):686–688, 1983.

[142] C. J. Woolf and J. E. Swett. The cutaneous contribution to the hamstring flexor reflex in the rat: an electrophysiological and anatomical study. *Brain Res*, 303(2):299–312, Jun 1984.

[143] C. J. Woolf and P. D. Wall. Relative effectiveness of c primary afferent fibers of different origins in evoking a prolonged facilitation of the flexor reflex in the rat. *J Neurosci*, 6(5):1433–1442, May 1986.

[144] C.J. Woolf. Long term alterations in the excitability of the flexion reflex produced by peripheral tissue injury in the chronic decerebrate rat. *Pain*, 18(4):325–343, Apr 1984.

[145] C. Xia, L. Yang, P. Zhao, and X. Zhang. Response to pain by different gestational age neonates. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 22(1):84–86, 2002.

[146] P.D. Zelazo. The development of conscious control in childhood. *Trends Cogn Sci*, 8(1):12–17, Jan 2004.

[147] L. Ziskind-Conhaim. Nmda receptors mediate poly- and monosynaptic potentials in motoneurons of rat embryos. *J Neurosci*, 10(1):125–135, Jan 1990.

6 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.