

Aus dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universität zu Köln

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. J. Dötsch

Die Entwicklung der Hautleitfähigkeitsparameter bei
Frühgeborenen über 1500g in den ersten Lebenstagen und der
Einfluss des oropharyngealen Absaugens am CPAP

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

vorgelegt von
Kristina Ivonne Julia Langhammer
aus Köln

promoviert am 13.01.2016

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln im Jahr 2016.

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h. c. Th. Krieg

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. med. C. Hünseler
2. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. Th. Anneck

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 keine Unterstützungsleistungen erhalten.

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, 01.09.2015

Kristina Ivonne Julia Langhammer

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden von mir unter Mithilfe von Frau Dr. Vezyroglou und Herrn Privatdozent Dr. Hünseler auf der Intensivstation, dem Perinatalzentrum sowie der Säuglingsstation der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität zu Köln erhoben.



Danksagung

„Dankbarkeit ist das Gedächtnis des Herzens.“

Jean-Baptiste Massillon

Herrn Privatdozent Dr. med. Christoph Hünseler danke ich für die Betreuung vor und während der Studie sowie die kritische Durchsicht meiner Arbeit. Was lange währt, wird endlich gut!

Herrn Prof. em. Dr. med. Bernhard Roth für das Überlassen des Promotionsthemas sowie viele wertvolle Anregungen. Ich freue mich auf unsere nächsten Projekte.

Des Weiteren möchte ich mich bei dem gesamten Team des Perinatalzentrums, der Intensivstation und der Säuglingsstation der Kinderklinik für die Mitarbeit an der Studie bedanken.

Im Anschluss noch ein paar persönliche Worte:

Mama, Papa, Charlotte, Konstantin: Ihr habt mich gerade während des Studiums und dem Start in der Klinik immer unterstützt und mich auf allen Wegen mit Rat und Tat begleitet. Ihr seid der Mittelpunkt meines Lebens und der Anker, der mich immer hält. Ohne euch hätte ich vieles nicht erreicht. Ich hab euch sehr lieb und bin unendlich froh, eine Familie wie euch zu haben!

Oma: Opa und du habt mir dieses Studium mit allem, was dazu gehörte, zum Großteil ermöglicht und immer mit viel Leidenschaft und Emotionen mitgefiebert. All dies war auch immer dein Traum, deshalb hoffe ich, dass du dich mit an dem Titel erfreust!

Katharina: Dir danke ich dafür, dass du die Zeit der Messungen um einiges netter gemacht hast und wir gemeinsam die Studie zu Ende gebracht haben. Und wer hätte gedacht, dass dies der Beginn einer Freundschaft sein würde?!

Meinen Freunden (insbesondere Janina und Gerlinde): Schule, Studium, Privates: Ihr wart und seid immer da und zusammen sind wir stark. Unsere Freundschaft wird noch lange bestehen, da bin ich mir sicher, egal wohin es uns die nächsten Jahre verschlagen wird und wie oft wir uns sehen werden. Danke für die ganzen Jahren voller Emotionen und Erlebnissen!





Widmung

*„Viele treten in unser Leben ein, aber nur ein paar besondere Menschen
hinterlassen auch Spuren in unserem Herzen.“*

Diese Dissertation widme ich

meinem geliebten Großvater

Ulrich Haase

Auch wenn du das Ende des Studiums, meinen Start ins Leben als Assistenzärztin sowie diesen Titel leider nicht mehr miterleben konntest, so bin ich mir doch sicher, dass du stolz auf mich wärst.

Danke für deine permanente Unterstützung in jeglicher Art, deine Anteilnahme sowie deine Herzlichkeit.

Wir hatten immer ein besonderes Verhältnis und es genügten Blicke, um einander zu verstehen.

Unsere gemeinsamen Erlebnisse werden mir immer in Erinnerung bleiben und ich werde dich ein Leben lang im Herzen halten.

Du warst für mich der beste Opa, den man sich wünschen konnte.

Dieser Titel ist für dich!

Deine Enkelin

Kristina





*„The future belongs to those who
believe in the beauty of their dreams.”*

Eleanor Roosevelt



Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	10-11
1. Einleitung und Fragestellung	12
1.1. Stress und Schmerz bei Früh- und Neugeborenen.....	12
1.1.1. Besonderheiten Schmerzverarbeitung im Früh- und Neugeborenenalter.....	13
1.1.2. Folgen von Schmerzerfahrungen in der Neugeborenenperiode.....	15
1.1.3. Erfassung von Schmerzen bei Früh- und Neugeborenen.....	17
1.1.3.1. Körperliche Stressäußerungen/Verhaltensänderungen.....	18
1.1.3.2. Vegetative Parameter.....	18
1.1.3.3. Hormonelle und biochemische Schmerz- und Stressäußerungen.....	19
1.1.3.4. Schmerzskalen.....	19
1.2. Hautleitfähigkeit als Parameter zur Erkennung von Schmerzen und Stress.....	20
1.2.1. Elektrodermale Aktivität.....	21
1.2.2. EDA im peripheren Nervensystem.....	22
1.2.3. EDA im zentralen Nervensystem.....	22
1.2.4. Anatomie der Haut und Schweißdrüsen.....	25
1.2.5. Messprinzip der elektrodermalen Aktivität- Physikalische Grundlagen.....	28
1.2.6. Schmerz- und Stresserkennung.....	31
1.3. Zuckerstoffe als Analgetika.....	34
1.4. Andere pharmakologische sowie nicht-pharmakologische Maßnahmen zur analgetischen Therapie/zur Vermeidung von Stress und Distress.....	38
1.5. Hypothese und Fragestellung.....	40
1.5.1. Hauptfragestellung.....	40
1.5.2. Sekundäre Fragestellungen.....	40
2. Methodik.....	41
2.1. Art der Studie/ Trial design.....	41
2.2. Ethische und regulatorische Aspekte.....	41
2.3. Patientenkollektiv.....	42
2.3.1. Ein- und Ausschlusskriterien.....	42
2.4. Randomisierung und Verblindung.....	43
2.5. Studienablauf/Interventionen.....	43

2.6. Outcome measures.....	46
2.6.1. Elektrodermale Aktivität.....	46
2.6.2. Vitalparameter.....	46
2.7. Datenauswertung.....	47
2.8. Statistik.....	48
3. Ergebnisse.....	50
3.1. Beschreibung Patientenkollektiv.....	50
3.1.1. Prä-, peri- und postnatale Merkmale CPAP-Gruppe.....	50
3.1.1.1. Merkmale innerhalb der Gruppen VP/PV.....	51
3.1.1.2. Gruppe VP.....	52
3.1.1.3. Gruppe PV.....	56
3.1.1.4. Gruppenvergleich SCL=0/SCL>0 CPAP-Gruppe.....	60
3.1.2. Prä-, peri- und postnatale Merkmale Referenzgruppe.....	62
3.1.3. Vergleich Referenzgruppe/CPAP-Gruppe.....	65
3.2. Entwicklung Hautleitfähigkeit.....	67
3.2.1. Grundleitfähigkeit: SCL [μ S] in Ruhe.....	68
3.2.2. Amplitude: SCR.amp [μ S] in Ruhe.....	75
3.2.3. Frequenz [SCR/min] in Ruhe.....	79
3.3. Auswirkungen des oropharyngealen Absaugens auf die Hautleitfähigkeit.....	84
3.3.1. Grundleitfähigkeit: SCL [μ S] Gruppe VP+PV.....	84
3.3.2. Amplitude: SCR.amp [μ S] Gruppe VP+PV.....	89
3.3.3. Frequenz [SCR/min] Gruppe VP+PV.....	94
3.4. Vergleich Wirksamkeit Placebo-Verum auf die Parameter der EDA beim Absaugen..	99
3.4.1. Grundleitfähigkeit: SCL [μ S].....	99
3.4.1.1. Gruppe VP.....	99
3.4.1.2. Gruppe PV.....	101
3.4.2. Amplitude: SCR.amp [μ S].....	108
3.4.2.1. Gruppe VP.....	108
3.4.2.2. Gruppe PV.....	109
3.4.3. Frequenz [SCR/min].....	115
3.4.3.1. Gruppe VP.....	115
3.4.3.2. Gruppe PV.....	116
3.5. Entwicklung der Vitalparameter während des oropharyngealen Absaugens.....	122
3.5.1. Herzfrequenz [Schläge/min].....	122
3.5.1.1. Gruppe VP.....	124
3.5.1.2. Gruppe PV.....	126

3.5.2. Atemfrequenz [Atemzüge/min].....	131
3.5.2.1. Gruppe VP.....	133
3.5.2.2. Gruppe PV.....	134
3.5.3. Sauerstoffsättigung [SO ₂ in %].....	139
4. Diskussion.....	140
4.1. Entwicklung Hautleitfähigkeit und die Einsetzbarkeit in den ersten Lebenstagen....	140
4.2. Führt das oropharyngeale Absaugen an sich zu einer Veränderung der Hautleitfähigkeit?.....	146
4.3. Führt eine orale Glucosegabe vor oropharyngealen Absaugen zu einer Schmerzreduktion?.....	150
4.4. Gibt es unterschiedliche Reaktionen in den Vitalparametern bei Glucose –und Placebogaben während des oropharyngealen Absaugens?.....	153
5. Zusammenfassung.....	156
6. Schlussfolgerung und Ausblick.....	158
7. Literaturverzeichnis.....	159
8. Lebenslauf.....	169

Abkürzungsverzeichnis

AF	Atemfrequenz
BFS	Bristol Foot Score
BGB	Bundesgesetzbuch
BPSN	Bernese Pain Scale for Neonates
cm	Zentimeter
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
ChIPPS	Children's and Infants' Postoperative Pain Scale
CTG	Cardiotocography/Kardiotokographie
DNVNI	Douleur Aigue Nouveau-ne scale
EDA	elektrodermale Aktivität
EDIN	Echelle Douleur Inconfort Nouveau-ne
EDR(s)	elektrodermale Reaktion(en)
EEG	Elektroenzephalografie
g	Gramm
GA	Gestationsalter
HELLP	Komplikation der Präeklampsie (Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet)
HF	Herzfrequenz
IUR	intrauterine Retardierung
kap.	kapillär
kg	Kilogramm
LIDS	Liverpool Infant Distress Scale
min	Minute
µm	Mikrometer
µS	Mikrosiemens
NFCS	Neonatal Facial Coding Scale
NFSC	Numbers of Fluctuations in skin conductance/second
NIPS	Neonatal Infant Pain Scale

NNICUPAT	Napean Neonatal Intensive Care Unit Pain Assessment Tool
N-PASS	Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale
O2	Sauerstoff
pCO2	Kohlendioxidpartialdruck
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PIPP	Premature Infant Pain Profile
ROP	Retinopathia prematorum
RR	Blutdruck
SC	Skin conductance
SCA	Skin conductance activity
SCL	Skin conductance level
SCR	Skin conductance reaction/response
SCR.amp	Amplitude der Skin conductance
SCR/min	Skin conductance reaction/response/Minute
SI	Internationales Einheitssystem
SO2	Sauerstoffsättigung
SP	Skin potential
SR	Skin resistance
SSW	Schwangerschaftswoche
SUN	Scale for Use in Neoborns
VAS	Visuelle analoge Schmerzskala
u.a.	unter anderem
WBFS	Wong-Baker FACES Pain Rating Scale
Z.n.	Zustand nach
ZNS	zentrales Nervensystem

1. Einleitung und Fragestellung

1.1. Stress und Schmerz bei Früh- und Neugeborenen

Durch die deutlichen Fortschritte in der Versorgung von früh- und neugeborenen Kindern in den letzten Jahren gewinnt die stationäre postnatale Behandlung immer mehr an Bedeutung. Im Rahmen der stationären Aufenthalte sind die Kinder einer Vielzahl von schmerzhaften Prozeduren ausgesetzt. Dazu gehören zum einen invasive Maßnahmen wie Intubation, Blutabnahmen, Legen von Sonden und Kathetern oder endotracheales und naso- bzw. oropharyngeales Absaugen im Rahmen von Beatmungen und Atemhilfen. Aber auch nicht invasive Maßnahmen wie das Handling der Kinder sind insbesondere für sehr unreife Kinder schmerzhaft. In mehreren großen Studien wurde dargestellt, dass man gerade in der Versorgung von Frühgeborenen mit analgetischer Therapie sehr zurückhaltend ist.

Beispielhaft wird dies in einer Studie aus dem Jahre 2003 gezeigt, die von niederländischen Kollegen einer großen neonatologischen Abteilung initiiert wurde. Es wurden alle schmerzhaften Prozeduren dokumentiert, die an 151 Neugeborenen in den ersten 14 Tagen ihres stationären Aufenthaltes durchgeführt werden mussten. Um die Intensität des Schmerzes zu evaluieren, wurden von medizinischem und pflegerischem Personal sämtliche Prozeduren anhand der visuellen analogen Schmerzskale (VAS) eingestuft. Dabei fanden pro Kind 14 +/- 4 schmerzhaft Prozeduren täglich statt. Beispiele waren das Absaugen (nasal, endotracheal, naso- bzw. oropharyngeal), sowie kapilläre und venöse Blutentnahmen und das Legen von Sonden. Das pharyngeale Absaugen war mit 9,4% die am dritthäufigsten durchgeführte Prozedur und wurde vom ärztlichen Personal als moderat schmerzhaft (VAS 5), vom pflegerischen Personal sogar als sehr schmerzhaft (VAS 7) eingestuft. Von den insgesamt 31 beobachteten Maßnahmen wurden 26 als moderat schmerzhaft (VAS >4) evaluiert. Es erhielten knapp 40% aller stationären Früh- und Neugeborenen dort nie eine analgetische Therapie, bei invasiven Maßnahmen wurden weniger als 35% analgetisch unterstützt [122].

Cignacco et al. fassten in ihren Untersuchungen ebenfalls schmerzhaft Prozeduren an Kindern mithilfe der Einschätzung von pflegerischem und ärztlichem Personal auf der VAS zusammen. Das oropharyngeale Absaugen wurde hier mit 5,4 von 10 möglichen

Punkten als moderat schmerzhaft eingestuft [36].

In der neonatologischen Abteilung der Klinik- und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin in Köln wurde bei 46 Frühgeborenen unter 1500g Geburtsgewicht die Anzahl der schmerzhaften Prozeduren vom ersten Lebenstag bis zur Entlassung dokumentiert. Im Mittel musste jedes Frühgeborene 169 schmerzhaft Prozeduren erdulden, das Absaugen kam dabei im Mittel 78mal vor [97b].

Dabei ist zu bedenken, dass erst durch die Geburt sowie einen eventuellen intensivmedizinischen Aufenthalt Schmerzen bei den Kindern auftreten. Intrauterin erfolgt dementsprechend fast keine Exposition zu schmerzhaften Reizen.

Zur Schmerzbeschreibung erstellte die „Internationale Gesellschaft zum Studium des Schmerzes“ folgende Definition: „Ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit den Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird“ [140].

Zuckerstoffe als analgetische Mittel spielen dabei seit einigen Jahren eine immer größere Rolle. In der aktuellen Cochrane Analyse von Stevens B et al. wurden hierbei die Studien der letzten Jahre zusammengefasst [128]. Dabei lassen mehrere Untersuchungen darauf schließen, dass durch Zuckergaben eine suffiziente Analgesie bei schmerzhaften Maßnahmen zu erreichen ist.

Um eine adäquate Schmerztherapie durchführen zu können, spielen objektivierbare Parameter sowie Verhaltensbeobachtungen eine zentrale Rolle. Ein wichtiger objektiver Parameter ist hierbei die Hautleitfähigkeit, die am Ende der Einleitung ausführlich dargestellt wird.

1.1.1. Besonderheiten der Schmerzverarbeitung im Früh- und Neugeborenenalter

Bei den Untersuchungen von Schmerzempfindungen im Früh- und Neugeborenenalter gilt es zu beachten, dass es in dieser Patientengruppe entwicklungsbedingte Besonderheiten des nozizeptiven Systems gibt. Die Entwicklung beginnt dabei früh in der Schwangerschaft, erste Nozizeptoren ließen sich bereits in der 7.SSW perioral nachweisen. Zwischen der 10. und 30.SSW werden die inzwischen über den ganzen Körper verteilten Nozizeptoren mit dem Rückenmark verbunden. Erste reflexartige

Abwehrbewegungen auf schmerzhafte Bewegungen können beobachtet werden. Verbindungen zwischen Rückenmark und Thalamus werden in der 20.SSW gebildet, die Myelinisierung findet bis zur 29.SSW statt. Die thalamo-cortikalen Verbindungen erreichen dabei den Cortex erstmals in der 24.-26.SSW und sind bis zur 34.-36.SSW voll ausgebildet [138].

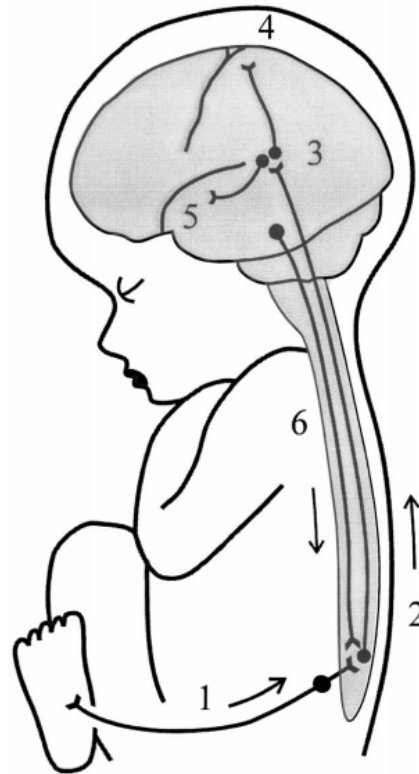


Abb. 1: Das nozizeptive neonatale System

Das Schmerzsignal wird über den peripheren Nerv (1) und die aufsteigende Nervenbahn (2) zum spinalen Hinterhorn geleitet. Dort erfolgt die Übertragung zu den Neuronen des Thalamus (3), von dort aus findet die Weiterleitung des Signals zum somatosensorischen Cortex (4) und limbischen System (5) statt. Die absteigenden Nervenbahnen, lokalisiert im Hinterhorn des Rückenmarks, modulieren die aufsteigenden Schmerzimpulse (6) [138].

Eine Studie von Slater zeigte mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie bei venösen Blutentnahmen eine bilaterale Aktivierung des somatosensorischen Cortexes bei Frühgeborenen der 28.SSW sowie bei kapillären Fersenpunktionen bereits ab der 26.SSW [123; 124]. Die für die Schmerzunterdrückung benötigten Faserbahnen sowie die Produktion von hemmenden Neurotransmittern sind im Gegensatz dazu erst um den errechneten Geburtstermin vollständig ausgereift. Somit besteht ein Missverhältnis von Schmerzempfindung, -verarbeitung und -unterdrückung. Die zuvor allgemein

verbreitete Annahme, dass Neugeborene aufgrund der unzureichend myelinisierten Nervenbahnen keine Schmerzen empfinden könnten, wurde u.a. mit dieser Studie widerlegt [123].

Aber nicht nur anatomische und entwicklungsspezifische Besonderheiten machen Schmerzeinschätzungen in dieser Patientengruppe so problematisch. Gerade die nicht mögliche Verbalisierung der Schmerzerfahrung sowie das starke Maß an Emotionen und das Fehlen eines Körperschemas verstärken die Schwierigkeiten. Andererseits konnte inzwischen mehrfach nachgewiesen werden, dass sich Schmerzzustände in der Neonatalperiode auch langfristig auf die Entwicklung auswirken können [62].

1.1.2. Folgen von Schmerzerfahrungen in der Neugeborenenperiode

Bei den Folgen der Schmerzerfahrungen in der Neonatalperiode unterscheidet man zwischen kurz- und langfristigen Folgen.

Die physiologischen Parameter spiegeln hierbei vor allem die akuten Auswirkungen wider. Im Rahmen der Nozizeption kommt es bei Früh- und Neugeborenen zu objektivierbaren physiologischen Veränderungen aufgrund einer vermehrten Ausschüttung von Katecholaminen und Cortisol. Beispiele hierfür sind eine Zunahme der Herzfrequenz, eine erhöhte Atemfrequenz, ein Anstieg des Blutdrucks sowie teilweise des pCO₂. Kurzfristige Folgen können die Entwicklung eines katabolen Grundumsatzes sowie intrakranielle Drucksteigerungen, insuffiziente Atemmuster und Veränderungen im Verhaltensmuster sein [62]. Schon im Jahre 1994 zeigte sich, dass patientenorientierte Pflege mit Priorisierung von Analgesie und Stressreduktion zu einer Abnahme von intraventrikulären Blutungen und somit zu einem besseren neurologischen Outcome bei Frühgeborenen führte [4].

Inzwischen weiß man, dass eine gesteigerte Aktivität des nozizeptiven Systems aufgrund von sich wiederholenden Schmerzereignissen auch eine langfristige Auswirkung auf die Verarbeitung von somatosensorischen Informationen hat [63].

Besonders bei intensivmedizinisch versorgten Kindern zeigte sich, dass im Vergleich zu Referenzgruppen ohne invasive Eingriffe in den ersten Lebenstagen eine erhöhte Empfindlichkeit auf Schmerzreize bestand [84]. Hierbei spielten auch Routinemaßnahmen wie zum Beispiel kapilläre Blutentnahmen eine Rolle. Nach mehreren

Fersenpunktionen wurde bei 17 Neugeborenen eine Hypersensitivität der betroffenen Ferse im Vergleich zur Gegenseite beobachtet [47]. Die Effekte der Störung der somatosensorischen Prozesse konnten hierbei aber nicht nur lokal in den Regionen nachgewiesen werden, in denen es zu schmerzhaften Prozeduren kam, es handelte sich vielmehr um eine gesamtkörperliche Beeinflussung [47; 48]. Nachgewiesen werden konnte dies in einer Untersuchung bei Jugendlichen, die im Kleinkindesalter leichte und schwere Verbrennungen erlitten hatten [29]. Hier war das Schmerzempfinden am ganzen Körper im Vergleich zur Referenzgruppe deutlich erhöht. Des Weiteren konnte eine verminderte Empfindlichkeit in Zusammenhang mit thermischen und sensorischen Reizen gezeigt werden [140].

Es wird außerdem vermutet, dass sich frühe neonatale Schmerzerfahrungen auch auf die Struktur und Architektur des sich gerade in den ersten Lebenswochen stark entwickelnden Gehirns der Frühgeborenen auswirken und diese verändern. Betroffen scheint hierbei vor allem der N-methyl-D-Aspartat (NMDA) Rezeptor, der vor allem für Lernen und Gedächtnis von Bedeutung ist [9; 19].

Darüber hinaus konnten konkrete langfristige Komplikationen wie Hirnblutungen und eine Verschlechterung der Atemsituation bis hin zur Entwicklung eines Atemnotsyndroms beobachtet werden [121].

Die größten Patientenkollektive wurden in mehreren Studien von Taddio eingeschlossen, die sich auf in der Neonatalperiode beschnittene Jungen beschränkte. Während der Vorsorgeimpfungen wurden ihre Schmerzreaktionen als deutlich ausgeprägter als bei nicht beschnittenen Jungen eingestuft. Dieser Effekt zeigte sich nicht so ausgeprägt bei Kindern, denen vor der Beschneidung eine lokalanästhesierende Creme aufgetragen wurde [133; 134; 135].

Festzustellen war außerdem, dass die diskutierten langfristigen Folgen auch noch in der Pubertät im Vergleich zu Reifgeborenen eine wesentliche Rolle spielen [29]. Da sich Frühgeborene der 28.-32.SSW über 10 invasiven Eingriffen pro Tag unterziehen müssen, ist das Thema Langzeitfolgen von Schmerz in dieser Patientengruppe besonders relevant. Des Weiteren zeigte sich in genau dieser Patientengruppe, dass besonders starke Cortexreaktionen auf Schmerzreize messbar waren [15]. Gerade bei sehr kleinen Frühgeborenen mit einem langen intensivmedizinischen Aufenthalt sowie häufigen invasiven Maßnahmen konnte ab dem sechsten Lebensmonat ein erhöhtes Basallevel

des Stresshormons Cortisol festgestellt werden [64]. Gleichzeitig konnte bei 87 Frühgeborenen unter 28 SSW nach repetitiven Schmerzreizen während der postnatalen Periode im korrigierten Alter von 32 SSW eine niedrigere Cortisolausschüttung sowie eine eindeutige mimische Reaktion auf Schmerzreize gezeigt werden [65].

Grunau et al. untersuchten 36 ehemalige Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1000g mit einer reifgeborenen Referenzgruppe. Die frühgeborenen Kinder gaben in der späteren Kindheit im Vergleich zu der Referenzgruppe signifikant häufiger somatische Probleme ohne klaren organischen Bezug an, sie neigten zur Somatisierung [64].

In einer von Anand und Scalzo durchgeführten Studie an Ratten aus dem Jahre 2000 ließ sich aufzeigen, dass eine exzessive Aktivität von NMDA-Rezeptoren durch sich wiederholende Schmerzereignisse zu einer Schädigung in der Entwicklung von Neuronen führen kann. Es wurden Apoptosevorgänge sowie verminderte Hirnvolumina und Regulationsstörungen beschrieben [19]. Ursächlich wurde hierbei der Neurotransmitter Glutamat angesehen. In der untersuchten Studiengruppe kam es hiernach zu einer vermehrten Ausbildung von Angststörungen, Hyperaktivitäts-Syndromen, einer gestörten Schmerzempfindlichkeit, vermehrtem Stressempfinden sowie teilweise autoaggressiven Verhaltensmustern [9].

Zusammenfassend lassen sich sicherlich keine globalen Rückschlüsse auf die Auswirkungen von Schmerz ziehen. Jedoch gibt es inzwischen verschiedene Erkenntnisse, die einen Einfluss von sich wiederholenden Schmerzereignissen auf die Entwicklung der Kinder verdeutlichen. Ein Vermeiden von solchen Schmerzzuständen tritt deshalb immer mehr in den Vordergrund. Die insbesondere langfristigen Folgen sind hierbei von Kind zu Kind verschieden.

1.1.3. Erfassung von Schmerzen beim Früh- und Neugeborenen

Gerade in Hinblick auf die fehlende Möglichkeit der sprachlichen Äußerung von Früh- und Neugeborenen bezüglich Schmerzempfinden rücken Methoden zur Objektivierbarkeit von Schmerzen bzw. die Einschätzung von Ärzten und Pflegepersonal in den Fokus [41]. Dabei lassen sich insbesondere bei physiologischen Parametern wie der Herzfrequenz nicht immer sichere Rückschlüsse auf Schmerzen ziehen [36], da sie

von verschiedenen Einflussfaktoren abhängen.

Stressbedingte Reaktionen bei Früh- und Neugeborenen zeigen sich in verschiedenen biochemischen und hormonellen Parametern sowie in Veränderungen von Verhaltensmustern und Vitalparametern [76]. Da zum Nachweis von plasmatischen Veränderungen sich wiederholende Blutabnahmen notwendig würden, können diese Parameter nicht dauerhaft erhoben werden. Es ist demnach von enormer Wichtigkeit objektivierbare Methoden zu entwickeln und zu etablieren.

1.1.3.1. Körperliche Stressäußerungen/Verhaltensänderungen

Neugeborene zeigen als Reaktion auf Schmerzreize und Stress recht spezifische Verhaltensmuster. Dabei spielt eine Veränderung der Mimik eine große Rolle. Beispiele sind zusammengezogene Augenbrauen, zusammengekniffene Augen, beim Schreien verzogener Mund, angespannte Zunge, betonte Nasolabialfalte, Kinnzittern, Weinen, Wimmern sowie Veränderungen der Körperhaltung (Arm-, Bein-, Finger-, Zehen- und Rumpfhaltung, motorische Unruhe) [63]. Dabei ist zu beachten, dass gerade die mimischen Reaktionen in Folge von einer oftmals stattfindenden partiellen Bedeckung des Gesichtes (durch z.B. Phototherapie und die damit verbundene Bedeckung der Augen) nur eingeschränkt sichtbar sind. Eine besonders ausgeprägte Form sind Veränderungen in komplexen Verhaltensmustern, wie dem Wach-Schlaf-Rhythmus. Eine Kombination aus mimischen Veränderungen mit einem Anstieg von physiologischen Parametern wird als am sensitivsten beschrieben [63].

1.1.3.2. Vegetative Parameter

Als akute Folge von Schmerzen kann bei früh- und neugeborenen Kindern eine Veränderung in objektivierbaren physiologischen Parametern nachgewiesen werden. Es kommt demnach in vielen Fällen zu einem Anstieg der Herzfrequenz, einer erhöhten Atemfrequenz, einem Anstieg von pCO₂ sowie des Blutdrucks. Da bei diesen Parametern auch allgemeiner Distress eine große Rolle spielt, sind sie zur direkten Evaluation von Schmerz zu unspezifisch [10]. Sie sind demnach vor allem in Kombination mit anderen Parametern von großer Wichtigkeit [30; 46]. Einflussfaktoren sind außerdem

Infektionen, Hirnblutungen, vorrangegangene Operationen, Stoffwechselstörungen etc. Weiterhin konnte bereits in mehreren Studien eine erhöhte Aktivität der palmaren Schweißdrüsen inklusive einer Zunahme der Hautleitfähigkeit gesehen werden [39; 78]. Die vorliegende Studie basiert auf diesen Erkenntnissen.

1.1.3.3. Hormonelle und biochemische Schmerz- und Stressäußerungen

Wie bereits erwähnt, konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass es auch schon bei früh- und neugeborenen Kindern zu einer Ausschüttung von verschiedenen endokrinen Substanzen als Folge von Schmerz- und Stresszuständen kommt. Hierbei stehen vor allem die klassischen Stresshormone wie Katecholamine, Cortisol, Renin, Endorphine und Vasopressin im Mittelpunkt [52; 64]. Eine Studie von Slater et al. konnte einen messbaren Anstieg von Hämoglobin im somatosensorischen Cortex bei Frühgeborenen über der 25.SSW nachweisen. Diese Effekte waren bei wachen Kindern größer als bei schlafenden [123; 124].

1.1.3.4. Schmerzskalen

Es gibt inzwischen mehr als 20 verschiedene Schmerzskalen für Früh- und Neugeborene, die jeweils auf einem Punktesystem basieren und anhand von Beobachtungen von Personen klassifiziert werden. Sie dienen als Standard in der Fremdbeurteilung und sind somit von großer klinischer Bedeutung. Hierbei spielen sowohl Verhaltensmuster als auch physiologische Parameter eine Rolle. Die Skalen unterscheiden sich in der Anwendbarkeit in Hinblick auf Gestations- und Lebensalter der Kinder, Anzahl der zu bewertenden Merkmale, der Objektivierbarkeit, der Dimensionalität sowie der Situation, in der sich die Kinder befinden. Dabei zu erwähnen sind vor allem der Schmerz- und Sedierungs-Score nach Hartwig, der Berner Schmerz-Score für Neugeborene sowie Comfort-Score, PIPP-Score (Premature Infant Pain Profile), NIPS (Neonatal Infant Pain Scale) und NFCS (Neonatal Facial Coding System) [35; 41; 72; 108; 138].

Die nachfolgende Tabelle zeigt die wesentlichen Schmerzskalen mit ihren Inhalten auf. Hierbei wird deutlich, dass sämtliche Skalen nur einen Teil des Schmerzprozesses

abbilden können. Trotzdem sind sie das Mittel der Wahl in der Fremdbeurteilung und dienen der Validierung der beobachteten Parameter.

Schmerzskala	Mimische Veränderungen	Bewegungen	Schreien	Vigilanz/ Schlaf	Verhalten	Muskeltonus	Gesichtsfarbe	Sonstige Kriterien
NIPS	+	+	+	+	+			
BFS	+	+				+		
DNVNI	+	+		+			+	
DAN	+	+	+					
SUN	+	+	+	+	+	+		
BPSN	+		+	+	+	+	+	Dauer bis Beruhigung
PAIN	+		+	+		+		
COVERS	+	+	+	+			+	
NNICUPAT	+	+		+			+	Einschätzung der Pflegekraft
PIPP	+			+	+			Gestationsalter
COMFORT-B	+	+	+		+	+	+	
PAT	+		+	+	+			Einschätzung der Pflegekraft
CRIS	+		+	+	+			
CHIPPS	+	+	+			+		
LIDS	+	+	+		+	+		Exzitabilität
N-PASS	+		+	+	+	+		
EDIN	+	+			+		+	Kontakt zur Pflegekraft
Hartwig	+	+		+	+			Atmung, Aspiration

Tab. 1: Übersicht Schmerzskalen und deren Inhalte [122]

1.2. Hautleitfähigkeit als Parameter zur Erkennung von Schmerzen und Stress bei Früh- und Neugeborenen

In der letzten Zeit hat sich die Hautleitfähigkeit als valider, nicht-invasiver und somit nicht schmerzhafter, physiologischer Parameter zur Schmerz- und Stresserfassung etabliert. Die Aktivität der Hautleitfähigkeit konnte zuverlässig schon bei Frühgeborenen der 29.SSW nachgewiesen werden [129; 130; 131]. Auch in unreiferen Kindern (bis hin

zur 22.SSW) war es teilweise möglich, die Hautleitfähigkeit als Parameter zu nutzen [101]. Es zeigte sich, dass die Hautleitfähigkeit während einer kapillären Fersenblutentnahme mit der Schreidauer korrelierte. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass das emotionale Schwitzen und somit die Hautleitfähigkeit umso auswertbarer waren, je älter die Kinder bei Geburt waren [130].

1.2.1. Elektrodermale Aktivität

Johnson und Lobin führten 1966 mit dem Sammelbegriff „Elektrodermale Aktivität“ (EDA) eine Bezeichnung ein, die sämtliche elektrische Phänomene der Haut zusammenfasst. Es werden sowohl aktive als auch passive Eigenschaften eingeschlossen.

Die EDA wurde hierbei bereits schon in den siebziger Jahren bei Neugeborenen untersucht [87]. Es zeigte sich, dass das Hautleitfähigkeitslevel in den ersten vier Lebenstagen deutlich anstieg. Es wurde angenommen, dass sich die Schweißdrüsen in dieser Zeit besonders stark ausprägen. Im Jahre 1990 wurde erstmals eine Studie über Hautleitfähigkeit bei Neugeborenen in Zusammenhang mit Schmerz veröffentlicht. Mit den damaligen Messmethoden konnte bei Kindern unter der 36.Woche keine Auswirkung auf die EDA in Hinblick auf Schmerzreize nachgewiesen werden. Bei Kindern über der 36.Woche gab es allerdings starke Anstiege als Reaktion auf kapilläre Blutabnahmen an der Ferse [57]. Nach der Jahrtausendwende war Storm mit ihren Studien ausschlaggebend, dass die EDA bei Früh- und Neugeborenen wieder stärker in den Fokus rückte [42; 70; 129; 130; 131].

Die elektrodermale Aktivität spiegelt dabei den sympathischen Teil des autonomen Nervensystems wider. Ausgelöst durch verschiedene innere und äußere Reize kommt es zu einem Auffüllen der Schweißdrüsengänge mit Schweißflüssigkeit sowie eine daran anschließende Wiederaufnahme der selbigen. Dies führt zu der Anpassung des Widerstandes, welcher sich wiederum in Veränderungen in der elektrischen Hautleitfähigkeit widerspiegelt [26]. Innerviert werden die ekkrinen Schweißdrüsen durch afferente Neurone des sympathischen Nervensystems. Parasympathische Anteile sind nicht vorhanden. Gerade in Hinblick auf die emotionale Verknüpfung des sympathischen Nervensystems wird der EDA eine große Bedeutung in Untersuchungen

zu Emotionen beigemessen [26].

1.2.2. EDA im peripheren Nervensystem

Die präganglionären sudorisekretorischen Neurone sind in der Substantia intermediolateralis (Stilling'sche Säule) im Spinalmark der thorakalen bis lumbalen Rückenmarkssegmente lokalisiert. Die Axone verlaufen vom lateralen Horn des Rückenmarks über die Vorderwurzel zum Ganglion und weiter zu den Schweißdrüsen. Hier führt der elektrische Nervenimpuls zur Sekretion. Inzwischen weiß man, dass die Aktivität der Schweißdrüsen vor allem durch die cholinerge Innervation des Sympathikus bestimmt wird. Zusätzlich ziehen vereinzelte adrenerge Fasern zur Schweißdrüse, die aber wahrscheinlich der Innervation der Myoepithelien der dermalen Anteile der Schweißdrüsen dienen [115]. Durch die Gabe von anticholinergen Substanzen kann die Schweißproduktion komplett gestoppt werden, was ebenfalls gegen eine Rolle der adrenergen Innervation spricht [26].

1.2.3. EDA im zentralen Nervensystem

Sudorisekretorische Neurone befinden sich unter supraspinaler inhibitorischer und exzitatorischer Kontrolle. Durch eine Studie von Sequeira, die an Katzen durchgeführt wurde, konnte die *Formatio reticularis* als Bereich der EDA-Steuerung angesehen werden [120]. Diese besteht aus *Medulla oblongata*, *Pons*, *Mesencephalon*, den *Raphekernen* sowie *Locus coeruleus*. In diesen Gebieten erfolgt die Verschaltung mittels noradrenerger, adrenerger, dopaminerger sowie serotoninerger Neurotransmitter. Sie durchzieht das ganze Hirnstammsegmentum bis hin zum Rückenmark und besteht aus zum Teil schwer voneinander abgrenzbaren, in einander übergehenden Kernsystemen. Sie gilt als Koordinationsstelle für Atem- und Kreislaufzentrum, Schlaf-Wach-Rhythmus sowie Auf- und Abregulation der Aktivität des gesamten Großhirnkortexes. Eine zentrale Rolle spielt sie außerdem in der neuronalen Kontrolle der EDA durch exzitatorische und inhibitorische Beeinflussung des ZNS. In Tierversuchen konnte hier durch stereotaktisch gezielte Reizungen EDA erzeugt werden. Ein Impuls der *Formatio reticularis* führte hierbei zu einer kortikalen Aktivierung. Nicht alle Impulse konnten

dabei im EEG aufgezeigt werden, was zu der Erkenntnis führte, dass ein Teil der Aktivierung subcortikal verbleibt [38].

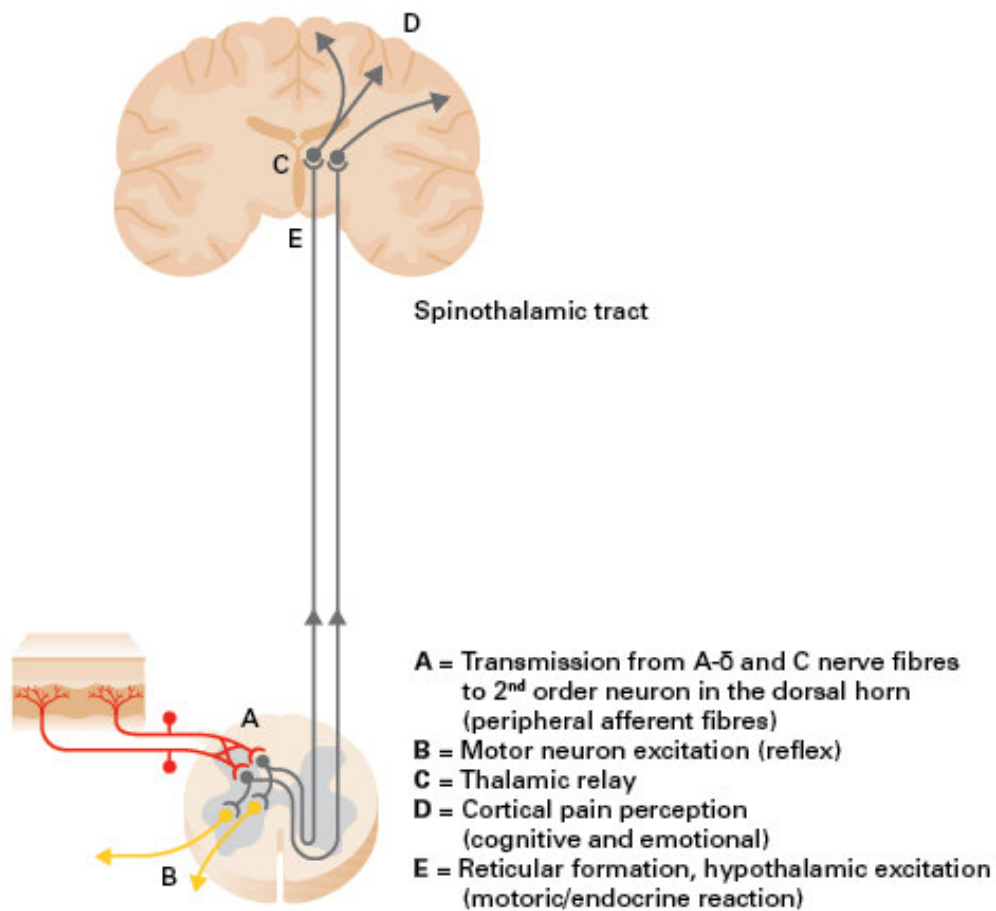


Abb 2: Übersicht EDA im zentralen Nervensystem [142]

Das neuronale limbisch-hypothalamische System hat in der Entstehung von EDA ebenfalls einen großen Anteil. Hierzu gehören Fornix, Gyrus cinguli, Amygdala, Hippocampus, Nucleus anterior thalami sowie die einzelnen Kerngebiete. Im ventroposterioren Teil des Hypothalamus entspringt hierbei die hypothalamo-reticulospinale sympathische Bahn, die über die Formatio reticularis zum Rückenmark verläuft. Nach der Passage des Tractus spinalis lateralis werden im Seitenhorn des Rückenmarks Synapsen mit den präganglionären sympathischen Neuronen gebildet. Auch zu diencephalen und telencephalen Strukturen sind Verbindungen beschrieben [102]. Sequeira und Roy konnten durch Stimulation des Hypothalamus bei Ratten und Katzen einen exzitatorischen Einfluss auf die EDA nachweisen [120].

Der sogenannte Papez-Kreis des limbischen Systems verläuft dabei vom Hippocampus

über Fornix und Mammilarkörpern über den Thalamus anterior und Gyrus cinguli wieder zurück zum Hippocampus. Er gilt als „Emotionszentrum des Gehirns“; dem limbischen System wird die Rolle als Funktionseinheit für emotionale Reaktionen zuteil. Die direkte Stimulation des Papez-Kreises erzeugte bei Katzen EDA-Reaktionen an den Pfoten [80]. Patienten mit umschriebenen Defekten in Gebieten des Gyrus cinguli haben signifikant geringer ausgeprägte elektrodermale Reaktionen. Direkte Stimulationen von Hippocampus und anteriorem Gyrus cinguli am offenen menschlichen Gehirn führen zu deutlicher exzitatorischer Modulation der EDA, was die Rolle des Papez-Kreises verdeutlicht.

Da der Hypothalamus als Ursprungsort der sympathischen Bahnen und unter anderem auch der Schweißdrüseninnervation klassifiziert ist, spielt die Verknüpfung zum Emotionszentrum eine große Rolle bei der Ausprägung der Schweißdrüsenaktivität. Die Stimulation der limbischen Anteile schlagen sich demnach in einer ipsilateralen Antwort im Sinne eines Anstiegs der Amplitude der EDA nieder. Somit kann man davon ausgehen, dass die Amplitude ein Parameter für die Ausprägung der emotionalen Erregung ist [3]. Auch durch Reizungen der Amygdala konnten in Tierversuchen elektrodermale Reaktionen erzeugt werden. Bei Menschen gibt es in diesem Zusammenhang nur vereinzelte Untersuchungen an psychiatrisch erkrankten, vor allem schizophrenen Personen. In PET-Untersuchungen zeigten sich widersprüchliche Ergebnisse bezüglich der Bedeutung der Amygdala [120]. In einer direkten Stimulation des Gehirns ließ sich allerdings über die Amygdala die stärkste Aktivität erzeugen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Kontrolle der EDA ein komplexes Zusammenspiel von peripherem und zentralem Nervensystem darstellt. Im Mittelpunkt steht dabei der Zusammenhang von emotionaler Erregung und Aktivierung des hypothalamisch-limbischen Systems und als Folge davon die Verstärkung von EDA.

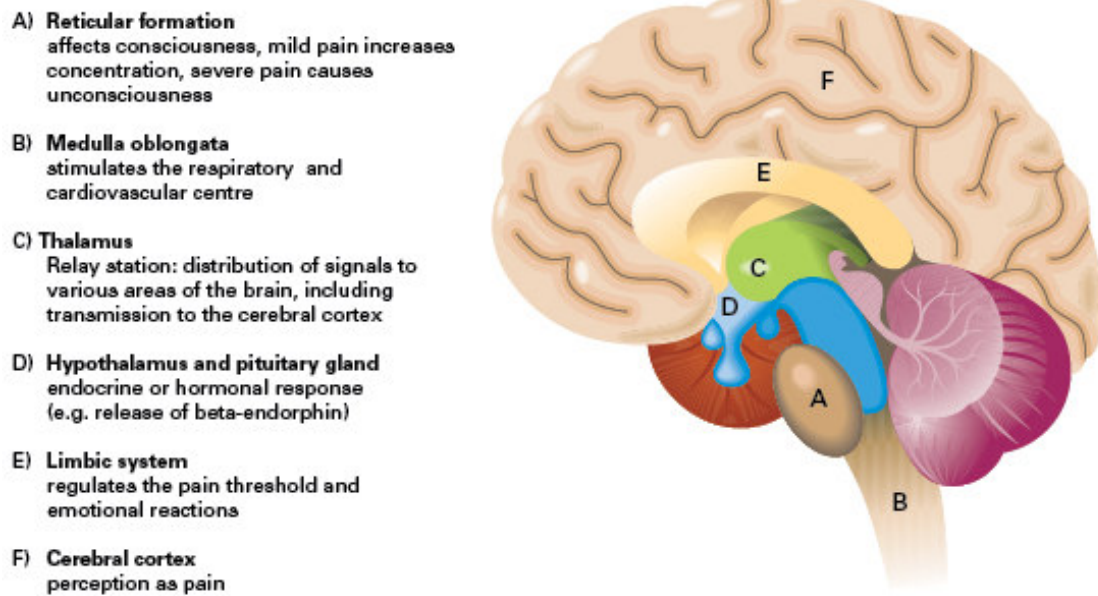


Abb. 3: Graphische Darstellung Hirnregionen und Funktionen [142]

1.2.4. Anatomie der Haut und Schweißdrüsen

Der Aufbau der Haut unterscheidet sich an verschiedenen Körperstellen deutlich. Da die für EDA-Messungen besonders wichtigen Stellen die palmaren und plantaren Hautflächen sind, bezieht sich der nächste Abschnitt im Besonderen auf diese Bereiche. Durch den Schichtenaufbau der Haut können drei Teile differenziert werden: Epidermis, Dermis und Subcutis.

Die Epidermis, die als einzige Schicht Kontakt zur Umwelt hat, besteht vor allem aus Epithelgewebe. Insgesamt können in der Epidermis die folgenden Schichten unterschieden werden: Stratum corneum, Stratum lucidum, Stratum granulosum, Stratum spinosum, Stratum germinativum. Erwähnenswert sei, dass die Epidermis an plantaren und palmaren Regionen eine besonders ausgeprägte Dicke von ca. 1mm hat, während sie ansonsten nur zwischen 50 und 200µm dick ist [112].

Durch Bildung einer Schutzschicht, bestehend aus Keratin, Lipiden und essentiellen Fettsäuren im Stratum corneum erfolgt eine Hautleitwerterniedrigung. Diese ist bei der Messung der EDA von Bedeutung. Dabei sorgen vor allem die Lipide in dieser Schicht dafür, dass die Permeabilität für Wasser und Elektrolyte limitiert wird. In Abhängigkeit

von ihrem Hydrierungsgrad und der Hauttemperatur wird somit die EDA beeinflusst. Im äußeren Bereich des Stratum corneum findet die Desquamation der Hornschuppen statt. Dieser Bereich trägt nicht zur Barrierefunktion bei. Die Epidermis fungiert somit als elektrischer Isolator, deren Widerstand mit ihrem Durchfeuchtungsgrad variiert. Ein anderes elektrisches Verhalten liegt dagegen in Dermis und Subcutis vor. In diesen Schichten befindet sich interstitielle Flüssigkeit um die Zellen und Hautanhangsgebilde. Durch den Elektrolytgehalt ist der elektrische Widerstand hier gering [112].

Die Dermis lässt sich in zwei Schichten untergliedern: Stratum papillare und Stratum reticulare. Das Stratum papillare stellt hierbei durch ein Hereinragen von vereinzelt Zapfen in das Stratum germinativum die Verbindungslinie zur Epidermis dar. Hier sind vor allem die Kapillarnetze lokalisiert. Das Stratum reticulare besteht vor allem aus Kollagenfaserbündeln und bildet die Lederhaut im eigentlichen Sinne.

Die Subcutis ist vor allem durch Bindegewebe gekennzeichnet. Der sekretorische Teil der Schweißdrüsen lässt sich ebenfalls der Subcutis zuteilen [112].

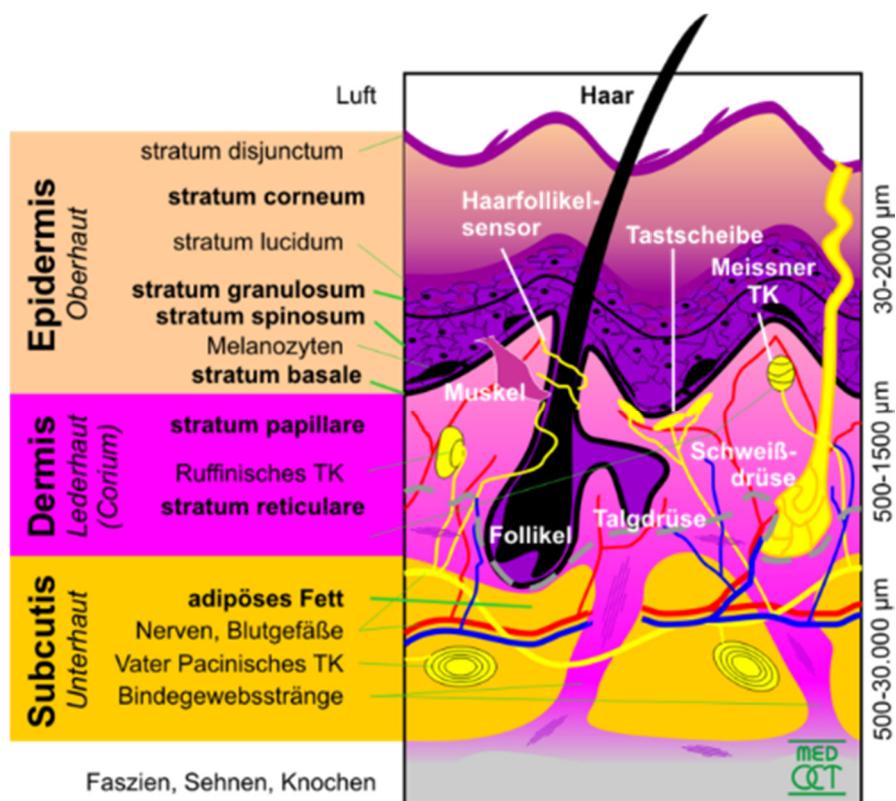


Abb. 4: Hautaufbau [143]

Schweißdrüsen befinden sich fast auf der gesamten Hautoberfläche. An den Fußsohlen und Handflächen können etwa 230-620 Schweißdrüsen/cm² bei Erwachsenen gefunden werden. Durchschnittswerte an anderen Körperstellen liegen bei um die 120 Schweißdrüsen/cm² [112]. In der Frühschwangerschaft befinden sich auf den Fußsohlen und Handflächen bis zu 3000 Schweißdrüsen/cm², diese Werte halbieren sich bis zur 40.SSW. Die Dichte ist auch postpartal weiter abnehmend. Es beginnen gleichzeitig in der Haut Reifungsprozesse, die dafür sorgen, dass die Schweißdrüsenfunktion zunimmt. Man geht davon aus, dass ca. 1/25 aller Drüsen aus der Fetalperiode im Erwachsenenalter noch existent sind [104]. Schweißdrüsen bestehen aus einem zentralen, aufgeknäultem Anteil, der je nach Literatur zu der Subcutis oder Dermis gezählt wird [112]. An den zentralen Anteil ist ein Ductus angeschlossen. Dieser zieht in die Epidermis, weshalb man einen dermalen von einem epidermalen Anteil unterscheidet. Beide Teile enthalten sekretorische Zellen. Der Ductus endet nach einem spiraligen Abschnitt, dem Akrosyngium, in einer Pore an der Hautoberfläche. Glatte Myoepithelien umgeben die Schweißdrüsen. Die Mehrzahl der menschlichen Schweißdrüsen sind ekkrine, also sezernierende Zellen. Sie sind in der 16.SSW an Hand- und Fußsohle und ab der 22.SSW am restlichen Körper funktionsfähig. Die Sekretion erfolgt hierbei bereits im zentralen Endstück, durch osmotischen Druck sowie Transportprozesse gelangt der Schweiß ins Innere. Im Ductus entsteht durch Natriumrückresorption hypotoner Schweiß. Je stärker die körperliche Aktivität ist, desto hypertoner wird der Schweiß, weil die Rückresorption nicht ausreichend stattfinden kann. Bestandteile des Schweißes sind Wasser, Natriumchlorid, Harnstoff, Ammoniak und Harnsäure. Elektrolyte spielen bei der elektrischen Leitfähigkeit die größte Rolle. Der variable Widerstand, der die phasischen Signaländerungen in der EDA erzeugt, ist Folge der Füllungs- und Reabsorptionsvorgängen in den Drüsen. Bei der Füllung der Ausführungsgänge entsteht durch Öffnung der Schweißdrüsen eine elektrische Verbindung mit der Oberfläche. So wird die elektrische Isolation der Epidermis unterbrochen. Verschließen sich die Ausführungsgänge der Schweißdrüsen wird der elektrische Durchfluss unterbrochen. Die Leitwerterhöhung ist somit rückläufig und die Anzahl elektrisch leitender Brücken nimmt ab.

Die Abgabe von Schweiß wird dabei meist im Zusammenhang mit thermoregulatorischer Funktion gesehen. Diese Art des Schwitzens wird deshalb auch als thermo-

regulatorisches Schwitzen bezeichnet. Thermisches Schwitzen konnte hierbei bei reifgeborenen Kindern von Geburt an festgestellt werden. Frühgeborene Kinder brauchten etwa zwei Wochen, um diesen Entwicklungsrückstand aufzuholen [112; 113]. Die für unsere Studie wesentliche Art des Schwitzens wird als emotionales Schwitzen klassifiziert. Hierbei handelt es sich um eine gesteigerte Schweißdrüsenaktivität als Folge von emotionalen Reizen. Ursächlich wird hierbei die Nähe des Hypothalamus zum limbischen System angesehen (s.o.).

Es zeigte sich, dass vor allem die Gebiete der Handflächen und Fußsohlen (die palmaren und plantaren Hautflächen) für Untersuchungen des isolierten emotionalen Schwitzens von Nutzen sind. Eine Rolle des thermoregulatorischen Schwitzens in diesen Gebieten ist umstritten, wird aber eher als fehlend angesehen [26].

1.2.5. Messprinzip der elektrodermalen Aktivität- Physikalische Grundlagen

Die elektrodermale Aktivität (EDA) bezeichnet Veränderungen der elektrischen Eigenschaften der Haut. Es wird zwischen endosomatischer und exosomatischer Methode unterschieden. Die endosomatischen Messungen beinhalten die vom Organismus erzeugte, endogene Änderung des elektrischen Potentials, kurz SP (skin potential). Bei der EDA liegt der Fokus allerdings vor allem auf der exosomatischen Methode. Durch Anlegen von Elektroden lassen sich in einer Gleichstrommessung messbare Veränderungen der Hautleitfähigkeit und somit der autonomen Innervation der Schweißdrüsen aufzeichnen.

Die Gleichstrommethode besteht aus einer Konstantstrom- oder Konstantspannungsmethode. Bei der Konstantspannungsmethode wird die Hautleitfähigkeit (skin conductance: SC), in dem Konstantstromverfahren der Hautwiderstand (skin resistance: SR) bestimmt. In dieser Studie wurden sämtliche Messungen mithilfe der Konstantspannungsmethode durchgeführt. Durch Hinzufügen eines dritten Buchstaben zu den Abkürzungen wird zwischen phasischen und tonischen elektrodermalen Aktivitäten unterschieden. Tonische EDAs zeigen nur langsame Veränderungen, sie sind vor allem für reaktionsfreie Intervalle typisch. Sie erhalten den Buchstaben L für „level“. Phasische Anteile der EDAs ändern sich hingegen schnell. Sie werden als „reaction“ oder „response“ bezeichnet und somit mit R abgekürzt. Insgesamt

setzt sich so ein Drei-Buchstaben-Code zusammen, der die beschriebenen Differenzierungen widerspiegelt.

Im Folgenden werden vereinzelte Parameter näher beleuchtet.

Grundleitfähigkeit (SCL: skin conductance level):

Als Grundleitfähigkeit ist die Grundaktivität der EDA gekennzeichnet. Sie stellt die Entwicklung über einen bestimmten Zeitraum dar, die durch eine vermehrte Schweißreaktion bedingt ist. Sie ist dabei unabhängig von einzelnen Reizen zu sehen. Die Abkürzung für die Grundleitfähigkeit lautet SCL, ihre Einheit ist (Mikro)Siemens [μ S] [26].

Amplitude (SCR.amp: Amplitude der skin conductance reaction):

Die SCR.amp definiert die maximale Auslenkung einer elektrodermalen Reaktion. Auslöser der Veränderung ist ein Reiz, es entstehen monophasische Signale. Die monophasischen Signale der Leitfähigkeit werden in der SI Einheit (Mikro)Siemens [μ S] gemessen.

Diese Auslenkung ist patientenbezogen unterschiedlich und wird u.a. durch die Reizintensität und die klinische Verfassung des Patienten mitbestimmt. Als Amplitudenkriterium definiert man die minimale noch als Reaktion erkennbare Auslenkung der elektrodermalen Aktivität. Ihre Einheit ist Mikrosiemens (μ S). Reaktionen unterhalb des Amplitudenkriteriums sprechen hierbei für einen sogenannten Nonresponder. Diese Personen erzeugen keine EDA. Dabei gibt es keinerlei Reaktionen auf Schmerzen, Geräusche, Berührungen oder sonstige Standardreize. Die Inzidenz beträgt 10-20%. Diesem Umstand wird kein Krankheitswert beigemessen, es konnte bisher kein Zusammenhang zu Regulationsstörungen oder Hauterkrankungen festgestellt werden.

Teilweise können Überlagerungsphänome beobachtet werden, die auftreten, wenn eine zweite EDA entsteht bevor die erste vollständig abgeklungen ist. Hierbei ist ein manuelles Nachparametrisieren von Nöten. Kriterien hierfür wurden von W.Boucsein [26] definiert.

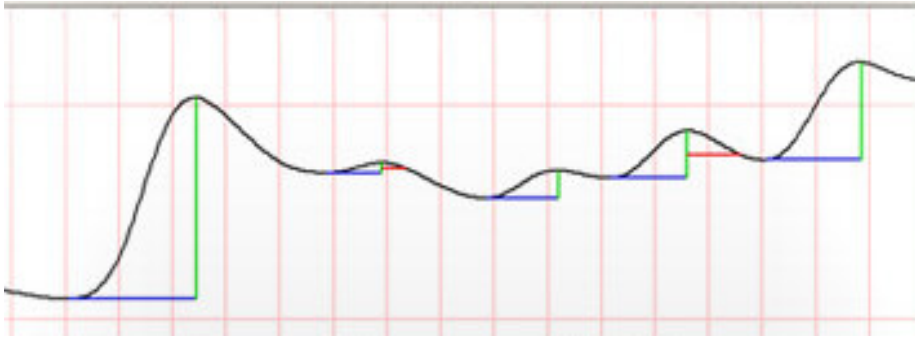


Abb. 5: Darstellung der EDA. Die grüne Linie symbolisiert die Amplitude

Frequenz (SCR/min: skin conductance reactions/min):

Die mittlere Anzahl der SCR pro Minute wird als Maß der Spontanaktivität klassifiziert. Bei einem anhaltenden Umgebungsreiz kommt es somit zu einer vermehrten Zahl an elektrodermalen Reaktionen, die umgerechnet werden in Reaktionen pro Minute. Die Frequenz gilt als sensitivster Parameter der elektrodermalen Aktivität [128].

Die Schweißdrüsen werden bei der Messmethode der elektrodermalen Aktivität nicht geschädigt, es wird kein Schmerzreiz gesetzt. Dabei ist zu beachten dass ein unabhängiger Stromfluss an beiden Elektroden ohne Kontakt der Elektroden untereinander stattfindet. Da es in vergangenen Studien zu sogenannten Drifts, einem schleichenden, sich entwickelnden Anstieg des SCL kam, empfiehlt sich ein frühzeitiges Aufbringen der Elektroden.

Bei der Auswertung der EDA sollten vor allem die Umgebungsgegebenheiten, mögliche Messfehler sowie externe Einflüsse beachtet werden. Ein besonderer Stellenwert kommt hierbei den Decken- und Bodeneffekten zuteil. Ist das SCL in der Anfangsmessphase schon sehr hoch, ist durch den sogenannten Deckeneffekt die Zunahme des mittleren SCL nur begrenzt möglich [26]. Im Umgekehrten gilt dies für den Bodeneffekt. Dies wurde in der Auswertung berücksichtigt.

1.2.6. Schmerz- und Stresserkennung

In den letzten Jahren hat sich die Hautleitfähigkeit immer mehr als sensitiver Parameter zur Schmerz- und Stresserfassung etabliert.

Dabei führten vor allem die Studien von Hanne Storm dazu, dass vermehrt im Bereich der Schmerzempfindung in Verbindung mit Hautleitfähigkeit geforscht wurde.

Überblick Studienlage:

Besonders in der peri- und postoperativen Schmerztherapie gab und gibt es immer wieder Studien, die die Hautleitfähigkeit als einen physiologischen Parameter beinhalten/beinhalteten.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die aktuelle Studienlage.

Autor Jahr	Patientenkollektiv	Methoden	Ergebnisse
Karpe 2013	32 beatmete und sedierte Früh- und Neugeborene (34.-39.SSW) zwischen dem 2.-6. Lebenstag	Hautleitfähigkeit während kap. Fersenblutentnahme und endotrachealem Absaugen	Anstieg der SCR/min während Schmerzreiz [87]
Sabourdin 2013	12 Kinder (8,4 +/- 5 Jahre)	Provozierter Schmerzreiz während Desfluran-Anästhesie bei HNO-Operationen	Keine Reaktion der Hautleitfähigkeit auf den Schmerzreiz (ebenfalls keine messbaren Veränderungen bei Herzfrequenz und Blutdruck) [114]
Strehle 2013	67 Kinder unter 16 Jahren	Hautleitfähigkeit im Vergleich zu Wong-Baker FACES Pain Rating Scale (WBFS) bei leichten Verletzungen	Keine Korrelation zwischen selbst eingeschätztem Schmerz und NFSC [132]

Savino 2013	150 Kinder (5-16 Jahre)	Hautleitfähigkeit im Vergleich zu WBFS während venöser Blutentnahme	Signifikant höhere NFSC während Blutentnahme [116]
Dalal 2013	31 Säuglinge (8,9 Monate +/- 1,9 Monate)	Hautleitfähigkeit im Vergleich zu NFCS Schmerzskala	Sensitivität von 90,9% und Spezifität von 51,4% von Hautleitfähigkeit in Bezug auf Empfinden von mittlerem bis großem Schmerz laut NFCS [40]
Tristao 2011	41 gesunde, reifgeborene Kinder	Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung, NFSC vor, während und nach kap. Fersenblutentnahme	Signifikanter Anstieg/ signifikante Veränderungen in allen Parametern [137]
Munsters 2011	6 Kinder <28.SSW; 4 Kinder >28.SSW, mittleres postnatales Alter: 15d (+/- 3,9 d)	Hautleitfähigkeit vor, während und nach kap. Fersenblutentnahme im Vergleich zum Routine-Handling	Anstieg des SCL in allen Gruppen, Handling führte zu keiner Änderung des SCL [101]
Ledowski 2010	20 Kinder im Schulalter	Hautleitfähigkeit in Vergleich zu HF, RR bei unterschiedlicher Fentanylgabe	Keine signifikante Veränderung in NFSC vor und nach Fentanyl-Bolus [90]
Choo 2010	90 Kinder (7-17 Jahre)	NFSC Im Vergleich zu NRS nach chirurgischen Eingriffen	Keine signifikante Spezifität für postoperative Schmerzintensität [34]
Hullett 2009	180 Kinder (1-16 Jahre)	NFSC im Vergleich zu VAS Schmerzskala	Sensitivität von 90% und Spezifität von 64% für NFSC in Bezug auf Schmerzempfindung [78]

Eriksson 2008	32 gesunde Reifgeborene (40,2 SSW +/- 2,1) zwischen Lebenstag 3-5	Grundleitfähigkeit, Amplitude, NFSC bei taktilen und schmerzhaften Prozeduren	Kein signifikanter Anstieg in der Grundleitfähigkeit, größerer Anstieg der Frequenz und Amplitude bei schmerzhaften Prozeduren als bei taktilen Reizen [42]
Gjerstad 2008	20 Kinder (1 Tag- 11 Jahre)	Grundleitfähigkeit, Amplitude, NFSC vor, während und nach trachealem Absaugen bei beatmeten Kindern	Signifikanter Anstieg der NFSC, Grundleitfähigkeit, Blutdruck, COMFORT Score, kein signifikanter Anstieg bei Herzfrequenz und Amplitude [56]
Hellerud 2002	71 Früh- und Neugeborene in zwei Gruppen: Gruppe 1 älter als 1 Woche, Gruppe 2 postnatal, jeweils unterteilt nach Früh- und Reifgeborenen. Gruppe 1 im Median 22d alt (18-26). Frühgeborene postnatal 3d alt (1-6), Reifgeborene postnatal 3d alt (1-5),	Fersenblutentnahme als nozizeptiver Reiz, Routinehandling als taktiler Reiz	Frühgeborene: Signifikante Unterschiede in Grundlevel und NFSC, nicht bei Amplitude bei beiden Reizarten. Gemischtes Bild bei Reifgeborenen [75]
Storm 2000	50 Frühgeborene > 29.SSW, im Median 7d alt (1-25d)	Grundleitfähigkeit, Amplitude sowie NFSC vor, während und nach kap. Fersenblutentnahme	Ab dem 10. Lebenstag signifikante Reaktionen in Amplitudenhöhe und NFSC, bei Kindern ab der 34.SSW ebenfalls signifikante Unterschiede im SCL [129]

Tab. 2: Aktuelle Studienlage Schmerzen in Verbindung mit Hautleitfähigkeit. Anmerkung: NFSC (Number of Fluctuations in skin conductance/second), gleichbedeutend mit der Frequenz (SCR/min) in unserer Studie.

Dabei zeigte sich in den meisten der Studien, dass die Hautleitfähigkeit nicht als uneingeschränkt anwendbarer Parameter zu sehen ist. Während schmerzhaften Maßnahmen konnten dabei aber in mehreren Studien Reaktionen und somit Veränderungen einiger Hautleitfähigkeitsparameter gemessen werden. Eine Korrelation mit der Schmerzintensität war hierbei meist nicht signifikant nachweisbar. Zu beachten ist, dass oft nicht alle bzw. nur vereinzelte Parameter der Hautleitfähigkeit ausgewertet wurden. Allerdings waren sich die Autoren einig, dass die Hautleitfähigkeit durchaus als ergänzender Parameter in den klinischen Alltag zu integrieren ist. Vor allem die Kombination aus Schmerzskaleten und der Hautleitfähigkeit scheint hierbei ein sinnvoller Ansatz zu sein.

1.3. Zuckerstoffe als Analgetika

Oral applizierte Zuckerstoffe wie Glucose und Saccharose in Konzentration von 20-30% wurden in zahlreichen Studien als analgetisch wirksam belegt. In den meisten Untersuchungen wird hierbei von einer endogenen Opioid-Freisetzung ausgegangen, die die Schmerzzustände verringert [37; 105; 109]. Eine erhöhte Beta-Endorphin-Konzentration war hingegen nicht nachweisbar [135].

Im Mittelpunkt der Studien steht hierbei die kapilläre Fersenpunktion. Es konnte mehrfach gezeigt werden, dass durch Gabe von Zuckerstoffen Schreizeiten, Pulsanstiege und Schmerzscores reduziert werden konnten [29; 43; 71; 126].

Aber auch für venöse Blutentnahmen war der Effekt ähnlich zu beobachten [85]. Teilweise ließ sich durch Zuckerstoffgaben erreichen, dass kapilläre Blutentnahmen bei Kindern die gleichen Schmerzscores erzielten wie venöse Blutabnahmen, die allgemein als weniger schmerzhaft angesehen werden [43]. Es gab allerdings auch Untersuchungen, die isolierte Verbesserungen in Parametern wie Schreizeit und Schmerzskaleten zeigten, aber in Hinblick auf physiologische Parameter wie Herzfrequenz und Sauerstoffbedarf keine Auswirkungen aufzeigen konnten [16].

Auch das nicht-nutritive Saugen („Schnullern“) in Kombination mit Glucose wurde mehrfach untersucht. Es zeigte sich, dass eine Zuckergabe in Kombination mit Saugen zu geringeren Schmerzreaktionen führte. Alleiniges Saugen wirkte nur analgetisch, wenn die Kinder mindestens 30mal/Minute z.B. an einem Schnuller saugten [22].

Bei subkutanen Injektionen, z.B. im Rahmen von Erythropoetin-Gaben wurde ebenfalls ein analgetischer Effekt nachgewiesen. Hier spielte die Kombination mit Schnullern bei Frühgeborenen keine große Rolle, bei reif geborenen Kindern potenzierten sich die Effekte [32].

Bei augenärztlichen Untersuchungen im Rahmen des Retinopathia prätermorum (ROP)-Screenings konnte durch nicht-nutritives Saugen reduzierte Schmerzreaktionen nachgewiesen werden. Saccharose brachte hier keine weiteren analgetischen Effekte [27; 58].

In einer weiteren Untersuchung wurde von Vezyroglou et al. an 32 Frühgeborenen die Wirksamkeit von 20%iger Glucose beim oropharyngealem Absaugen anhand des PIPP-Scores untersucht. Die Kinder der Studie von Vezyroglou et al. überschritten sich zum Teil mit den in dieser Studie untersuchten Kindern. Es konnte keine signifikante Reduktion des PIPP-Scores nach Glucose nachgewiesen werden [139].

Eine beliebte Kombination stellte der Gebrauch von anästhetischen Cremes wie z.B. EMLA und oraler Zuckerstoffgabe dar. Die alleinige Verwendung der Cremes führte hierbei zu einem geringeren Schmerzempfinden. In der Kombination der beiden analgetisch wirksamen Mittel konnten im Vergleich allerdings bessere Ergebnisse erzielt werden als bei alleinigem Gebrauch von Zuckerstoffen [1; 21; 100].

Der Einfluss oraler Zuckerlösungen auf die Hautleitfähigkeit wurde bislang in großem Umfang nur in den oben erwähnten Untersuchungen von Hanne Storm analysiert. Hierbei konnte kein Effekt von oral applizierter Glucose auf Schmerzreaktionen im Vergleich zu Placebo gezeigt werden. Im Jahr 2012 erschien zudem eine kleine klinische Studie von Josanne Munsters, die 10 Frühgeborene mit einem mittleren Gestationsalter von 28+1 SSW untersuchte. Hier führte 30%ige Glucose bei kapillären Fersenblutentnahmen zu einem Anstieg des SCL während der Applikation. Eine analgetische Wirkung wurde nicht untersucht [101].

	Patientenkollektiv	Prozedere	Verwendete Stoffe	Zielsetzung	Ergebnis
Storm 2002	48 Frühgeborene, mittlere SSW: 32, mittleres postnatales Alter: 14d	Kapilläre Blutentnahme an der Ferse	Je Gruppe 12 Kinder: - 2ml 15% Saccharose - 1ml 25% Saccharose - Milch über Magensonde - Milch + 25% Saccharose über Magensonde Vor der zweiten Messung erhielten die Kinder Aqua.	Unterschiede im SCL	Keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Hautleit- fähigkeit zwischen den Messungen (Verum vs. Placebo) [131]
Munsters 2012	6 Kinder <28.SSW; 4 Kinder >28.SSW, mittleres postnatales Alter: 15d	Kapilläre Blutentnahme an der Ferse	0.5 ml 30% Glucose	Unterschiede im SCL	Glucosegabe führte zu einem Anstieg der Hautleitfähigkeit während der Applikation, keine analgetischen Untersuchungen [101]

Tab. 3: Studie H.Storm [131]; J.Munsters [101]

Im Unklaren ist man sich bezüglich der Wiederholbarkeit der Glucosegaben und der genauen Dosierung [126]. Es konnte gezeigt werden, dass sich durch wiederholte Zuckergaben Potenzierungen erzielen ließen [85]. Zu einer Gewöhnung und Abschwächung des analgetischen Effekts kam es nicht [44].

In vereinzelt Untersuchungen wurde die These vertreten, dass es bei Frühgeborenen unter der 31.SSW und dem wiederholten Gebrauch von Saccharose zu einer schlechteren neurologischer Entwicklung kommen könnte. Bei 103 Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter 31 SSW erfolgte randomisiert die Gabe von 0,1ml 25% Saccharose oder Placebo (Aqua) vor invasiven Maßnahmen. Diese Kinder erhielten über sieben Tage mehrfache Gaben. Im postkonzeptionellen Alter von 36 Wochen korrelierte die zunehmende Häufigkeit von Saccharose-Gaben mit einem schlechterem Score für Aufmerksamkeit und Orientierung sowie für die motorische Entwicklung. Es zeigten sich hierbei Defizite in Aufmerksamkeit und Orientierung sowie in der motorischen

Entwicklung. Es handelte sich allerdings auch um multimorbide Kinder, bei denen das Risiko eines schlechteren neurologischen Outcomes bereits bestand [86].

Eingesetzte Zuckerstoffe in den Studien waren Glucose, [16; 44], Dextrose [93] und Saccharose [1; 21; 58; 71; 85; 86; 110; 125; 126] in Konzentrationen zwischen 20 und 30%.

Es kam bereits mit der geringsten Dosierung zu einem analgetischen Effekt. In einer Metanalyse aus dem Jahre 1997 wurde 24%ige Saccharose bei termingeborenen Kindern als am besten wirksam ermittelt. Eine weitere Erhöhung der Konzentration brachte keinen Effekt auf die Wirksamkeit [125; 126].

Im Rahmen der oralen Applikation wurden in direktem Zusammenhang Apnoen, Dyspnoe, Tachypnoe, Sättigungsabfälle, Bradykardien und Tachykardien beobachtet. Hierzu kam es im Besonderen bei Kindern unter der 32.SSW [55]. Des Weiteren bleibt zu diskutieren, ob durch anteilige Fruktosegaben eine hereditäre Fruktoseintoleranz demaskiert werden könnten. Eine mögliche Auswirkung der oralen Gabe der Zuckerstoffe auf den Blutglucosespiegel ist ebenfalls unklar.

Stevens B et al. kamen in der Cochrane Analyse aus dem Jahr 2010 zusammenfassend zu dem Schluss dass Zuckerstoffe prinzipiell zu einer sinn- und effektvollen Schmerzreduktion führen. Es wurden 44 randomisierte klinische Studien zu diesem Thema zusammengestellt und analysiert. Von den 44 Studien fanden 20 an reifgeborenen, 22 an frühgeborenen und zwei an reif- und frühgeborenen Kindern statt. 26 Studien untersuchten den Effekt von oral verabreichten Zuckerstoffen bei kapillären Blutentnahmen, fünf bei augenärztlichen Untersuchungen im Rahmen des ROP-Screenings, drei bei Circumcision, zwei bei venösen Blutentnahmen, zwei bei subkutanen Injektionen, eine bei Blasenkatheterisierung und eine bei Insertion eines nasogastralen Katheters. In den restlichen Studien handelte es sich um eine Kombination von schmerzhaften Maßnahmen. Für kapilläre und venöse Blutabnahmen konnte eine signifikante Schmerzreduktion nachgewiesen werden. Für die anderen schmerzhaften Prozeduren waren die Ergebnisse zum Teil widersprüchlich, weitere Studien wurden empfohlen [128].

1.4. Andere pharmakologische sowie nicht-pharmakologische Maßnahmen zur analgetischen Therapie/zur Vermeidung von Stress und Distress

Auf den Intensivstationen wurde in den letzten Jahren vermehrt versucht, durch Maßnahmen wie verstärkten Mutter-Kinder-Kontakt, Känguruhen und allgemeine Komfortmaßnahmen die Schmerzen der Früh- und Neugeborenen zu lindern. Da es kaum/keine Untersuchungen zu Pharmakodynamik und – kinetik bezüglich der analgetischen Wirkung von im Erwachsenenalter gebräuchlichen Analgetika für das Neugeborenenalter gibt, ist man grade in Hinblick auf mögliche unerwünschte Nebenwirkungen der Pharmaka sehr zurückhaltend. Barbiturate, Benzodiazepine sowie Opiate lösten in Mäuseversuchen in neugeborenen Tiere verstärkte Apoptoseraten und spätere Verhaltensauffälligkeiten aus [20; 50; 83]. In wieweit diese Ergebnisse auf menschliche Neugeborene übertragbar sind, ist nicht ganz klar. Lokale Anästhetika wie z.B. EMLA (Lidocaine/Prilocaine 5% Creme) werden in der Neonatologie zur Durchführung kleinerer invasiver Prozeduren, wie Lumbalpunktionen oder Venenpunktionen empfohlen. Bei der kapillären Blutentnahme zeigen sie keinen analgetischen Effekt, da auch das Drücken der Ferse im Anschluss an die Punktion als schmerzhafter eingestuft wird [10].

Bei reifgeborenen Kindern ließ sich hingegen zeigen, dass Haut-zu-Haut-Kontakt sowie paralleles Stillen bei Blutentnahmen zu weniger ausgeprägten Schmerzzuständen führten [103]. Auch durch das nicht-nutritive Saugen konnte gerade bei Fersenblutabnahmen gute Erfolge erzielt werden [82]. Stillen in Kombination mit Gabe von Zuckerstoffen erreichte hierbei die besten Ergebnisse [60]. Durch das Känguruhen sowie der Haut-zu-Haut-Kontakt insbesondere zu den Eltern konnten gute Erfolge in der Entwicklung der Frühgeborenen beobachtet werden. Auch die Stresslevel ließen sich so senken, was vor allem in einem erniedrigten Cortisolspiegel zu sehen war [61; 92].

Aber auch zu viel Kontakt zum Früh- und Neugeborenen kann Schmerzen auslösen und die Ruhephasen der Früh- und Neugeborenen gewinnen immer mehr an Bedeutung.

Auch auf den Intensivstationen wird heutzutage immer mehr Rücksicht auf die Ruhephasen gelegt. Pflegerische und ärztliche Tätigkeiten finden demnach gebündelt zu bestimmten Zeiten am Tag statt und werden auf den individuellen Rhythmus der Kinder angepasst. Dazwischen sollte es möglichst lange Ruhephasen geben, die es den Kindern

ermöglichen, sich von den Prozeduren zu erholen. Es zeigte sich, dass ein Versorgen der Kinder vor invasiven Maßnahmen wie z.B. der kapillären Blutentnahme eine erhöhte Schmerzreaktion hervorruft [106; 107]. Dies war vor allem in einer gesteigerten Herzfrequenz sowie verlängerten Weinphasen messbar [77]. In der durchgeführten Studie wurden deshalb sämtliche Messungen in das allgemeine Versorgen der Kinder zeitlich mit eingebunden.

1.5. Hypothese und Fragestellungen

In der vorliegenden Arbeit geht es um die Untersuchung der Entwicklung der Hautleitfähigkeit und ihrem möglichen Einsatz in der Schmerzevaluation bei Frühgeborenen in den ersten Lebenstagen. Außerdem soll herausgefunden werden, ob das oropharyngeale Absaugen als schmerzhaftes Prozedur zu einer Veränderung in der Hautleitfähigkeit führt.

Des Weiteren war es unser Studienziel die Schmerztherapie neonatologischer Patienten auf den Intensivstationen unter CPAP-Therapie und der damit verbundenen Prozedur des oropharyngealen Absaugens zu verbessern. Dabei wird überprüft, ob die orale Verabreichung einer Glucose 20%-Lösung bei Frühgeborenen >1500g zu einer signifikanten Reduktion der Veränderung der Hautleitfähigkeit und einer Reduktion der Veränderung physiologischer Parameter beim oropharyngealen Absaugen führt. Die hierbei verwendeten Daten wurden im Rahmen einer prospektiven, placebokontrollierten verblindeten klinischen Prüfung erhoben.

Die konkreten Fragestellungen lauten somit:

1.5.1. Hauptfragestellung:

1. Wie entwickelt sich die Hautleitfähigkeit bei Frühgeborenen >1500g in den ersten Lebenstagen?

1.5.2. Sekundäre Fragestellungen:

2. Ist es möglich die elektrodermale Hautleitfähigkeit in den ersten Lebenstagen als Parameter zur Schmerzbeurteilung bei Frühgeborenen einzusetzen?
3. Führt das oropharyngeale Absaugen an sich zu einer Veränderung der Hautleitfähigkeit?
4. Führt eine orale Glucosegabe vor oropharyngealen Absaugen zu einer Veränderung der elektrodermalen Hautleitfähigkeit?
5. Gibt es unterschiedliche Reaktionen in den Vitalparametern bei Glucose- und Placebogaben während des oropharyngealen Absaugens?

2. Methodik

2.1. Art der Studie/Trial design

In der durchgeführten Studie handelte es sich um eine prospektive, randomisierte, placebokontrollierte doppelblinde monozentrische Cross-over-Studie, die auf den neonatologischen sowie intensivmedizinischen Stationen der Universitätskinderklinik durchgeführt wurde. Untersucht wurde die Entwicklung der Hautleitfähigkeit in den ersten Lebenstagen, der analgetische Effekt von oraler Glucose 20% beim oropharyngealen Absaugen bei frühgeborenen Kindern >1500g Geburtsgewicht unter CPAP-Therapie sowie die Veränderungen der Vitalparameter und Hautleitfähigkeit beim oropharyngealem Absaugen.

2.2. Ethische und regulatorische Aspekte

Die durchgeführte Studie entsprach den Grundsätzen der GCP (Good Clinical Practice) – Verordnung vom 09.08.2004 [BGB1. I S.2081), zuletzt geändert durch Artikel 4 der Verordnung vom 3.November 2006 (BGB1. I S.2523). Die Zustimmung der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität zu Köln lag vor (Votum vom 17.10.2007, Zeichen 07-178). Aufgrund des Einsatzes von Glucose 20% fiel die Studie unter die Bestimmungen der 12.Novelle des Arzneimittelgesetzes vom 6.August 2004. Von daher musste beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) als der zuständigen Bundesoberbehörde ein Antrag auf Genehmigung gestellt werden (Vorlage-Nr.: 4034589, EudraCT-Nr.: 2007-002824-13). Nach Vorliegen dieser wurde die Studie dem Regierungspräsidium Köln als zuständiger Behörde des Landes Nordrhein-Westfalen gemeldet. Außerdem wurden die Arzneimittelkommission und der klinische Vorstand des Universitätsklinikums Köln über die Durchführung der Studie informiert. Die Durchführung der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für klinische Studien der Universität zu Köln. Das Zentrum für klinische Studien übernahm das Monitoring der Studie. Das Prüfzentrum wurde regelmäßig von einem Monitor besucht, um die hohe Qualität der Studiendurchführung und der erhobenen Daten sicherzustellen. Außerdem stellte das Zentrum für klinische Studien die validierte

Datenbank bereit.

Zu Beginn der Studie erfolgte die Registrierung der klinischen Prüfung bei Current Controlled Trials (www.controlled-trials.com). Die Identifikationsnummer ist NCT00761059. Die Finanzierung der Studie wurde durch die B. Braun-Stiftung unterstützt.

2.3. Patientenkollektiv/Study Setting

Das Patientenkollektiv der Studie bestand aus 24 intensivmedizinisch betreuten Frühgeborenen (CPAP-Gruppe) sowie sieben weiteren, nicht intensivmedizinisch betreuten Frühgeborenen (Referenzgruppe), die anhand der unten aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen wurden. Die Messungen wurden zwischen Juni 2009 und August 2010 durchgeführt.

2.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht über 1500g bis zur vollendeten 36.Schwangerschaftswoche unter CPAP-Therapie. Die Einverständniserklärung der Sorgeberechtigten lag jeweils schriftlich vor.

Ausgeschlossen wurden Frühgeborene mit neuromuskulären Erkrankungen sowie Kinder unter anderer analgetisch oder sedierend wirkender Medikation. Ausschlusskriterien waren des Weiteren ein Drogenabusus der Mutter, die Teilnahme an einer anderen interventionellen klinischen Prüfung während oder innerhalb der letzten vier Wochen vor Beginn dieser Studie oder eine fehlende Einverständniserklärung der Sorgeberechtigten. Die Studie wurde auf den neonatologischen sowie intensivmedizinischen Stationen der Universitätskinderklinik Köln durchgeführt. Es handelt sich um ein Zentrum der Maximalversorgung mit jährlich 700-800 Früh- und kranken Neugeborenen.

Des Weiteren wurden sieben Frühgeborene ohne intensivmedizinischen Aufenthalt in die Studie mit eingeschlossen. Diese dienten als Referenzgruppe und wurden zur Darstellung der Entwicklung der elektrodermalen Hautaktivität in die Studie integriert. Die Messungen an diesen Kindern fanden im Rahmen ihres Aufenthaltes auf der

Säuglingsstation der Universitätskinderklinik statt. Auch in dieser Patientengruppe galten hierbei die oben erwähnten Ausschlusskriterien. Das Einverständnis der Sorgeberechtigten lag ebenfalls vor.

2.4 Randomisierung und Verblindung

Die Patienten wurden mit Hilfe einer vom Institut für medizinische Statistik und Informatik der Universität zu Köln erstellten Randomisierungsliste auf die Studienarme verteilt. Die Kliniksapotheke der Universitätsklinik Köln stellte die Studienmedikation her. Die beiden Studienmedikationen befanden sich in identischen Ampullen und waren nur mit „Medikament 1“ und „Medikament 2“ gekennzeichnet. Die Studienmedikation für alle Patienten wurde im Perinatalzentrum der Klinik- und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin gelagert. Die Offenlegung der Zuordnung der Prüfsubstanz wurde erst nach Abschluss der Studie bei der statistischen Auswertung der Daten durchgeführt. Sämtliche an der Studie beteiligten Personen waren verblindet.

2.5 Studienablauf/Interventions

Den in die Studie eingeschlossenen Frühgeborenen wurden 20 Minuten vor Beginn der geplanten oropharyngealen Absaug-Prozedur zwei selbstklebende Elektroden (selbstklebende Blue Sensor NF EKG-Elektroden der Firma Ambu) an eine Fußsohle geklebt. Diese wurden mit einem selbsthaftenden Verband gegen Zug und Druck entlastend fixiert. Dabei wurde zur Sicherstellung eines unabhängigen Stromflusses an beiden Elektroden darauf geachtet, dass die Fixierung ohne Kontakt der Elektroden untereinander stattfand.

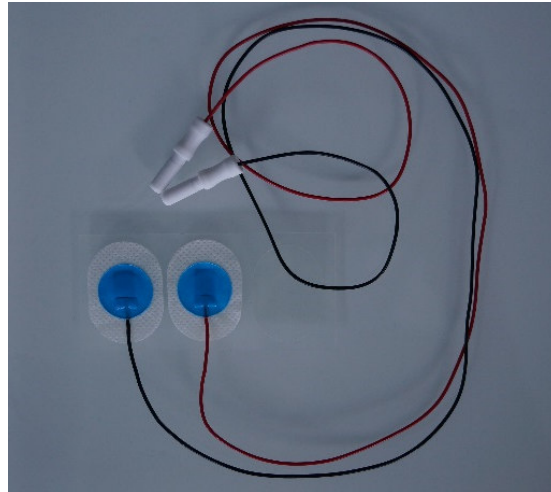


Abb. 6: Messelektroden Hautleitfähigkeit

Dreizehn Minuten vor Beginn der Absaug-Prozedur startete die Messung der elektrodermalen Aktivität, welche durch Setzen einer Markierung definiert wurde (Start Ruhemessung 1). Drei Minuten vor dem Absaugen erhielten die Frühgeborenen 0,3ml/kg Körpergewicht (0,06g/kg KG) Glucose 20% (B.Braun Melsungen, Germany) als Verum oder Aqua ad iniectionem (B. Braun Melsungen, Germany) als Placebo in gleicher Dosierung oral aus einer 2ml Spritze. Die Medikation wurde in individuellem Tempo aufgenommen. Die Applikation erfolgte unter stattfindender nasaler CPAP-Therapie.

Drei Minuten nach Verabreichung der Glucose/Aqua-Lösung startete die oropharyngeale Absaugprozedur in festgelegter Reihenfolge. Dieser Zeitraum wurde gewählt, da die Glucose zwei Minuten nach Ingestion ihren Wirksamkeitsgipfel erreicht, welcher dann ungefähr vier Minuten anhält [127]. Zunächst fand ein zweimaliges Absaugen des Rachens nach Anspülen mit 0,4ml NaCl 0,9% mit einem Absaugkatheter statt. Der Absaugkatheter wurde entsprechend der Größe der Patienten ausgewählt (lila Absaugkatheter der Firma tyco healthcare (5 Ch), grüner Absaugkatheter der Firma tyco healthcare (6 Ch)). Der Start des Absaugens wurde durch manuelles Setzen eines Markers durch Tastendruck am Gerät in der Messung der elektrodermalen Aktivität markiert. Während des Absaugmanövers wurden Herz- und Atemfrequenz sowie Sauerstoffsättigung in zehnstündlichen Intervallen über einen Zeitraum von drei Minuten vor bis zwei Minuten nach der oropharyngealen Absaugprozedur anhand der Aufzeichnungen eines Infinity Delta XL Monitors der Firma Dräger dokumentiert.

Die Messung der elektrodermalen Aktivität endete 10min nach Durchführung des Absaugens (Ruhemessung 2). Innerhalb von 24 Stunden wurde während eines geplanten, klinisch indizierten, weiteren oropharyngealen Absaugmanövers die jeweils andere Substanz oral verabreicht. Die Durchführung war identisch. Die Studie endete mit Beendigung der zweiten studienbedürftigen Absaugprozedur und der sich daran erneut anschließenden zweiten Ruhemessung.

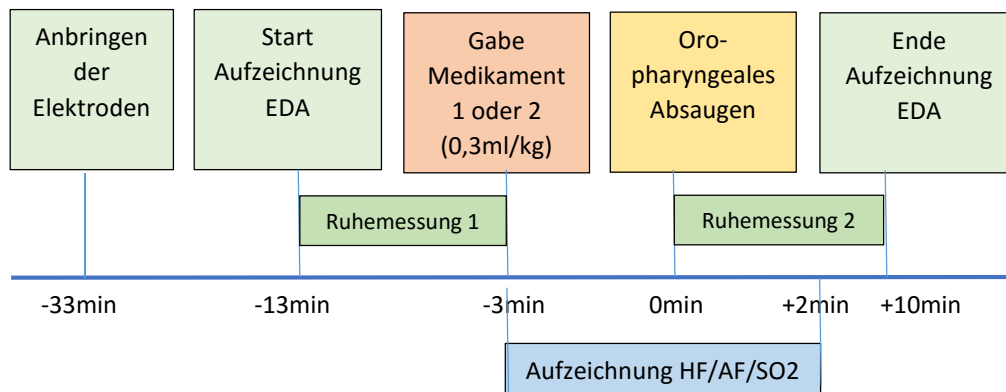


Abb.7: Studienablauf

Des Weiteren wurden sämtliche unerwünschten Ereignisse (Husten, Würgen, Apnoe, Tachykardie, Bradykardie, Bradypnoe, Sättigungsabfälle) schriftlich erfasst. Als Grenzwert und somit zur Definition eines „Adverse Events“ wurde ein Abweichen der Werte um 20% in Bezug zum Ausgangswert festgelegt. Als Ausgangswert wurde der erste dokumentierte Wert unmittelbar vor Verabreichung der Studienmedikation definiert.

Da es sich um eine verblindete Studie handelte, wurde die Reihenfolge der zu applizierenden Studienmedikation von der Randomisierungsliste (siehe 3.3) bestimmt. Bei den sieben Frühgeborenen des zweiten Teiles der Studie (Referenzgruppe) wurde nach Einverständnis der Eltern dreimalig während ihres stationären Aufenthaltes die elektrodermale Aktivität in Ruhe gemessen. Die Messungen fanden an Lebenstag eins, drei und sieben statt. Die Kinder lagen zum Zeitpunkt der Messungen jeweils im Bett und schliefen. Eventuelle Unruhezeiten wurden dokumentiert. Es erfolgte jeweils eine Ruhemessung über zehn Minuten zur Ermittlung des Grundlevels der elektrodermalen Aktivität. Es wurden keine analgetischen Substanzen verabreicht, die Messungen fanden tagsüber statt, die Kinder waren zu diesem Zeitpunkt spontanatmend.

2.6 Outcome measures

2.6.1 Elektrodermale Aktivität

Es wurden die folgenden Parameter der elektrodermalen Hautleitfähigkeit aufgezeichnet, ausgewertet und analysiert: Grundleitfähigkeit (SCL), Amplitude (SCR.amp) sowie Frequenz (SCR/min).

Die Einheit vom SCL sowie SCR.amp ist (Mikro)Siemens [μS]. Es wurde für die durchgeführte Studie ein Amplitudenkriterium von 0,010 μS definiert. Die EDA wurde mit einer Abtastrate von 32/Sek und maximaler Empfindlichkeit aufgezeichnet. Als Messbereiche wurden Werte zwischen 0 und 70 μS gewählt, die Speicherrate betrug 32 Hz. Die Einheit für die Frequenz ist SCR/min.

Zur Erfassung der Hautleitfähigkeit wurde der Varioport B der Firma Becker meditec (Karlsruhe, Germany) eingesetzt.



Abb. 8: Varioport-Messgerät

2.6.2 Vitalparameter

Des Weiteren wurden in der Studie die Herzfrequenz, die Sauerstoffsättigung sowie die Atemfrequenz der Patienten handschriftlich tabellarisch dokumentiert. Dies erfolgte in zehnstündlichen Abständen.

2.7 Datenauswertung

Die Aufzeichnungen des Varioport B konnten dabei mithilfe des Analog-Digital-Converter in eine digitale Datensequenz umgewandelt werden. Nach der Konvertierung wurden die Rohdaten mit dem Programm Variograph dargestellt. Zur Auswertung und Untersuchung der EDA wurde das von Herrn F.Schaefer (Institut für Physiologische Psychologie der Bergischen Universität Wuppertal) entwickelte Programm EDA-Vario verwendet.

Artefakte durch Überlagerungsphänome wurden per Hand nachparametrisiert. Dies erfolgte nach den Vorgaben von W.Boucsein [26] durch eine gedachte Linie, die parallel zur Levellinie der ersten EDA durch den Anstiegspunkt der zweiten Amplitude verläuft. Durch Analysierung der graphischen Darstellungen wurden die Parameter Grundleitfähigkeit, Frequenz sowie Amplitude der Hautleitfähigkeit für die einzelnen Messungen erhoben bzw. bestimmt.

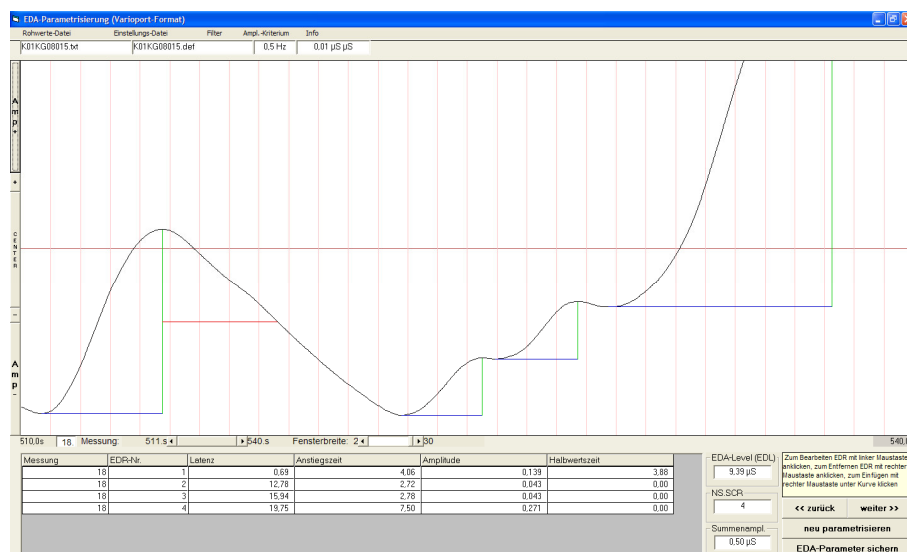


Abb. 9: EDA-Vario (graphische Auswertung)

Die Zeitabschnitte gliederten sich wie folgt:

- (1) Ruhemessung (Zehnminütige Aufzeichnung vor Applikation der Prüfmedikation),
endend mit der Applikation des Wirkstoffes
- (2) Schlucken (Applikation der Prüfmedikation sowie Schluckakt, Gesamtdauer: Drei Minuten),

- (3) Absaugen (Oropharyngeales Absaugen, Gesamtdauer: Zwei Minuten),
- (4) Ruhemessung 2 (Zehnminütige Ruhemessung nach Beendigung des Absaugens)

Alle erhobenen Daten (Patientendaten, Vitalparameter, Hautleitfähigkeit etc.) wurden in eine Tabelle des Programmes SPSS eingegeben und von dort weiter bearbeitet bzw. analysiert.

2.8 Statistik

Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgt unter Ausgabe von Tabellen, Diagrammen und Boxplots.

In den Boxplot-Diagrammen werden der Median, zwei Quartile sowie die absoluten Extremwerte gezeigt. Der Median teilt die Gesamtheit aller Werte in zwei Hälften. Durch die obere und untere Grenze der ausgefüllten Fläche werden die 25%- und 75%-Quartile beschrieben. Der Interquartilsabstand wird durch die Länge der Box widergespiegelt, er ist ein Maß für die Streuung. Die Querstriche ober- und unterhalb der Box kennzeichnen den größten und kleinsten Wert einer Variablen. Diese werden noch nicht als Ausreißer oder Extremwerte angesehen, die wiederum durch Kreise oder Sterne angezeigt werden.

Die statistischen Berechnungen erfolgten nach den Empfehlungen für Crossover-Design-Studien nach Jones und Kenward [88]. Die Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert. Gruppe 1 (VerumPlacebo) und Gruppe 2 (PlaceboVerum). In jeder Gruppe erfolgte vor zwei aufeinanderfolgenden Absaugprozeduren die Behandlung mit Verum (Glucose 20%) oder Placebo (Aqua). In Gruppe 1 (VP) erfolgte bei Absaugen 1 die Behandlung mit Verum, bei Absaugen 2 die Behandlung mit Placebo. In Gruppe 2 (PV) erfolgt die Behandlung in umgekehrter Reihenfolge.

Die vorliegende Studie folgte hierbei dem häufigsten Design von Cross-Over-Studien. Es wurden zwei Behandlungen verglichen, die jedem in die Studie eingeschlossenen Patienten zeitlich konsekutiv verabreicht wurden. Die Reihenfolge der Verabreichung wurde hierbei durch die Randomisierung festgelegt (VP und PV). Die Behandlungseffekte mussten deshalb in beiden Gruppen separat berechnet werden. Dies erfolgte durch Durchführung eines gepaarten t-Tests. Der anschließende Test auf

Behandlungsunterschiede erfolgte dann als unverbundener t-Test, der die Differenzen der Ergebnisse aus den beiden Versuchsperioden zur Grundlage hatte. Voraussetzung für eine statistische Untersuchung in diesem Design ist, dass keine sogenannten Carryover- (Überhang-)Effekte existieren. Hierzu erfolgte die Durchführung eines sogenannten Vorschalttestes. Dabei werden die Summen aus beiden Versuchsperioden verglichen, indem ein unverbundener t-Test durchgeführt wurde. Zeigte sich hierbei keine statistische Signifikanz, konnte ein Carryover-Effekt ausgeschlossen und mit der weiteren Berechnung fortgefahren werden.

Die Voraussetzungen zur Durchführung von t-Tests als Bestandteil des Vorschalttestes sowie der Untersuchung der Behandlungsunterschiede bestehen aus drei Kriterien:

1. Die Stichproben müssen voneinander unabhängig sein
2. Die Verteilung der einzelnen Stichproben müssen einer Normalverteilung folgen (Shapiro – Wiks Test)
3. Die Varianzen der beiden Stichproben müssen gleich sein (Levene-Test)

Punkt 1 war in der vorliegenden Studie erfüllt. Zur Untersuchung der Normalverteilung erfolgte die Durchführung des Shapiro-Wiks-Testes für die einzelnen Parameter. Zeigte sich hierbei keine statistische Signifikanz ($p > 0,05$) konnte von einer Normalverteilung ausgegangen werden. Die Untersuchung auf Varianzengleichheit fand mit Hilfe des Levene-Testes statt.

In den Fällen, in denen sich keine Normalverteilung ergab bestand die konfirmatorische Auswertungsstrategie in der Durchführung eines Wilcoxon-Rangsummen-Tests anstelle der unverbundenen t-Tests. Für den Vorschalttest auf Vernachlässigbarkeit der Carryover-Effekte wurde mit den intraindividuellen Messwertsummen die Wilcoxon-Teststatistik berechnet, analog erfolgte dies für den Test auf Unterschiedlichkeit der Behandlungseffekte.

Die Berechnung erfolgte unter Anwendung des Programmes IBM SPSS, Versionen 21-23.

3. Ergebnisse

3.1 Beschreibung Patientenkollektiv

3.1.1 Prä-, peri- und postnatale Merkmale CPAP-Gruppe

Im Rekrutierungszeitraum wurden 24 Frühgeborene in die Studie eingeschlossen und randomisiert. Von den 24 Patienten waren per Randomisierung 12 der Gruppe Verum-Placebo (VP) sowie 12 der Gruppe Placebo-Verum (PV) zugeordnet worden. Diese Gruppe wird als CPAP-Gruppe zusammengefasst.

Bei zwei Patienten musste aufgrund eines technischen Defekts auf die Messung der Hautleitfähigkeit verzichtet werden, beide Kinder gehörten der Gruppe PV an. Bei zwei Frühgeborenen konnten nur jeweils Messungen mit einem Wirkstoff aufgezeichnet werden, diese Kinder gehörten der Gruppe VP an. Diese vier Frühgeborenen wurden aus den Auswertungen ausgeschlossen. Von den verbliebenen 20 Kindern (10 Kinder Gruppe VP, 10 Kinder Gruppe PV) wurde bei acht Kindern in beiden Messungen keine Hautleitfähigkeit nachgewiesen ($SCL=0$). Von den Kindern mit $SCL>0$ gehörten fünf Kinder der Gruppe VP und sieben Kinder der Gruppe PV an.

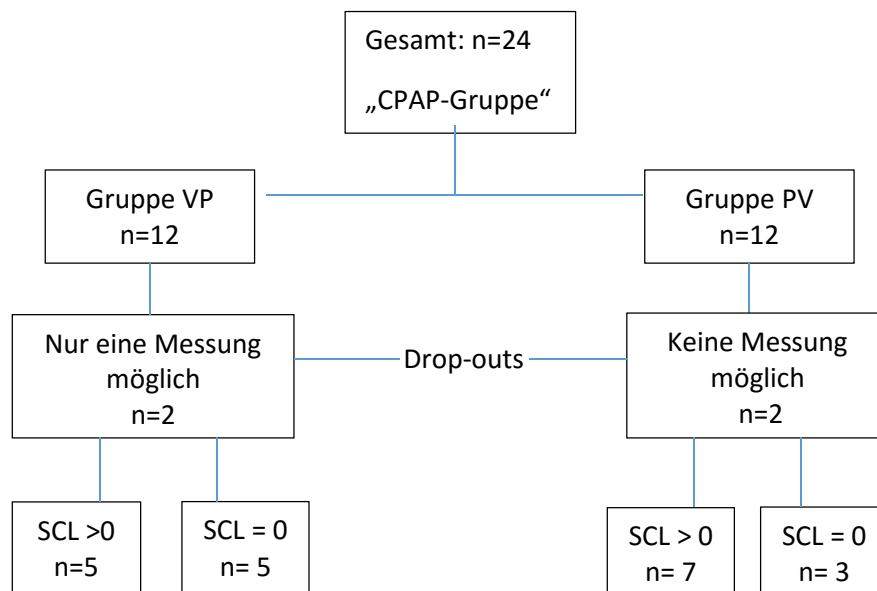


Abb 10.: Rekrutierte Patienten

Die untersuchten Frühgeborenen wurden zwischen Juni 2009 und Juli 2010 in der Frauenklinik der Universität zu Köln geboren und auf den neonatologischen sowie intensivmedizinischen Stationen behandelt.

3.1.1.1 Merkmale innerhalb der Gruppen VP/PV

Die nachfolgenden Tabellen geben die erhobenen peri- und postnatalen Parameter der Gruppen VP sowie PV wieder. In der oberen Zeile steht hierbei immer der Mittelwert (+/- Standardabweichung), in der unteren der Median (IQR25; IQR75).

Im ersten Schritt werden alle Frühgeborenen der Gruppen VP sowie PV gegenübergestellt. Der p-Wert gibt die Signifikanz der Unterschiede der Merkmale der Gruppen wieder.

	Alle (n=20)	Gruppe VP gesamt (n=10)	Gruppe PV gesamt (n=10)	p-Wert
Gestationsalter (d)	235,05 (+/-12,13) 235,50 (226;244,75)	236,2 (+/- 10,69) 238 (227;244,5)	233,9 (+/-13,9) 231 (224;247)	0,68
Körperlänge (cm)	45,35 (+/- 3,08) 45,00 (44,00;47,00)	44,75 (+/- 3,05) 44,75 (43,25;46,25)	45,95 (+/- 3,16) 46,25 (43,50;48,38)	0,40
Gewicht (g)	2107 (+/- 556,68) 1905 (1650;2512,5)	1979 (+/- 433,2) 1805 (1643;2320)	2235 (+/- 655,87) 2100 (1647;2700)	0,32
Kopfumfang (cm)	31,68 (+/- 1,86) 31,50 (30,0;32,88)	31,46 (+/-1,59) 31,5 (29,95;32,63)	31,89 (+/- 2,16) 31,5 (30,38;33,55)	0,62
Apgar 1min	6,95 (+/- 1,99) 7,50 (7,00;8,00)	7,10 (+/- 1,85) 8 (7;8)	6,80 (+/- 2,2) 7 (6,75;8,00)	0,75
Apgar 5min	8,30 (+/- 1,03) 8,50 (8,00;9,00)	8,30 (+/-0,95) 8,5 (8;9)	8,3 (+/- 1,16) 8,5 (7,75;9)	1,00
Apgar 10min	8,75 (+/- 0,64) 9,00 (8,00;9,00)	8,70 (+/-0,48) 9 (8;9)	8,80 (+/- 0,8) 9 (8,00;9,25)	0,74
Nabel-pH	7,33 (+/- 0,06) 7,35 (7,32;7,37)	7,33 (+/- 0,04) 7,34 (7,32;7,35)	7,34 (+/- 0,08) 7,36 (7,26;7,38)	0,78
Temperatur (Grad Celsius)	36,5 (+/- 0,66) 36,75 (36,0;37,0)	36,46 (+/- 0,56) 36,75 (35,93;36,83)	36,54 (+/- 0,79) 36,75 (36,0;37,1)	0,80
Alter bei Absaugen 1 (h)	22,37 (+/- 17,76) 16,00 (8,00;29,00)	19,0 (+/- 10,75) 15,0 (10,0;27,5)	25,4 (+/- 22,51) 16,5 (6,75;40,00)	0,90
Alter bei Absaugen 2 (h)	30,16 (+/-19,50) 22,00 (16,00;43,00)	26,56 (+/- 10,94) 22,0 (17,0;39,0)	33,4 (+/- 25,09) 22,0 (11,25;56,75)	0,32
CPAP-Dauer (d)	2,6 (+/- 1,71) 2,0 (1,5;3,0)	2,45 (+/-1,54) 2,25 (1,0;3,5)	2,85 (+/- 1,56) 2,5 (1,875;3,5)	0,53

Tab. 4: Übersicht peri- und postnatalen Merkmale der Gruppen VP sowie PV

Der Gruppenvergleich der Gruppen VP und PV zeigte keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Dies ist für die Vergleichbarkeit der Gruppen bei der Auswertung der ausgewählten Fragestellungen von Relevanz.

Nachfolgend werden die Gruppen VP sowie PV nun einzeln betrachtet. Da nicht bei allen Frühgeborenen eine Hautleitfähigkeit messbar war, werden die einzelnen Gruppen auch nach dieser Eigenschaft (SCL=0 oder SCL>0) einzeln analysiert. Der p-Wert gibt die Signifikanz der Unterschiede zwischen der Kinder mit SCL=0 sowie SCL>0 wieder.

3.1.1.2 Gruppe VP

	Gruppe VP gesamt (n=10)	VP mit SCL =0 (n=5)	VP mit SCL >0 (n=5)	p- Wert
Gestationsalter (d)	236,2 (+/- 10,69) 238 (227;244,5)	239,0 (+/- 8,28) 239 (231,5;246,5)	233,4 (+/- 12,99) 237 (220;245)	0,44
Körperlänge (cm)	44,75 (+/- 3,05) 44,75 (43,25;46,25)	43,9 (+/- 1,82) 44,0 (42,5;45,25)	45,6 (+/- 3,98) 45,0 (42,5;49,0)	0,41
Gewicht (g)	1979 (+/- 433,2) 1805 (1643;2320)	1832 (+/- 258,0) 1700 (1650;2080)	2126 (+/- 549,2) 2000 (1625;2690)	0,31
Kopfumfang (cm)	31,46 (+/-1,59) 31,5 (29,95;32,63)	31,02 (+/-1,19) 31,5 (29,8;32,0)	31,90 (+/- 1,95) 32,0 (30,0;33,75)	0,41
Apgar 1min	7,10 (+/- 1,85) 8 (7;8)	7,40 (+/- 0,55) 7 (7;8)	6,80 (+/-2,68) 8 (5;8)	0,64
Apgar 5min	8,30 (+/-0,95) 8,5 (8;9)	8,40 (+/-0,55) 8,0 (8;9)	8,20 (+/-1,30) 9,0 (7;9)	0,76
Apgar 10min	8,70 (+/-0,48) 9 (8;9)	8,80 (+/-0,45) 9 (8,5;9)	8,60 (+/-0,55) 9 (8;9)	0,55
Nabel-pH	7,33 (+/- 0,04) 7,34 (7,32;7,35)	7,34 (+/-0,01) 7,34 (7,33;7,345)	7,32 (+/-0,06) 7,32 (7,28;7,37)	0,50
Aufnahme- temperatur (Grad Celsius)	36,46 (+/- 0,56) 36,75 (35,93;36,83)	36,44 (+/-0,59) 36,7 (35,95;36,80)	36,48 (+/- 0,59) 36,80 (35,85;36,95)	0,92
Alter bei Absaugen 1 (h)	19,0 (+/- 10,75) 15,0 (10,0;27,5)	11,0 (+/-3,39) 12,0 (7,5;14,0)	29,0 (+/- 7,26) 27,5 (23,0;36,5)	0,009
Alter bei Absaugen 2 (h)	26,56 (+/- 10,94) 22,0 (17,0;39,0)	18,4 (+/-3,05) 18,0 (15,5;21,5)	36,75 (+/-7,59) 39,00 (28,75;42,50)	0,024
CPAP-Dauer (d)	2,45 (+/-1,54) 2,25 (1,0;3,5)	1,2 (+/-0,27) 1,0 (1,0;1,5)	3,5 (+/- 2,18) 3,0 (1,75;5,5)	0,08

Tab. 5: Übersicht peri- und postnatale Merkmale Gruppe VP

Geschlechtsverhältnis:

Bei den 10 Frühgeborenen handelte es sich um sieben Mädchen, sowie drei Jungen, somit lag das Geschlechtsverhältnis bei 70% zu 30%.

Gestationsalter:

Das mediane Gestationsalter betrug 238 Tage (227 Tage; 244,5 Tage), dabei waren die Kinder ohne messbare EDA im Median um zwei Tage reifer als die Gruppe mit messbarer Hautleitfähigkeit. Hier lag keine statistische Signifikanz vor ($p=0,44$).

Körpermaße:

Die mediane Länge bei Geburt betrug 44,75cm (43,25cm; 46,25cm), [40.Perzentile (20.Perz; 55.Perz.)], das mediane Gewicht 1805g (1643g; 2320g), [15.Perzentile (7.Perz; 50.Perz.)], der mediane Kopfumfang 31,5cm (29,95cm; 32,63cm), [40.Perzentile (8.Perzentile; 50.Perz.)]. Dabei waren die Kinder ohne messbare Hautleitfähigkeit 1cm kleiner (25.Perz. vs. 40.Perz.) und 300g (5.Perz. vs. 20.Perz.) leichter. Diese Aspekte zeigten keine statistische Signifikanz ($p=0,41$ für Körperlänge, $p=0,31$ für Gewicht, $p=0,41$ für Kopfumfang).

Apgar-Werte nach Geburt:

Der mediane Apgar-Wert nach einer Minute betrug 8 (7; 8), der nach fünf Minuten 8,5 (8; 9), der nach 10 Minuten 9 (8; 9). Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kindern mit messbarer EDA und denen ohne messbarer EDA ($p=0,64$ nach einer Minute; $p=0,76$ nach fünf Minuten; $p=0,55$ nach 10 Minuten).

Nabelarterien-pH:

Es wurde ein medianer Nabelschnur-pH von 7,34 (7,32; 7,35) festgestellt, auch hier lagen keine signifikanten Unterschiede vor ($p=0,50$).

Aufnahmetemperatur:

Die mediane Aufnahmetemperatur betrug 36,75 Grad Celsius (35,93 Grad Celsius; 36,83 Grad Celsius); die Gruppe mit messbarer Hautleitfähigkeit war im Schnitt etwas wärmer (0,1 Grad Celsius Differenz), dies war statistisch nicht signifikant ($p=0,92$).

Prä- und perinatale Besonderheiten:

Nachfolgend sind die prä- und perinatalen Besonderheiten der 10 Frühgeborenen der Gruppe VP und ihren Müttern aufgeführt.

Besonderheit	Anzahl	Besonderheit	Anzahl
Vorzeitige Wehen	3	HELLP	3
Placenta prävia	2	Z.n. Uterus-OP	1
Vorzeitiger Blasensprung	3	IUR	1
Gerinnungsstörung	2	Pathologisches CTG	2

Tab.6: Übersicht prä- und perinatale Besonderheiten

Geburtslage; Geburtsmodus:

Es wurden zwei Kinder spontan und acht Kinder per Sectio geboren. Dabei lagen acht Kinder in Schädellage, ein Kind in Beckenendlage, bei einem Kind gab es keine Angaben zur Geburtslage. Bei den Kindern mit messbarer Hautleitfähigkeit lag die Sectiorate bei 80%. Bei den Frühgeborenen ohne messbare Hautleitfähigkeit lag die gleiche Verteilung vor.

Blasensprung; Fruchtwasser:

Bei sieben Kindern kam es erst während der Geburt zum Blasensprung, bei drei Kindern erfolgte der Blasensprung vorzeitig. In allen Fällen wurde das Fruchtwasser als klar beschrieben.

Alter bei Absaugen:

Das mediane Alter beim ersten gemessenen Absaugen betrug 15h (10,0h; 27,5h), beim zweiten Aufzeichnen waren die Kinder 22h (17,0h; 39,0h) alt. Dabei waren die Kinder mit nicht messbarer Hautleitfähigkeit median sehr viel jünger als die die Kinder mit messbaren Werten (11h vs. 29h bzw. 18,4h vs. 36,75h). Dies war auch statistisch signifikant ($p=0,009$ bzw. $p=0,024$ für die beiden Messzeitpunkte).

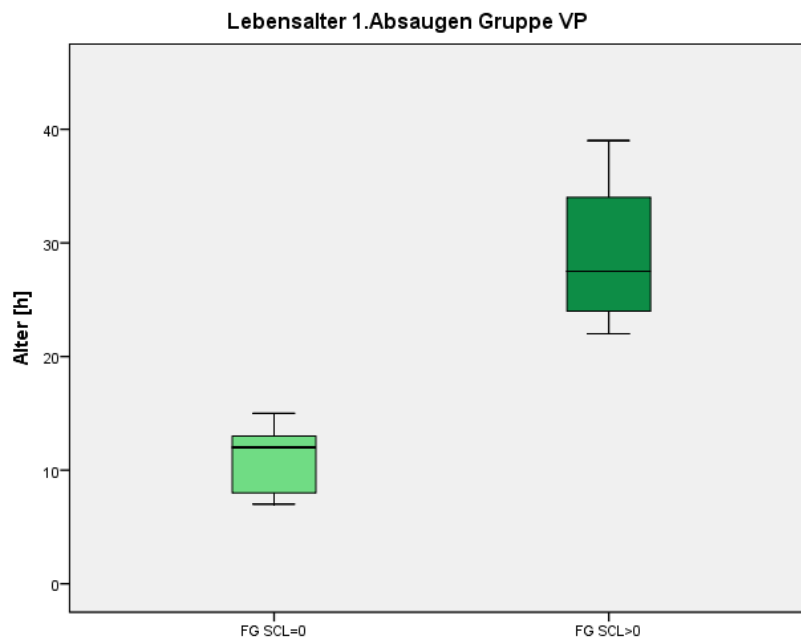


Abb. 11: Lebensalter 1. Absaugen Gruppe VP unterteilt nach SCL>0/SCL=0

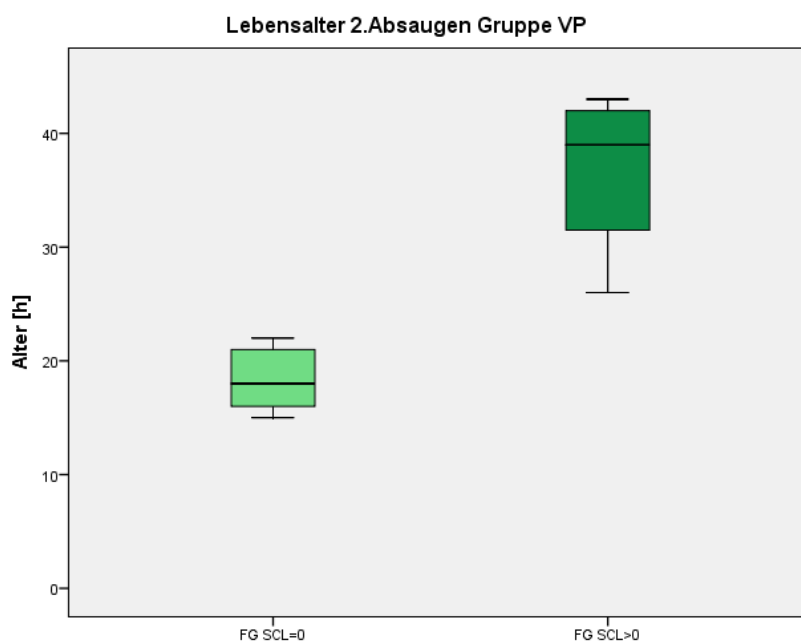


Abb. 12: Lebensalter 2. Absaugen Gruppe VP unterteilt nach SCL>0/SCL=0

CPAP-Dauer; O2-Bedarf:

Die mediane CPAP-Dauer lag bei 2,25 Tagen (1,0 Tag; 3,5 Tage), O2-Bedarf lag bei den Kindern nicht vor. Es gab keine statistische Signifikanz ($p=0,08$).

3.1.1.3 Gruppe PV

	Gruppe PV gesamt (n=10)	PV mit SCL =0 (n=3)	PV mit SCL >0 (n=7)	p- Wert
Gestationsalter (d)	233,9 (+/-13,9) 231 (224;247)	236,3 (+/- 17,9) 226 (226;-)	232,9 (+/- 13,4) 231 (218;245)	0,74
Körperlänge (cm)	45,95 (+/- 3,16) 46,25 (43,50;48,38)	45,67 (+/- 4,73) 44,0 (42;-)	46,07 (+/- 2,73) 46,5 (44,5;48,0)	0,87
Gewicht (g)	2235 (+/- 655,87) 2100 (1647;2700)	2267 (+/- 1069,27) 1700 (1600;-)	2221 (+/- 513,24) 2300 (1650;2600)	0,93
Kopfumfang (cm)	31,89 (+/- 2,16) 31,5 (30,38;33,55)	31,83 (+/- 3,82) 31,0 (28,5;-)	31,91 (+/- 1,47) 31,5 (30,5;33,4)	0,96
Apgar 1min	6,80 (+/- 2,2) 7 (6,75;8,00)	8,0 (+/- 1,0) 8 (7;-)	6,29 (+/- 2,43) 7 (6;8)	0,28
Apgar 5min	8,3 (+/- 1,16) 8,5 (7,75;9)	9,0 (+/-1,0) 9,0 (8;-)	8,0 (+/- 1,16) 8 (7;9)	0,32
Apgar 10min	8,80 (+/- 0,8) 9 (8,00;9,25)	9,0 (+/- 1,0) 9,0 (8;-)	8,71 (+/- 0,76) 9 (8;9)	0,63
Nabel-pH	7,34 (+/- 0,08) 7,36 (7,26;7,38)	7,32 (+/- 0,10) 7,35 (7,21;-)	7,34 (+/- 0,08) 7,36 (7,27;7,37)	0,73
Aufnahme- temperatur (Grad Celsius)	36,54 (+/- 0,79) 36,75 (36,0;37,1)	36,33 (+/- 0,58) 36,0 (36;0;-)	36,63 (+/- 0,88) 37,0 (36,0;37,4)	0,62
Alter bei Absaugen 1 (h)	25,4 (+/- 22,51) 16,5 (6,75;40,00)	9,33 (+/- 6,66) 6,00 (5,00;-)	32,3 (+/- 23,68) 29 (13;64)	0,028
Alter bei Absaugen 2 (h)	33,4 (+/- 25,09) 22,0 (11,25;56,75)	12,33 (+/- 6,66) 9,00 (8,00;-)	42,4 (+/- 24,75) 48 (18;71)	0,018
CPAP-Dauer	2,85 (+/- 1,56) 2,5 (1,875;3,5)	3,00 (+/- 0,00) 3,00 (3,00;3,00)	3,14 (+/- 1,77) 3,0 (2,0;5,0)	0,40

Tab. 7: Übersicht peri- und postnatale Merkmale Gruppe PV

Geschlechtsverhältnis:

Bei den 10 Frühgeborenen handelte es sich um vier Mädchen, sowie sechs Jungen, somit lag das Geschlechtsverhältnis bei 40% zu 60%.

Gestationsalter:

Das mediane Gestationsalter betrug 231 Tage (224 Tage; 247 Tage), dabei waren die Kinder ohne messbares SCL im Mittel um fünf Tage unreifer als die Gruppe mit messbarer Hautleitfähigkeit (statistisch ohne Signifikanz $p=0,74$).

Körpermaße:

Die mediane Länge bei Geburt betrug 46,25cm (43,50cm; 48,38cm); [50.Perzentile (15.Perz.; 75.Perz.)]; das mediane Gewicht 2100g (1647g; 2700g), [30.Perzentile (7.Perz.; 80.Perz.)]; der mediane Kopfumfang 31,5cm (30,38cm; 33,55cm) [50.Perzentile (38.Perz. vs. 60.Perz.)]. Dabei waren die Kinder ohne messbare Hautleitfähigkeit 2,5cm kleiner (12.Perz. vs. 50.Perz.) und 600g leichter (5.Perz. vs. 30.Perz.) bei annähernd gleichem Kopfumfang (50 Perz. vs. 54.Perz.) Der Unterschied zeigte keine Signifikanz ($p=0,87$ für Länge; $p=0,93$ für Gewicht sowie $p=0,96$ für Kopfumfang).

Apgar-Werte nach Geburt:

Der mediane Apgar-Wert nach einer Minute betrug 7 (6,75; 8), der nach fünf Minuten 8,5 (7,75; 9), der nach 10 Minuten 9 (8; 9,25). Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kindern mit messbarer EDA und denen ohne messbarer EDA ($p=0,28$ nach einer Minute; $p=0,32$ nach fünf Minuten; $p=0,63$ nach 10 Minuten).

Nabelarterien-pH:

Es wurde ein medianer Nabelschnur-pH von 7,36 (7,26; 7,38) festgestellt, auch hier lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne messbarer Hautleitfähigkeit vor ($p=0,73$).

Aufnahmetemperatur:

Die mediane Aufnahmetemperatur betrug 36,75 Grad Celsius (36,0; 37,1); die Gruppe

mit messbarer Hautleitfähigkeit war im Schnitt etwas wärmer bei Aufnahme (36 vs. 37 Grad Celsius). Dies blieb ohne statistische Signifikanz ($p=0,62$).

Prä- und perinatale Besonderheiten:

Nachfolgend sind die prä- und perinatalen Besonderheiten der 10 Frühgeborenen der Gruppe PV und ihren Müttern aufgeführt.

Besonderheit	Anzahl	Besonderheit	Anzahl
Vorzeitige Wehen	3	Z.n. IVF	3
Cervixinsuffizienz	1	Z.n. Uterus-OP	2
Vorzeitiger Blasensprung	7	Bereits Frühgeborenes	1
Schwangerschafts-Diabetes	1		

Tab.8: Übersicht prä- und perinatale Besonderheiten

Geburtslage; Geburtsmodus:

Es wurden vier Kinder spontan und sechs Kinder per Sectio geboren. Dabei lagen sechs Kinder in Schädellage, ein Kind in Beckenendlage, bei drei Kindern gab es keine Angaben zur Geburtslage. Bei den Kindern mit messbarer Hautleitfähigkeit wurden 57,1% per Sectio sowie 42,9% spontan geboren. Bei den Frühgeborenen ohne messbare Hautleitfähigkeit wurden alle Kinder per Sectio geboren.

Blasensprung; Fruchtwasser:

Bei drei Kindern kam es erst während der Geburt zum Blasensprung, bei sieben Kindern erfolgte der Blasensprung vorzeitig. In allen Fällen wurde das Fruchtwasser als klar beschrieben.

Alter bei Absaugen:

Das mediane Alter beim ersten gemessenen Absaugen betrug 16,5h (6,75; 40,00), beim zweiten Aufzeichnen waren die Kinder 22,0 (11,25; 56,75) Stunden alt. Dabei waren die Kinder mit nicht messbarer Hautleitfähigkeit median sehr viel jünger als die die Kinder mit messbaren Werten (6h vs. 29h bzw. 9h vs. 48h). Statistisch war dies mit $p=0,028$ sowie $p=0,018$ bei beiden Messzeitpunkten signifikant.

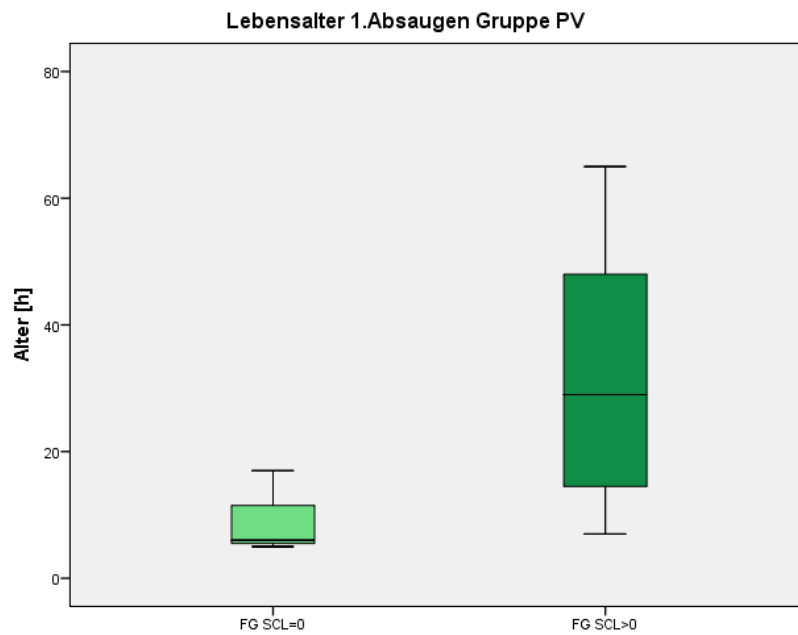


Abb. 13: Lebensalter beim 1.Absaugen Gruppe PV unterteilt nach SCL>0/SCL=0

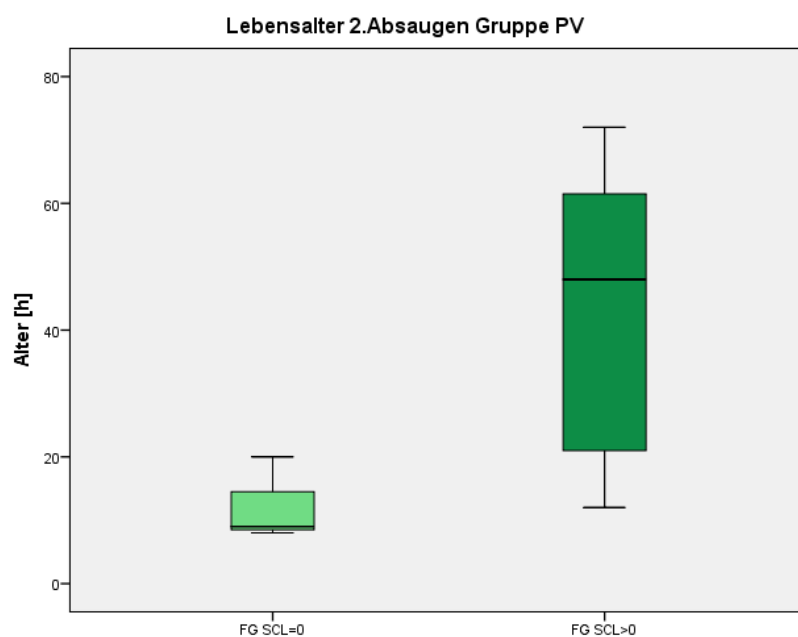


Abb. 14: Lebensalter beim 2. Absaugen Gruppe PV unterteilt nach SCL>0/SCL=0

CPAP-Dauer; O2-Bedarf:

Die mediane CPAP-Dauer lag bei 2,5 Tagen (1,875; 3,5), die beiden Untergruppen unterschieden sich hierbei nicht. Sauerstoffbedarf lag bei den Kindern nicht vor.

3.1.1.4 Gruppenvergleich SCL=0/SCL>0 CPAP-Gruppe

Nachfolgend werden die Frühgeborenen beider Gruppen (VP+PV) mit messbarer Hautleitfähigkeit (SCL>0) mit den Frühgeborenen beider Gruppen ohne messbarer Hautleitfähigkeit (SCL=0) hinsichtlich ihrer Parameter verglichen.

	Alle (n=20)	SCL =0 (n=8)	SCL >0 (n=12)	p- Wert
Gestationsalter (d)	235,05 (+/-12,13) 235,50 (226;244,75)	238,00 (+/- 11,51) 237,0 (226,5;248,4)	233,08 (+/- 12,62) 233,5 (219,5;244,75)	0,39
Körperlänge (cm)	45,35 (+/- 3,08) 45,00 (44,00;47,00)	44,56 (+/- 3,02) 44,00 (42,50;45,63)	45,88 (+/- 3,14) 46,25 (44,63;47,75)	0,37
Gewicht (g)	2107 (+/- 556,68) 1905 (1650;2512,5)	1995 (+/- 644,45) 1700 (1635;2165)	2182 (+/- 506) 2150 (1650;2582,5)	0,48
Kopfumfang (cm)	31,68 (+/- 1,86) 31,50 (30,0;32,88)	31,33 (+/- 2,27) 31,25 (29,8;32,25)	31,91 (+/- 1,60) 31,75 (30,13;33,30)	0,51
Apgar 1min	6,95 (+/- 1,99) 7,50 (7,00;8,00)	7,63 (+/- 0,74) 7,50 (7,00;8,00)	6,50 (+/- 2,43) 7,50 (6,25;8,00)	0,22
Apgar 5min	8,30 (+/- 1,03) 8,50 (8,00;9,00)	8,63 (+/- 0,74) 8,50 (8,00;9,00)	8,08 (+/- 1,17) 8,50 (7,25;9,00)	0,26
Apgar 10min	8,75 (+/- 0,64) 9,00 (8,00;9,00)	8,88 (+/- 0,64) 9,00 (8,25;9,00)	8,67 (+/- 0,65) 9,00 (8,00;9,00)	0,49
Nabel-pH	7,33 (+/- 0,06) 7,35 (7,32;7,37)	7,33 (+/- 0,06) 7,34 (7,33;7,35)	7,33 (+/- 0,07) 7,35 (7,28;7,37)	0,96
Temperatur (Grad Celsius)	36,5 (+/- 0,66) 36,75 (36,0;37,0)	36,4 (+/-0,55) 36,6 (36,0;36,8)	36,57 (+/- 0,75) 36,85; (36,0;37,0)	0,60
Alter bei Absaugen 1 (h)	22,37 (+/- 17,76) 16,00 (8,00;29,00)	10,38 (+/- 4,47) 10,00 (6,25;14,50)	31,09 (+/- 18,84) 29,00 (16,00;39,00)	0,005
Alter bei Absaugen 2 (h)	30,16 (+/-19,50) 22,00 (16,00;43,00)	16,13 (+/- 5,276) 17,00 (10,50;20,75)	40,36 (+/- 19,83) 41,00 (24,00;52,00)	0,002
CPAP-Dauer (d)	2,6 (+/- 1,71) 2,0 (1,5;3,0)	1,56 (+/- 0,68) 1,50 (1,00;1,88)	3,29 (+/-1,86) 3,0 (2,0;4,75)	0,01

Tab. 9: Übersicht peri- und postnatale Merkmale der Gruppen SCL=0 sowie SCL>0

In der Gegenüberstellung der Frühgeborenen der Gruppen VP sowie PV mit bzw. ohne messbarer Hautleitfähigkeit (SCL=0 vs. SCL>0) zeigten sich hinsichtlich der perinatalen Daten keine signifikanten Unterschiede. Das Alter beim Absaugen bei Messung 1 und 2 unterschied sich dagegen deutlich. Im Median waren die Kinder mit messbarer Hautleitfähigkeit (SCL>0) bei Messung 1 29h alt (16h; 39h), Kinder mit SCL=0 10h (6,24h; 14,5h). Dieser Unterschied war auch statistisch signifikant ($p=0,005$). Bei der 2. Messung zeigte sich mit 0,002 ebenfalls eine statistische Signifikanz. Das mediane Alter betrug 41h (24h; 52h) bei Frühgeborenen mit messbarer Hautleitfähigkeit sowie 17h (10,5h; 20,75h) bei Kindern ohne messbarer Ergebnisse. Die CPAP-Dauer unterschied sich ebenfalls signifikant. Kinder mit messbarer Hautleitfähigkeit erhielten im Median doppelt so lange CPAP-Atemhilfe wie die Kinder mit SCL=0 (3,0d vs. 1,5d).

3.1.2 Prä-, peri- und postnatale Merkmale Referenzgruppe

Die nachfolgende Auswertung gibt die Ergebnisse der Untersuchungen an der sogenannten Referenzgruppe wider. Es wurden drei Messungen an den Lebenstagen eins, drei und fünf durchgeführt. Bei allen Zeitpunkten war das SCL>0. Es handelte sich um sieben Frühgeborene ohne intensivmedizinischen Aufenthalt.

	Referenzgruppe (n=7)
Gestationsalter (d)	244,2 (+/- 10,30) 244 (235,5;249,5)
Körperlänge (cm)	47,07 (+/-3,12) 46,00 (45,00;49,00)
Gewicht (g)	2158 (+/- 433,4) 2205 (1720;2600)
Kopfumfang (cm)	33,64 (+/-5,12) 32,0 (31,00;33,00)
Apgar 1min	7,83 (+/- 0,98) 8 (7,5;8,25)
Apgar 5min	8,67 (+/-0,52) 9 (8;9)
Apgar 10min	9,00 (+/-0,00) 9 (9;9)
Nabel-pH	7,35 (+/- 0,05) 7,35 (7,30;7,40)
Aufnahmetemperatur (Grad Celsius)	36,98 (+/- 0,04) 37,00 (36,98;37,00)
Alter bei Messung 1 (h)	24,25 (+/-4,56) 26,00 (20,00;32,00)
Alter bei Messung 2 (h)	75,40 (+/-5,80) 74,00 (72,00;78,00)
Alter bei Messung 3 (h)	115,50 (+/-5,00) 112,00 (110,00;120,00)

Tab. 10: Übersicht peri- und postnatale Merkmale der Referenzgruppe

Geschlechtsverhältnis:

Das Geschlechterverhältnis lag bei zwei Mädchen zu fünf Jungen und somit bei 29% zu 71%.

Gestationsalter:

Die mediane Gestationsalter betrug 244 Tage (235,5d; 249,5d), im Mittel hatten die Kinder also die 34.SSW vollendet.

Körpermaße:

Die durchschnittliche Größe der Kinder betrug 46cm (45,00cm; 49,00cm), (31.Perzentile [19.Perz.; 72.Perz.]; das Geburtsgewicht 2205g (1720g; 2600g), (22.Perzentile [3.Perz.; 52.Perz.]), der mediane Kopfumfang 32,0cm (31,0cm; 33,0cm), (30.Perzentile [13.Perz.; 54.Perz.]).

Apgar-Werte nach Geburt:

Die Apgar-Werte lagen nach einer Minute im Median bei 8 Punkten (7,5; 8,25), nach 5min bei 9 (8; 9) und nach 10 Minuten bei allen Kindern bei 9 Punkten.

Nabelarterien-pH:

Der Nabelarterien-pH wurde im Mittel mit 7,35 (7,30; 7,40) angegeben.

Aufnahmetemperatur:

Die Aufnahmetemperatur betrug im Mittel 37,0 Grad Celsius (36,98 Grad Celsius; 37,00 Grad Celsius).

Prä- und perinatale Besonderheiten:

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die Besonderheiten in der Schwangerschaft:

Besonderheit	Anzahl	Besonderheit	Anzahl
Z.n. Uterus-OP	1	Z.n. IVF	1
Cervixinsuffizienz	1	HELLP-Syndrom	2
Vorzeitiger Blasensprung	2	Gestationsdiabetes	1
Pathologisches CTG	1		1

Tab.11: Übersicht prä- und perinatale Besonderheiten

Geburtslage; Geburtsmodus; Fruchtwasser:

Fünf Kinder kamen spontan auf die Welt, zwei wurden per Sectio geboren. Alle Kinder lagen in Schädellage, die Farbe des Fruchtwassers wurde jeweils mit klar angegeben.

3.1.3 Vergleich Referenzgruppe/ CPAP-Gruppe

Im Vergleich der Referenzgruppe mit der CPAP-Gruppe zeigte sich, dass die beiden Gruppen in ihren hier erhobenen Daten gut vergleichbar sind, was für die folgende Auswertung von Bedeutung ist.

	Gruppe VP+PV (n=20)	Referenzgruppe (n=7)	p- Wert
Gestationsalter (d)	235,05 (+/-12,13) 235,50 (226;244,75)	244,2 (+/- 10,30) 244 (235,5;249,5)	0,11
Körperlänge (cm)	45,35 (+/- 3,08) 45,00 (44,00;47,00)	47,07 (+/-3,12) 46,00 (45,00;49,00)	0,22
Gewicht (g)	2107 (+/- 556,68) 1905 (1650;2512,5)	2158 (+/- 433,4) 2205 (1720;2600)	0,83
Kopfumfang (cm)	31,68 (+/- 1,86) 31,50 (30,0;32,88)	33,64 (+/-5,12) 32,0 (31,00;33,00)	0,15
Apgar 1min	6,95 (+/- 1,99) 7,50 (7,00;8,00)	7,83 (+/- 0,98) 8 (7,5;8,25)	0,31
Apgar 5min	8,30 (+/- 1,03) 8,50 (8,00;9,00)	8,67 (+/-0,52) 9 (8;9)	0,41
Apgar 10min	8,75 (+/- 0,64) 9,00 (8,00;9,00)	9,00 (+/-0,00) 9 (9;9)	0,10
Nabel-pH	7,33 (+/- 0,06) 7,35 (7,32;7,37)	7,35 (+/- 0,05) 7,35 (7,30;7,40)	0,64
Aufnahmetemperatur (Grad Celsius)	36,5 (+/- 0,66) 36,75 (36,0;37,0)	36,98 (+/- 0,04) 37,00 (36,98;37,00)	0,04
Alter bei Messung 1 (h)	22,37 (+/- 17,76) 16,00 (8,00;29,00)	24,25 (+/-4,56) 26,00 (20,00;32,00)	0,03
Alter bei Messung 2 (h)	30,16 (+/-19,50) 22,00 (16,00;43,00)	75,40 (+/-5,80) 74,00 (72,00;78,00)	0,00
Alter bei Messung 3 (h)		115,50 (+/-5,00) 112,00 (110,00;120,00)	

Tab. 12: Übersicht peri- und postnatale Merkmale Gruppe VP+PV + Referenzgruppe

Der Vergleich der CPAP-Gruppe (Gruppe VP+PV) mit der Referenzgruppe zeigte für die meisten perinatalen Daten keine statistisch relevanten Unterschiede. Die Aufnahmetemperatur war bei der Referenzgruppe mit 37,00 Grad Celsius (36,98 Grad Celsius; 37,0 Grad Celsius) im Median leicht über der Aufnahmetemperatur der CPAP-Gruppe mit 36,75 Grad Celsius (36,0 Grad Celsius; 37,0 Grad Celsius). Statistisch war dies mit 0,04 signifikant. Die Referenzgruppe war zudem zu den Zeitpunkten der Messungen

1 und 2 älter als die CPAP-Gruppe ($p=0,03$ bei Messung 1 sowie $p=0,00$ bei Messung 2). Eine dritte Messung fand in der CPAP-Gruppe nicht statt.

	SCL=0 Gruppe VP+PV	SCL>0 Gruppe VP+PV	Referenzgruppe
Alter bei Messung 1 (h)	10,38 (+/- 4,47) 10,00 (6,25;14,50)	31,09 (+/- 18,84) 29,00 (16,00;39,00)	24,25 (+/-4,56) 26,00 (20,00;32,00)
Alter bei Messung 2 (h)	16,13 (+/- 5,276) 17,00 (10,50;20,75)	40,36 (+/- 19,83) 41,00 (24,00;52,00)	75,40 (+/-5,80) 74,00 (72,00;78,00)

Tab. 13: Übersicht Alter Messung 1 und 2 SCL=0/SCL>0 sowie Referenzgruppe

	p-Wert CPAP-Gruppen SCL=0/SCL>0	p-Wert CPAP-Gruppe SCL=0/Referenzgruppe	p-Wert CPAP-Gruppe SCL>0/Referenzgruppe
Messung 1	0,005	0,000	0,282
Messung 2	0,002	0,000	0,000

Tab.: 14: p-Werte Alter Messung 1 und 2 SCL>0 sowie SCL=0 Gruppe VP+PV sowie der Referenzgruppe

Bei Aufspaltung der CPAP-Gruppe in Frühgeborene mit SCL=0 sowie SCL>0 im Vergleich zur Referenzgruppe zeigte sich, dass sich ähnlich wie beim Vergleich innerhalb der Gruppen VP sowie PV das Alter bei den Messungen signifikant unterschied. Die p-Werte zwischen den CPAP-Gruppen (VP + PV) wurden bereits dargestellt. Es zeigte sich, dass sich zwischen der Gruppe SCL=0 und der Referenzgruppe das Alter zum Zeitpunkt der ersten Messung signifikant unterschied ($p=0,000$). Die Referenzgruppe im Vergleich zur Gruppe mit messbarer Hautleitfähigkeit (SCL>0) zeigte dabei keine signifikanten Unterschiede ($p=0,282$) bei Messung 1. Bei Messung 2 waren die Kinder der Referenzgruppe im Median deutlich älter (74h vs. 41h), statistisch zeigte sich dies ebenfalls ($p=0,000$).

3.2 Entwicklung Hautleitfähigkeit

In den folgenden Abschnitten wurde bei der statistischen Auswertung das Hauptaugenmerk auf die Entwicklung der Hautleitfähigkeit in den ersten Lebenstagen gelegt. Hierzu wurden die rekrutierten Patienten unter CPAP-Therapie (Gruppe VP+PV) sowie die sogenannte Referenzgruppe zusammengefasst. Als Grundlage für die Auswertung dienten die Ruhemessungen vor Verabreichung der Prüfsubstanz zu den beiden untersuchten Zeitpunkten bei der CPAP-Gruppe, in der Referenzgruppe wurden nur Ruhemessungen durchgeführt. Hierzu wurde jeweils ein Mittelwert aus der 10minütigen Messung gebildet. Ausgewertet wurden die drei Hautleitfähigkeitsparameter SCL (Grundleitfähigkeit), SCR/min (Frequenz) sowie SCR.amp (Amplitude).

Messzeitpunkte:

Die Aufzeichnungen der Kinder ohne messbare Hautleitfähigkeit fanden alle (8x2 Messzeitpunkte) innerhalb des ersten Lebensstages statt und wurden in diesem Teil der Auswertung nicht berücksichtigt. Hierzu eine Übersicht:

Pat.-ID	Lebensalter Messung 1 (h)	Lebensalter Messung 2 (h)
24	17	20
27	13	22
29	8	21
30	5	8
31	6	9
32	12	18
34	15	16
36	7	15

Tab. 15: Lebensalter Patienten mit SCL=0 bei den zwei Messungen

Von den 24 Messungen der Gruppen PV sowie VP mit messbarer Hautleitfähigkeit (12x2 Messzeitpunkte) lagen 6 innerhalb des ersten Lebensstages, 10 innerhalb des zweiten Lebensstages, 6 innerhalb des dritten Lebensstages und 2 innerhalb des vierten Lebensstages. Die Messungen der Referenzgruppe (3x7 Messungen) fanden standardisiert an Lebenstag 1, 3 und 7 statt.

3.2.1 Grundleitfähigkeit: SCL [μ S] in Ruhe

	SCL d1 [μ S]	SCL d2 [μ S]	SCL d3 [μ S]	SCL d4 [μ S]	SCL d7 [μ S]
n	13	10	13	2	7
n SCL>0	13	10	13	2	7
Mittelwert (+/- SD)	0,0754 (+/- 0,0522)	0,2361 (+/- 0,2787)	0,4692 (+/- 0,5047)	0,1300 (+/- 0,0707)	2,9737 (+/- 2,7527)
Median (IQR 25;75)	0,0800 (0,0300; 0,1100)	0,1000 (0,0700; 0,3708)	0,2300 (0,1600; 0,6550)	0,1300 (0,0800;-)	2,1800 (1,8400; 2,3100)

Tab. 16: SCL [μ S] Tag 1/2/3/4 und 7 für alle Kinder

Bei dem Vergleich der Mittelwerte an den einzelnen Lebensstagen bzw. Messzeitpunkten zeigte sich ein Anstieg des SCL von Tag 1-3 sowie bis Tag 7. An Tag 4 fanden nur zwei Messungen statt, durch das geringe n gab es keine große Aussagekraft der Ergebnisse.

	SCL d1-d2	SCL d2-d3	SCL d3- d4	SCL d3-d7	SCL d1-d7
p-Wert	0,161	0,185	0,568	0,025	0,033

Tab. 17: p-Werte SCL Lebensstage

Diese Entwicklung war auch statistisch signifikant. Dabei kam es zu einem durchgehenden Anstieg des SCL mit signifikant höheren Werten im Vergleich von d1-d7 sowie d3-d7 ($p=0,033$ für den Vergleich SCL d1/d7 sowie $p=0,025$ für den Vergleich SCL d3/7).

Die folgenden Boxplots stellen die Verteilungen des SCL an den einzelnen Tagen dar. Tag 4 wurde aufgrund der niedrigen Anzahl an Messungen ausgeschlossen. In der Darstellung wurde der Extremwert des SCL von 9,09 μ S, den das FG mit der ID 41 an Tag 7 erreichte, zur besseren graphischen Darstellbarkeit weggelassen.

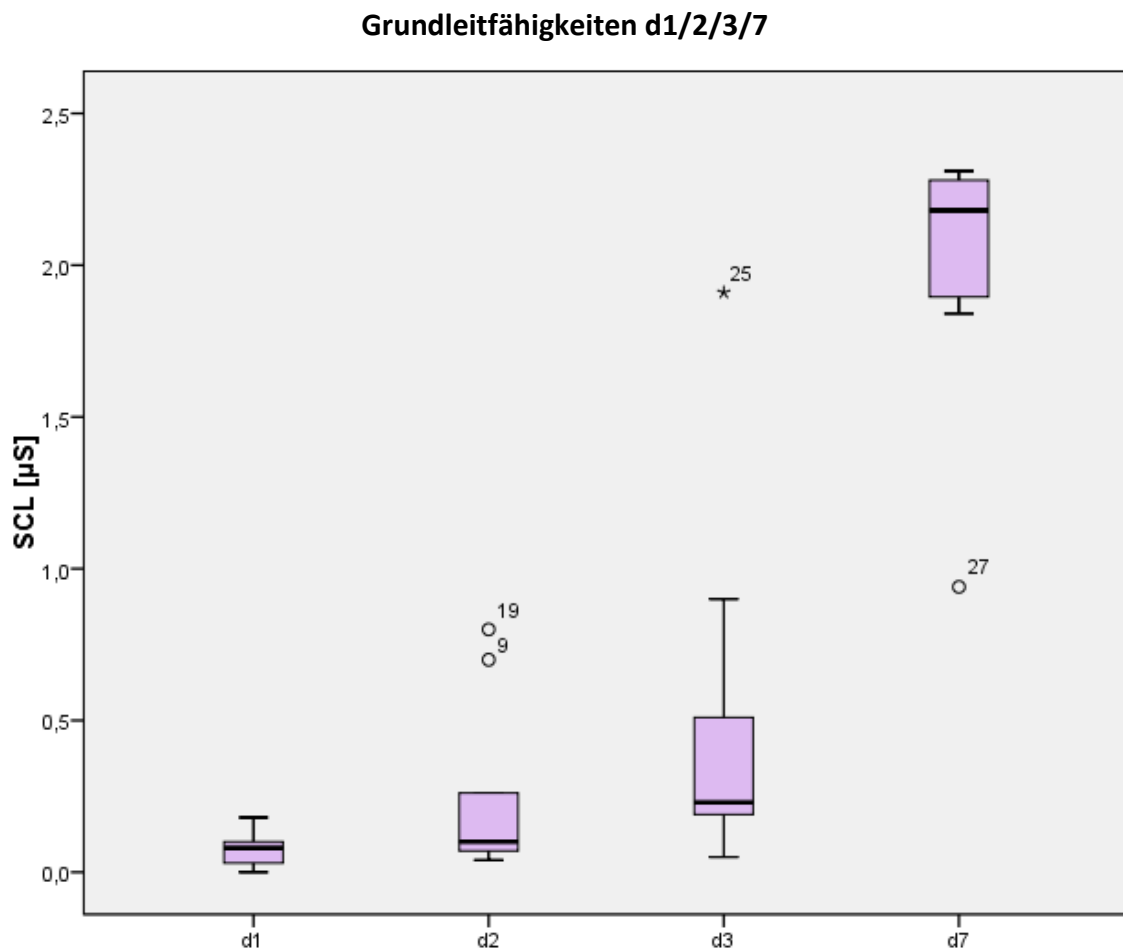


Abb. 15: SCL [μ S] Lebenstag eins, zwei, drei und sieben aller Kinder

Beim SCL zeigte sich insgesamt in den meisten Fällen ein Anstieg der Hautleitfähigkeit während der ersten Lebensstage. Bei 16 der 19 Kinder kam es zu einem deutlichen Anstieg während der zwei bzw. drei Messungen, bei drei Kindern fiel das SCL leicht ab bzw. blieb annähernd gleich.

Im Nachfolgenden sind die Entwicklungen der einzelnen Patienten dargestellt (SCL-Mittelwerte).

Pat.-ID	SCL d1 [μ S]	SCL d2 [μ S]	SCL d3 [μ S]	SCL d4 [μ S]	SCL d7 [μ S]	Gruppe
9	0,14	0,70				VP
18		0,04	0,90			VP
28	0,08	0,12				VP
35		0,08	0,12			VP
39	0,08	0,07				VP
13		0,26	0,8			PV
15		0,14	0,13			PV
19	0,00	0,80				PV
20			0,46	0,18		PV
33			0,05	0,08		PV
37	0,07	0,08				PV
40	0,05	0,07				PV
41	0,10		1,91		9,09	R
42	0,03		0,22		2,31	R
43	0,03		0,19		0,94	R
44	0,18		0,51		2,18	R
45	0,09		0,36		1,95	R
46	0,01		0,23		1,84	R
47	0,12		0,22		2,25	R

Tab. 18: Übersicht SCL der Gruppen VP, PV und R (Referenzgruppe) an den einzelnen Messtagen [μ S]. Dargestellt sind nur die Patienten mit messbarer EDA an mind. zwei Messzeitpunkten.

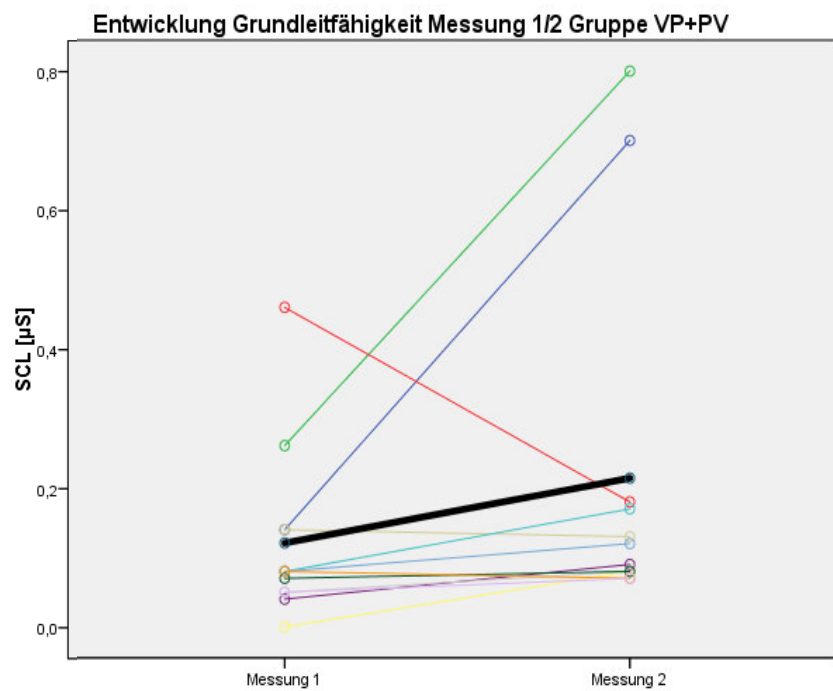
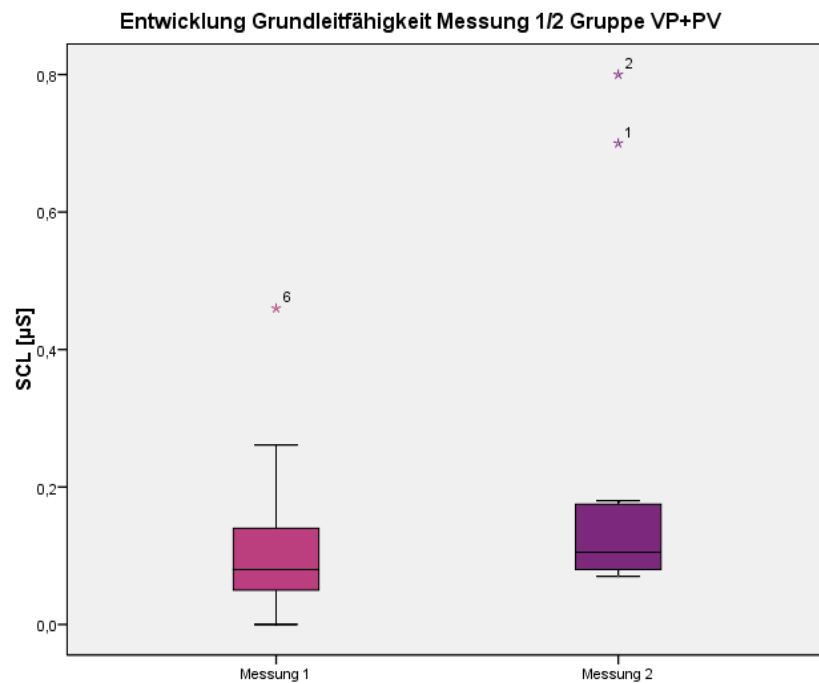


Abb. 16 und 17: Entwicklung SCL [μ S] Messung 1/2 Gruppe VP+PV

Bei der Gegenüberstellung der Ruhemessungen 1 und 2 der Gruppen VP+PV zeigte sich graphisch ein Anstieg des SCL. Nachfolgend erfolgte auch eine statistische Auswertung.

	SCL Messung 1 [μ S]	SCL Messung 2 [μ S]	p-Wert
n	12	12	
n SCL>0	12	12	
Mittelwert (+/- SD)	0,1209 (+/- 0,1258)	0,2142 (+/- 0,2539)	0,194
Median (IQR 25;75)	0,0800 (0,0500;0,1400)	0,1050 (0,0800; 0,1775)	
Alter (+/- SD) in h	31,09 (+/- 18,84)	40,36 (+/- 19,83)	0,002

Tab. 19: Statistische Übersicht SCL [μ S] Messung 1/2 der Gruppe VP+PV

Die Frühgeborenen der CPAP-Gruppe waren bei Messung 2 im Mittel ca. 9h älter, (31,09 (+/- 18,84) vs. 40,36 (+/- 19,83) Lebensstunden). Statistisch war der Anstieg des SCL von Messung 1 zu 2 nicht signifikant.

Für die Referenzgruppe wurden im Folgenden die Ergebnisse noch einmal einzeln dargestellt. Da diese Kinder über insgesamt eine Woche beobachtet wurden, ergaben sich daraus Hinweise auf die weitere Entwicklung des SCL.

	SCL d1 [μ S]	SCL d3 [μ S]	SCL d7 [μ S]
n	7	7	7
Mittelwert (+/- SD)	0,0800 (+/- 0,0606)	0,5200 (+/- 0,6233)	2,9737 (+/- 2,7527)
Median (IQR 25;75)	0,0900 (0,0300; 0,1200)	0,2300 (0,2200; 0,5100)	2,1800 (1,8400; 2,3100)

Tab. 20: Statistische Übersicht SCL [μ S] Messung Tag 1/3/7 der Referenzgruppe

Es zeigte sich ein deutlicher Anstieg des SCL während der Ruhemessungen. Von Lebenstag eins zu drei versiebenfachten sich hierbei die Werte, von Lebenstag drei bis sieben kam es im Schnitt zu einer Versechsfachung.

Auch statistisch war diese Entwicklung signifikant ($p=0,033$ für SCL d1-d7 sowie $p=0,025$ für SCL d3-7)

	SCL d1-d3	SCL d3-d7	SCL d1-d7
p-Wert	0,104	0,025	0,033

Tab. 21: p-Werte SCL Lebensstage Referenzgruppe

In nachfolgender Graphik sind die Werte des SCL für die Patienten der Referenzgruppe einzeln aufgeführt: die schwarze Linie symbolisiert die durchschnittliche Entwicklung.

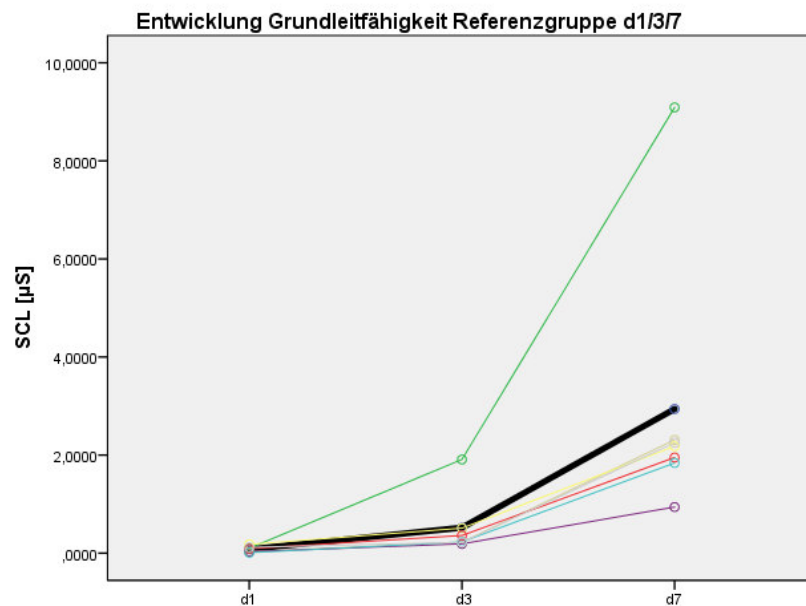


Abb. 18: Entwicklung des individuellen SCL [μS] Referenzgruppe Lebenstag 1/3/7

Des Weiteren wurden sämtliche Messungen aller Kinder (Gruppe VP+PV+Referenzgruppe) in dem folgenden Diagramm dargestellt. Auch hier wird deutlich, dass es zu einem Anstieg während der ersten Lebensstage kam.

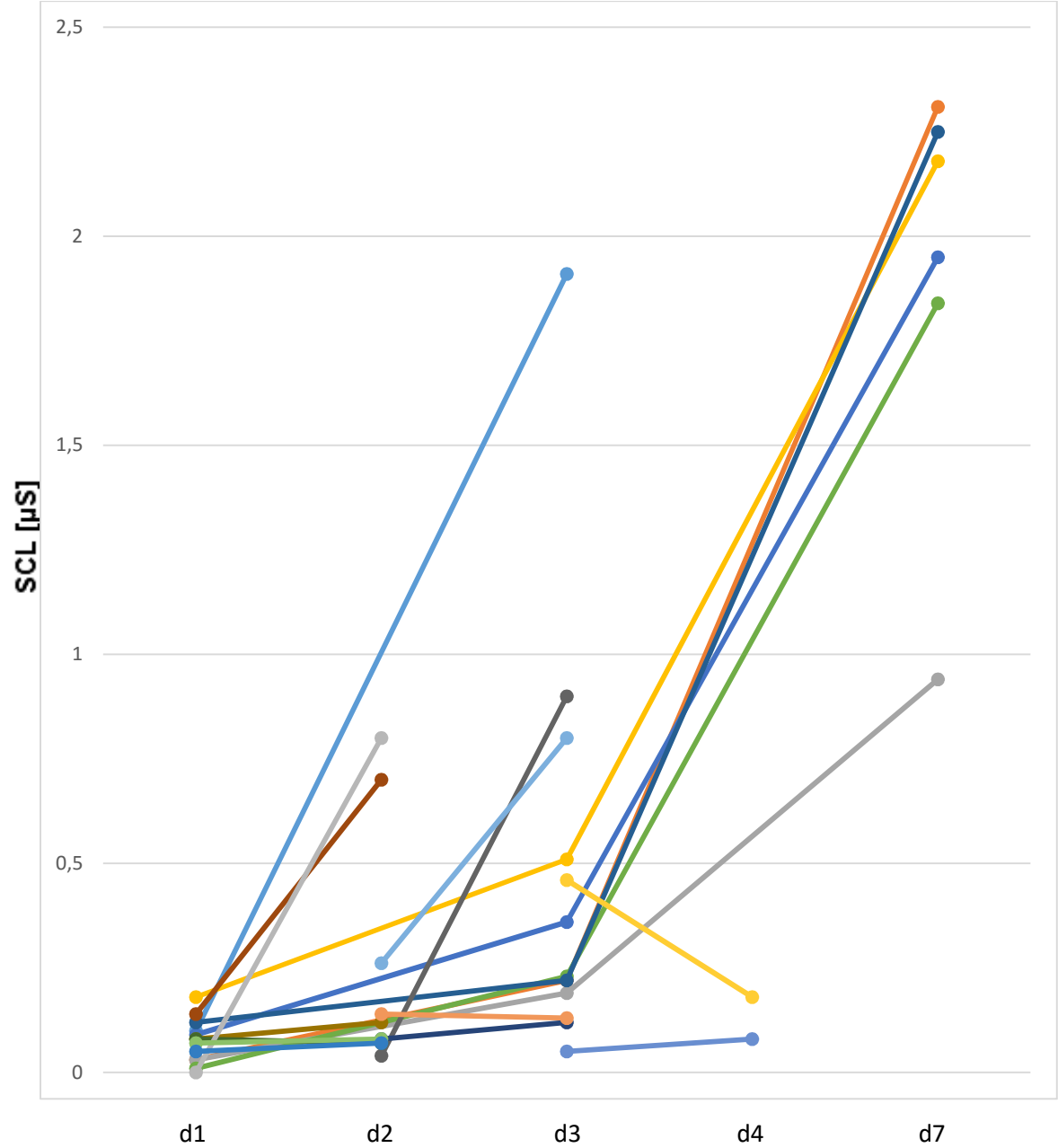


Abb. 19: Entwicklung SCL d1/2/3/4/7 alle FG mit SCL>0

3.2.2 Amplitude: SCR.amp [μ S] in Ruhe

Nachfolgend die Übersicht aller Messungen der Amplitude der CPAP- sowie Referenzgruppe. Bei der CPAP-Gruppe wurden erneut die Ruhemessungen vor Absaugen 1 und 2 verwendet.

	SCR.amp d1 [μ S]	SCR.amp d2 [μ S]	SCR.amp d3 [μ S]	SCR.amp d4 [μ S]	SCR.amp d7 [μ S]
n	13	10	13	2	7
n SCL>0	13	10	13	2	7
Mittelwert (+/- SD)	0,0050 (+/- 0,0098)	0,0095 (+/- 0,0122)	0,0236 (+/- 0,0515)	0,0129 (+/- 0,0119)	0,0379 (+/- 0,0727)
Median (IQR 25;75)	0,0000 (0,0000; 0,0083)	0,0057 (0,0000; 0,0154)	0,0140 (0,0000; 0,0195)	0,0129 (0,0045;-)	0,0000 (0,000; 0,0750)

Tab. 21: Statistische Übersicht SCR.amp [μ S] d 1/2/3/7 für alle Kinder

	SCR.amp d1-d2	SCR.amp d2-d3	SCR.amp d3- d4	SCR.amp d3-d7	SCR.amp d1-d7
p-Wert	0,624	0,548	0,519	0,619	0,248

Tab.22: p-Werte SCR.amp Lebenstage

An den einzelnen Lebenstagen zeigte sich kein signifikanter Anstieg der mittleren Amplitudenwerte. Zwischen Lebenstag 1 und Lebenstag 3 konnte ein Anstieg in den Mittelwerten gezeigt werden, die Mediane spiegelten diese Entwicklung nicht wider. Auch statistisch konnten keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse gefunden werden.

Die folgenden Boxplots stellen die medianen Höhen der Amplitude an den einzelnen Tagen dar. Erneut wurde Tag 4 aufgrund der niedrigen Anzahl an Messungen ausgeschlossen.

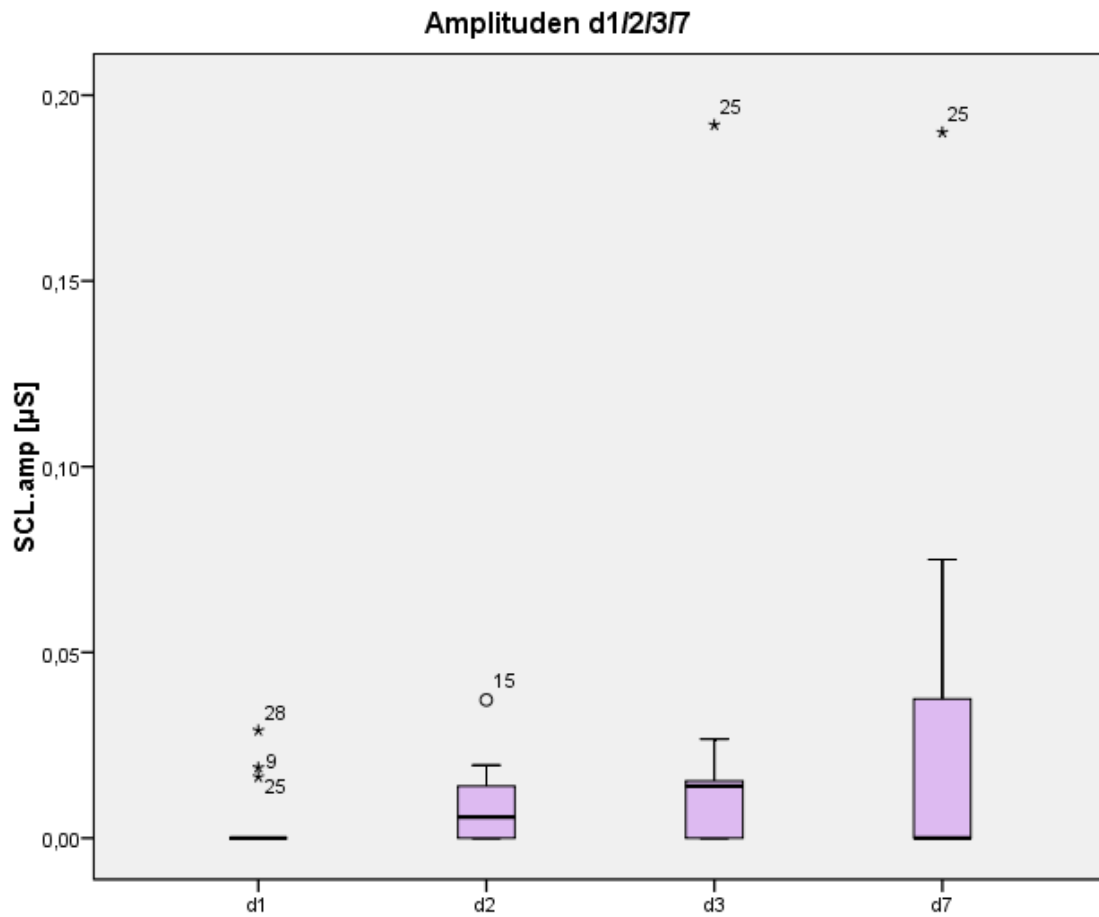


Abb. 20: SCR.amp [µS] Lebenstag eins, zwei, drei und sieben aller Kinder

Die folgende Tabelle zeigt die Entwicklungen der einzelnen Patienten (SCR.amp in μS).

Pat.-ID	SCR.amp d1 [μS]	SCR.amp d2 [μS]	SCR.amp d3 [μS]	SCR.amp d4 [μS]	SCR.amp d7 [μS]	Gruppe
9	0,0165	0,0113				VP
18		0,0000	0,0140			VP
28	0,0000	0,0130				VP
35		0,0140	0,0000			VP
39	0,0000	0,0000				VP
13		0,0196	0,0235			PV
15		0,0372	0,0068			PV
19	0,0000	0,0000				PV
20			0,0267	0,0213		PV
33			0,0140	0,0045		PV
37	0,0000	0,0000				PV
40	0,0000	0,0000				PV
41	0,0190		0,1920		0,1900	R
42	0,0000		0,0154		0,0000	R
43	0,0000		0,0000		0,0000	R
44	0,0290		0,0000		0,0750	R
45	0,0000		0,0000		0,0000	R
46	0,0000		0,0145		0,0000	R
47	0,0000		0,0000		0,0000	R

Tab. 23: Übersicht SCR.amp [μS] der Gruppen VP, PV sowie R an den einzelnen Messtagen

Es konnte bei den Kindern der Referenzgruppe nur bei zwei Kindern an mind. zwei Tagen eine Amplitude festgestellt werden. Auf eine weitere Auswertung wurde deshalb verzichtet. Eine detaillierte Übersicht hierzu findet sich am Ende des Abschnittes.

Bei den Frühgeborenen unter CPAP-Therapie konnte ebenfalls keine nennenswerte Entwicklung zwischen den einzelnen Messungen nachgewiesen werden. Nachfolgend hierzu graphische Darstellungen.

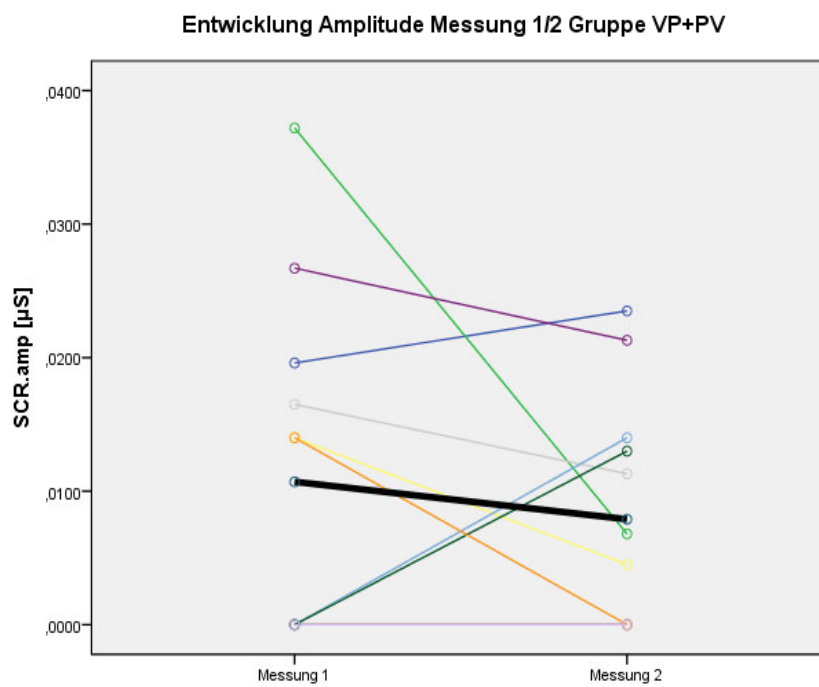
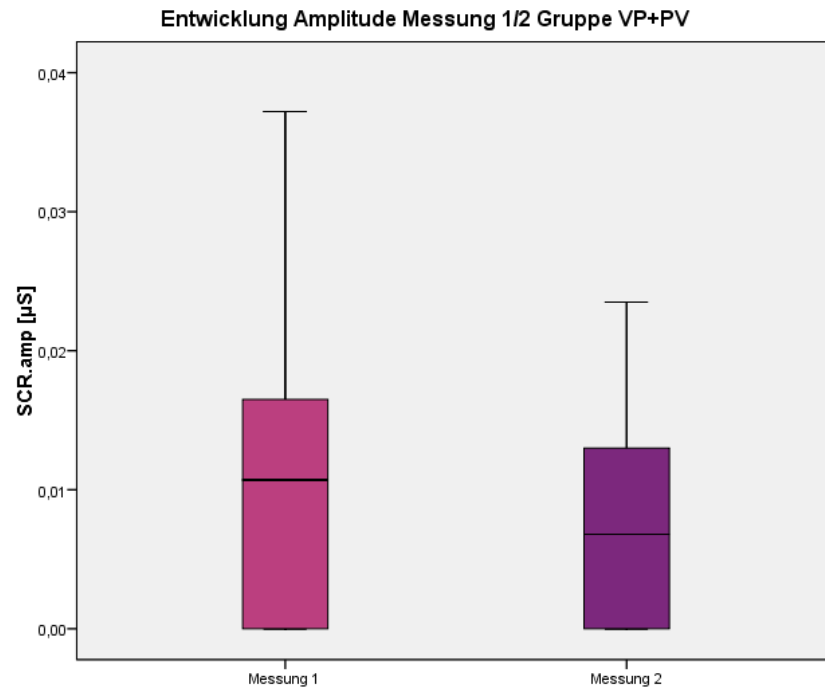


Abb. 21 und 22: Entwicklung SCR.amp [µS] Messung 1/2 Gruppe VP+PV

	SCR.amp Messung 1 [μS]	SCR.amp Messung 2 [μS]	p-Wert
n	12	12	
n SCL>0	12	12	
Mittelwert (+/- SD)	0,0107 (+/- 0,0056)	0,0079 (+/- 0,0086)	0,407
Median (IQR 25;75)	0,0070 (0,000;-)	0,0057 (0,000; 0,0138)	
Alter (+/- SD) in h	31,09 (+/- 18,84)	40,36 (+/- 19,83)	0,002

Tab.24: Statistische Übersicht SCR.amp [μS] Messung 1/2 der Gruppe VP+PV

Auch statistisch zeigte sich mit $p=0,407$ keine statistische Signifikanz.

3.2.3 Frequenz [SCR/min] in Ruhe

Auch für den Parameter Frequenz wurde eine Übersicht aller Messungen der CPAP- sowie Referenzgruppe erstellt.

	SCR/min d1	SCR/min d2	SCR/min d3	SCR/min d4	SCR/min d7
n	13	10	13	2	7
n SCL>0	13	10	13	2	7
Mittelwert (+/- SD)	0,0306 (+/- 0,0626)	0,1602 (+/- 0,2266)	0,2681 (+/- 0,4245)	0,4020 (+/- 0,0000)	0,0729 (+/- 0,1261)
Median (IQR 25;75)	0,0000 (0,0000; 0,0500)	0,0510 (0,0000; 0,3495)	0,1020 (0,0000; 0,2838)	0,4020 (0,4020; 0,4020)	0,0000 (0,000; 0,2200)

Tab. 25: Statistische Übersicht Frequenz [SCR/min] d 1/2/3/7 für alle Kinder

	SCR/min d1- d2	SCR/min d2- d3	SCR/min d3- d4	SCR/min d3- d7	SCR/min d1- d7
p-Wert	0,175	0,674	0,759	0,808	0,185

Tab.26: p-Werte Frequenz Lebenstage

In der Gegenüberstellung der Frequenzen an den einzelnen Lebenstagen zeigte sich keine deutliche Entwicklung. Zwischen Lebenstag 1 und Lebenstag 4 kam es laut den Mittelwerten und Medianen zu einem Anstieg; an Lebenstag 7 war dieser aber nicht mehr darstellbar. Auch statistisch konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden.

Die Verteilungen der Frequenz werden nachfolgend an den einzelnen Tagen auch graphisch dargestellt. Tag 4 wurde dabei wiederum ausgelassen.

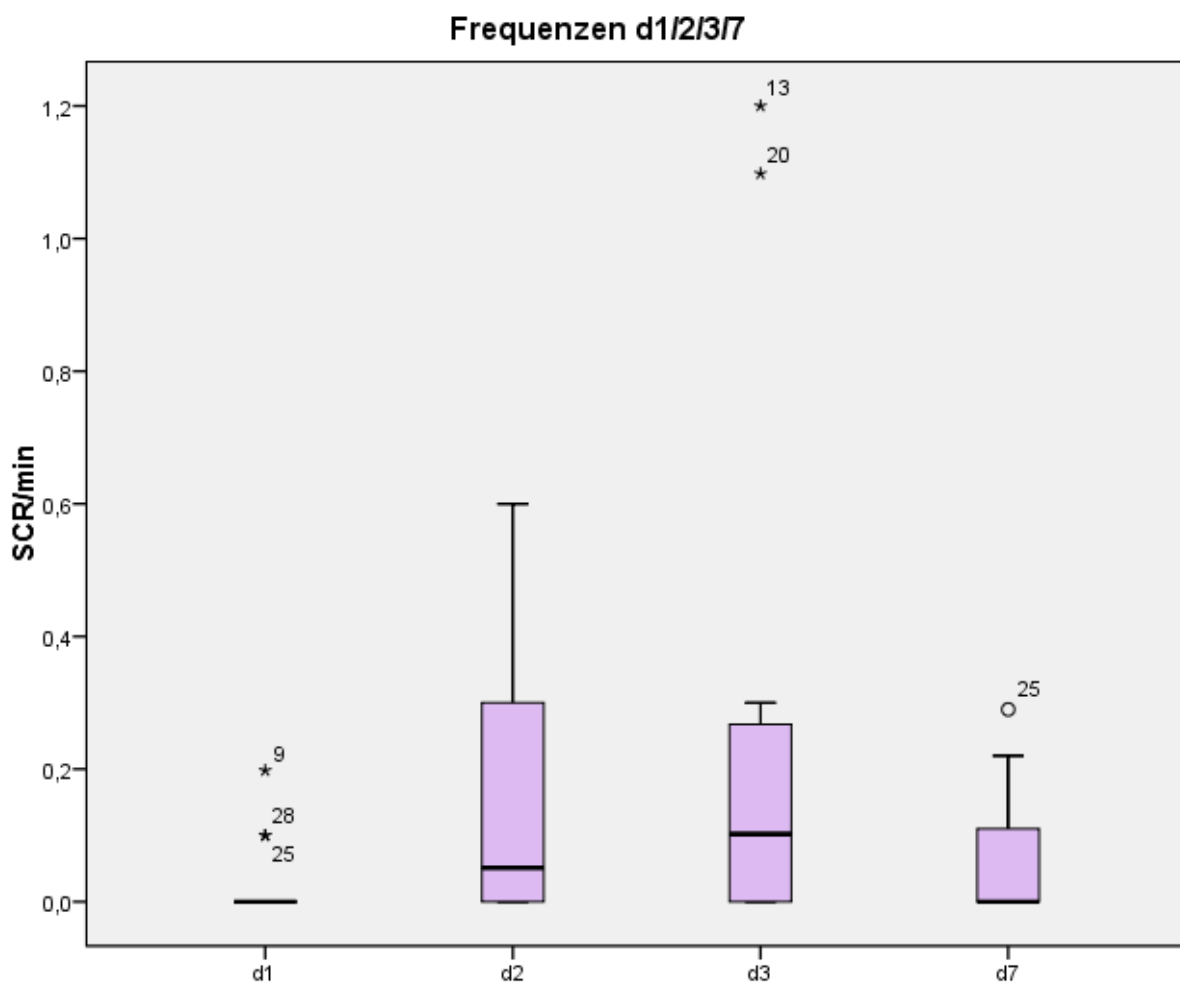


Abb. 23: Frequenz [SCR/min] Lebenstag eins, zwei, drei und sieben aller Kinder

Die folgende Tabelle zeigt die Entwicklungen der einzelnen Patienten (SCR/min).

Pat.-ID	SCR/min d1	SCR/min d2	SCR/min d3	SCR/min d4	SCR/min d7	Gruppe
9	0,1980	0,3000				VP
18		0,0000	0,1020			VP
28	0,0000	0,1020				VP
35		0,1020	0,0000			VP
39	0,0000	0,0000				VP
13		0,4980	1,2000			PV
15		0,6000	0,3000			PV
19	0,0000	0,0000				PV
20			1,0980	0,4020		PV
33			0,1020	0,4020		PV
37	0,0000	0,0000				PV
40	0,0000	0,0000				PV
41	0,1000		0,1800		0,2900	R
42	0,0000		0,7100		0,0000	R
43	0,0000		0,0000		0,0000	R
44	0,1000		0,0000		0,2200	R
45	0,0000		0,0000		0,0000	R
46	0,0000		0,2352		0,0000	R
47	0,0000		0,0000		0,0000	R

Tab. 27: Übersicht Frequenz [SCR/min] der Gruppen VP, PV sowie R an den einzelnen Messtagen

Auch wenn in der CPAP-Gruppe höhere Frequenzen im Vergleich zur Referenzgruppe bestimmt werden konnten, war die Entwicklung nicht signifikant. Nachfolgend hierzu graphische Darstellungen.

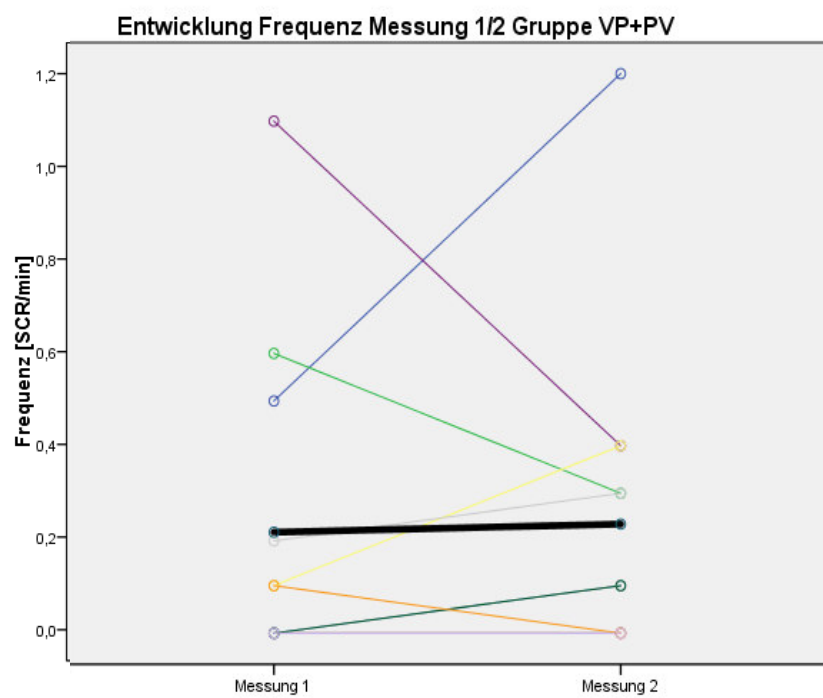
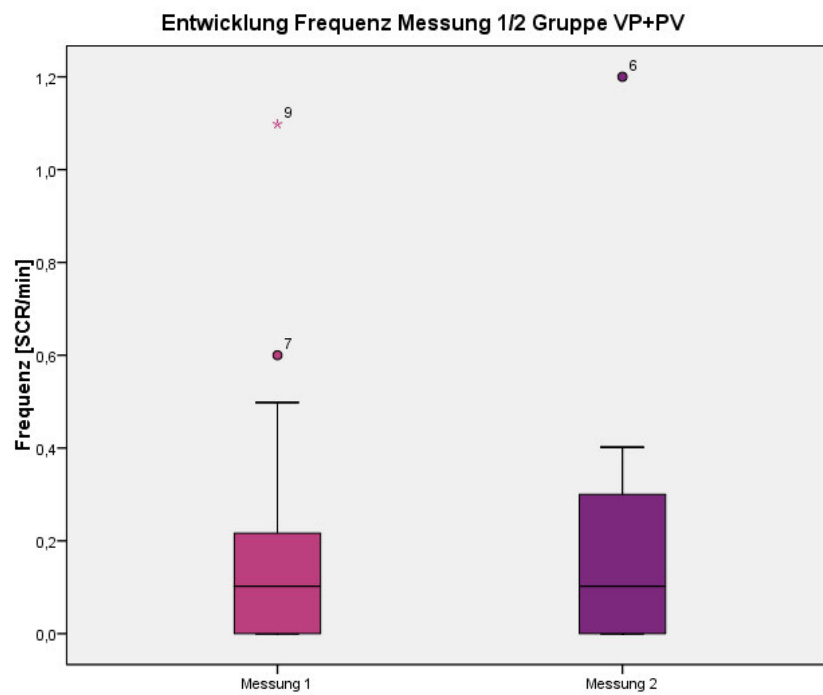


Abb. 24 und 25: Entwicklung Frequenz [SCR.amp] Messung 1/2 Gruppe VP+PV

	SCR/min Messung 1	SCR/min Messung 2	p-Wert
n	12	12	
n SCL>0	12	12	
Mittelwert (+/- SD)	0,2165 (+/- 0,34525)	0,2340 (+/- 0,3447)	0,59
Median (IQR 25;75)	0,0510 (0,000;	0,1020 (0,000; 0,3765)	
Alter (+/- SD) in h	31,09 (+/- 18,84)	40,36 (+/- 19,83)	0,002

Tab.28: Statistische Übersicht Frequenz [SCR.amp] Messung 1/2 der Gruppe VP+PV

In der Referenzgruppe zeigte sich kein eindeutiger Trend. Nachfolgend hierzu eine Übersicht, die die Ergebnisse der Referenzgruppe einzeln aufzeigt. Bei mehreren Messungen kam es während den Ruhemessungen zu keinen elektrodermalen Reaktionen und es entstanden somit keine Frequenzen und Amplituden. Nur bei zwei Frühgeborenen konnte bei mind. zwei Messungen eine Frequenz und somit auch die Amplitude bestimmt werden. Auf die deskriptiven Statistiken wurde aufgrund der geringen Anzahl an aufgetretenen Frequenzen und Amplituden verzichtet.

ID	SCLd 1	SCR/mind 1	SCR.ampd 1	SCLd 3	SCR/mind 3	SCR.ampd 3	SCLd 7	SCR/mind 7	SCR.ampd 7
4 1	0,10	0,1	0,019	1,91	0,18	0,192	9,09	0,29	0,190
4 2	0,03			0,22	0,71	0,0154	2,31		
4 3	0,03			0,19			0,94		
4 4	0,18	0,1	0,029	0,51			2,18	0,22	0,075
4 5	0,09			0,36			1,95		
4 6	0,01			0,23	0,2352	0,0145	1,84		
4 7	0,12			0,22			2,25		

Tab. 29: Übersicht Werte Referenzgruppe (SCL, SCR/min und SCR.amp) für die drei Messungen an d1, d3 und d7

3.3 Auswirkungen des oropharyngealen Absaugens auf die Hautleitfähigkeit

In den nachfolgenden Analysen wurde die Hypothese geprüft, ob das Absaugen als schmerzhaftes Prozedur zu einer Änderung in der Hautleitfähigkeit führt. Auch hier wurden wieder die drei Parameter SCL, Frequenz und Amplitude ausgewertet. Da es in dieser Arbeit auch um die Entwicklung der Hautleitfähigkeit und somit um Unterschiede zwischen den beiden Messungen ging (Abschnitt 4.2), sind die Ergebnisse der zwei Messungen (Zeitpunkt 1 sowie 2) einzeln dargestellt. Außerdem erfolgte die Darstellung im zweiten Schritt auch gemeinsam (Messung 1+2). Graphisch wurden dabei jeweils die Mittelwerte durch eine dicke, schwarze Linie symbolisiert. Es wurden sämtliche Messungen aller Kinder ausgewertet, die sich der Absaugprozedur unterzogen. Messungen mit SCL=0 wurden nicht ausgeschlossen, da es um den Vergleich zwischen den unterschiedlichen Messzeitpunkten (Ruhe-Absaugen) ging.

3.3.1 Grundleitfähigkeit SCL [μ S] Gruppe VP+PV (n=20)

Für das SCL zeigte sich, dass es zwischen Ruhemessung und den gemessenen Werten während des Absaugens keine signifikante Veränderung gab. Das SCL blieb konstant, es kam nur zu geringen Schwankungen. Dies wird in der tabellarischen Übersicht auch am Median besonders deutlich.

Wie bereits im ersten Teil der Auswertung gezeigt wurde, lagen die im Rahmen der zweiten Messung gemessenen Werte etwas höher.

Da laut Shapiro-Wilks-Test eine Normalverteilung der Daten vorlag, konnte der t-Test zur Signifikanzanalyse durchgeführt werden. Die Varianzen wurden hierbei durch den Levene-Test als nicht gleich gewertet, weshalb die Auswertung angepasst wurde. Es zeigte sich auch statistisch keine Signifikanz. Die p-Werte sind in den Tabellen wiedergegeben.

Es wurde außerdem die Entwicklung des SCL nach Abschluss des Absaugens in Ruhemessung 2 untersucht. Auch hier zeigte sich weder graphisch noch statistisch eine Signifikanz zwischen Absaugen und Ruhemessung 2.

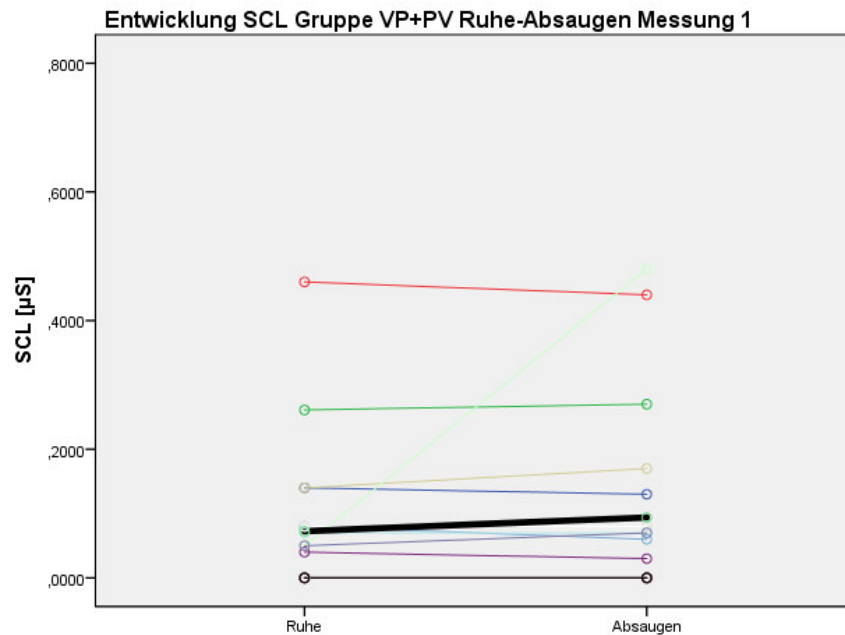


Abb. 26: Entwicklung SCL Ruhe-Absaugen [µS] Messung 1

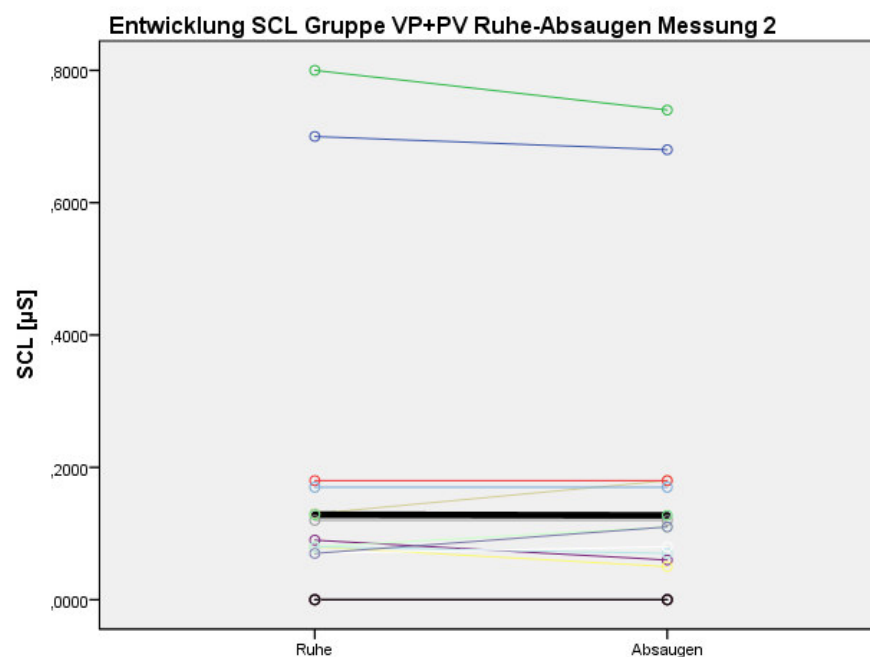
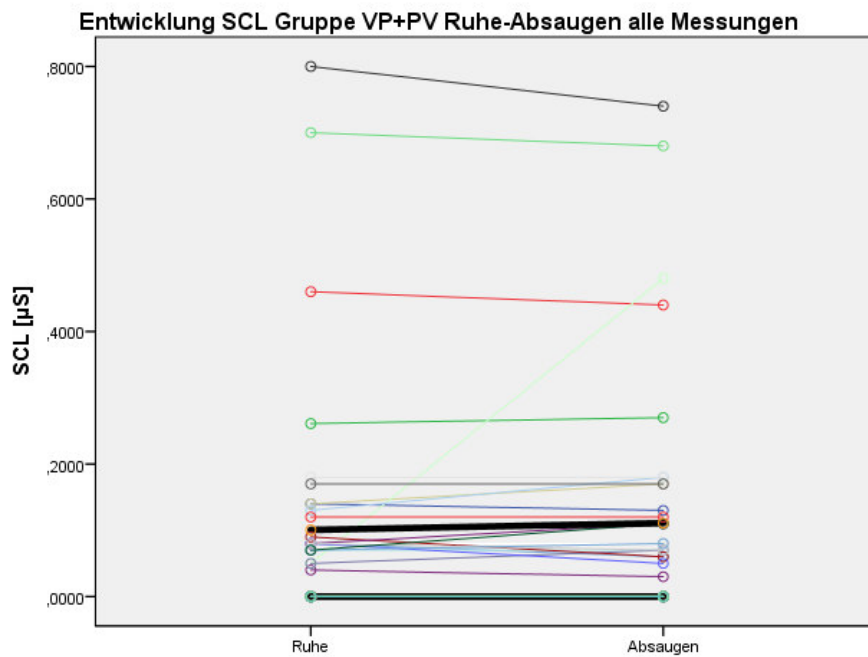


Abb. 27: Entwicklung SCL Ruhe-Absaugen [µS] Messung 2

Abb. 28: Entwicklung SCL Ruhe-Absaugen [μ S] alle Messungen

	Ruhe- messung vor Absaugen 1 [μ S]	Absaugen 1 [μ S]	Ruhe- messung nach Absaugen 1 [μ S]	Ruhe- messung vor Absaugen 2 [μ S]	Absaugen 2 [μ S]	Ruhe- messung nach Absaugen 2 [μ S]
n	20	20	20	20	20	20
n SCL>0	12	12	12	12	12	12
Mittelwert (+/- SD)	0,0726 (+/- 0,1134)	0,0940 (+/- 0,1438)	0,0720 (+/- 0,1104)	0,1285 (+/- 0,2212)	0,1275 (+/- 0,2096)	0,1265 (+/- 0,2096)
Median (IQR 25;75)	0,0450 (0,0000; 0,0800)	0,0450 (0,0000 0,1175)	0,0400 (0,0000; 0,0800)	0,0750 (0,0000; 0,1275)	0,0650 (0,0000; 0,1575)	0,0700 (0,0000;0,1 425)
p-Wert	0,334 (Ruhe1- Absaugen)	0,837 (Ruhe1- Ruhe2)	0,286 (Absaugen- Ruhe2)	0,854 (Ruhe1- Absaugen)	0,720 (Ruhe1- Ruhe2)	0,755 (Absaugen- Ruhe2)

Tab. 30: Übersicht SCL Ruhe (vor und nach Absaugen) sowie Absaugen Messung 1+2 [μ S]

	Ruhemessung vor Absaugen [μ S]	Absaugen [μ S]	Ruhemessung nach Absaugen [μ S]
n	40	40	40
n SCL>0	24	24	24
Mittelwert (+/- SD)	0,1006 (+/- 0,1758)	0,1108 (+/- 0,1782)	0,0993 (+/- 0,1673)
Median (IQR 25;75)	0,0600 (0,0000; 0,1125)	0,0600 (0,000; 0,1275)	0,0600 (0,000; 0,1175)
p-Wert	0,365 (Ruhe 1-Absaugen)	0,675 (Ruhe 1-Ruhe 2)	0,215 (Absaugen- Ruhe 2)

Tab. 31: Übersicht SCL Ruhe (Ruhe vor und nach Absaugen) sowie Absaugen alle Messungen [μ S]

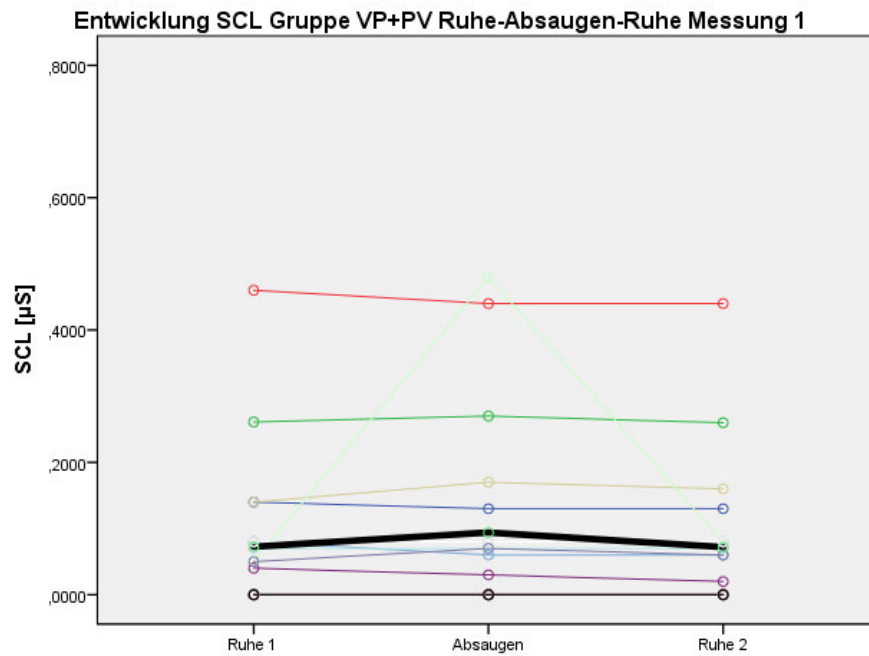


Abb. 29: Entwicklung SCL Ruhe-Absaugen-Ruhe [μ S] Messung 1

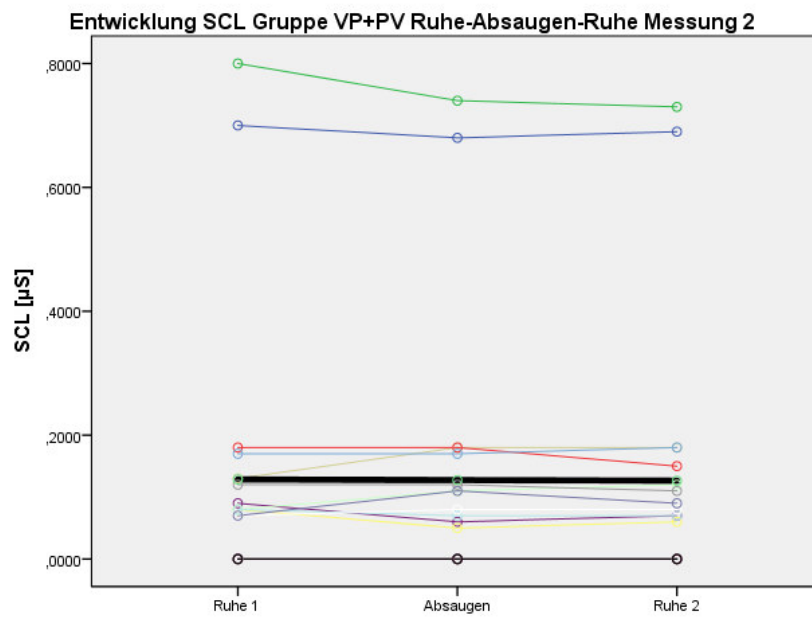


Abb. 30: Entwicklung SCL Ruhe-Absaugen-Ruhe [µS] Messung 2

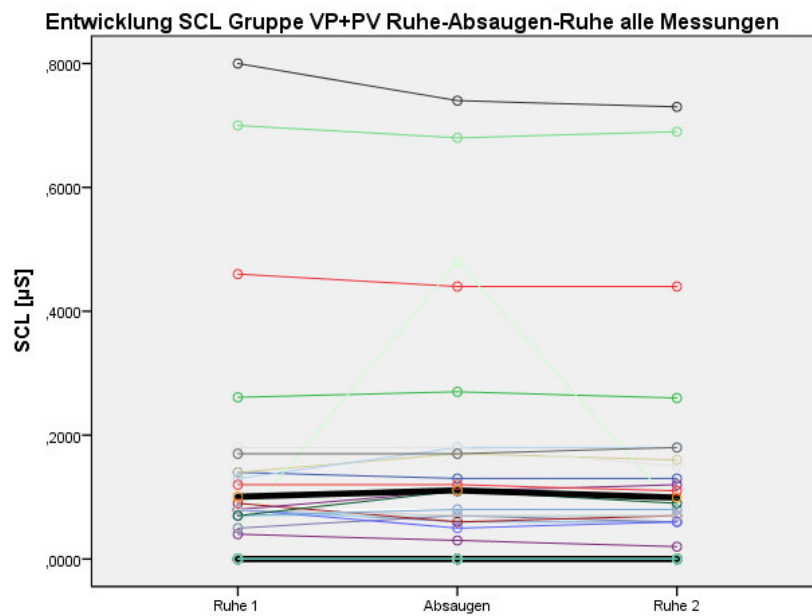


Abb. 31: Entwicklung SCL Ruhe-Absaugen-Ruhe [µS] alle Messungen

3.3.2 Amplitude SCR.amp [μ S] Gruppe VP+PV (n=20)

Bei der Analyse der erhobenen Amplituden-Werte lag keine Normalverteilung vor. Die statistische Auswertung wurde demnach mit dem Wilcoxon-Rangsummentest durchgeführt.

In der Gegenüberstellung der gemessenen Werte in Ruhe im Vergleich der Werte beim Absaugen zeigte sich in den Mittelwerten eine leicht ansteigende Tendenz. Statistisch signifikant war dies nicht. In der graphischen Gegenüberstellung lag bei Messung 2 bei den meisten Kindern eine Tendenz zu größeren Amplituden während des Absaugens vor. Die Werte von Messzeitpunkt 1 zu Messzeitpunkt 2 unterschieden sich ebenfalls kaum. Es kam zu keiner Entwicklung einer größeren Amplitude aufgrund des ansteigenden Alters, ein Ergebnis, das sich mit dem ersten Teil der Auswertung deckt.

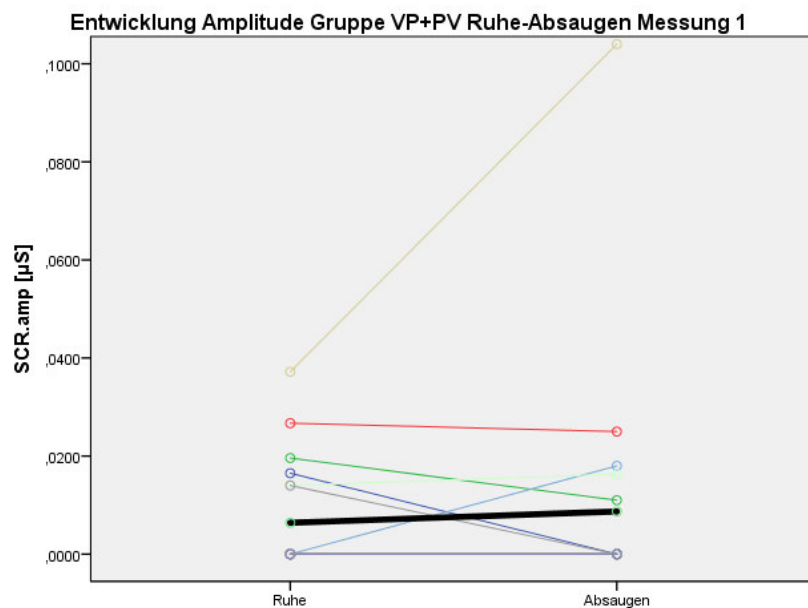


Abb. 32: Entwicklung SCR.amp Ruhe-Absaugen [μ S] Messung 1

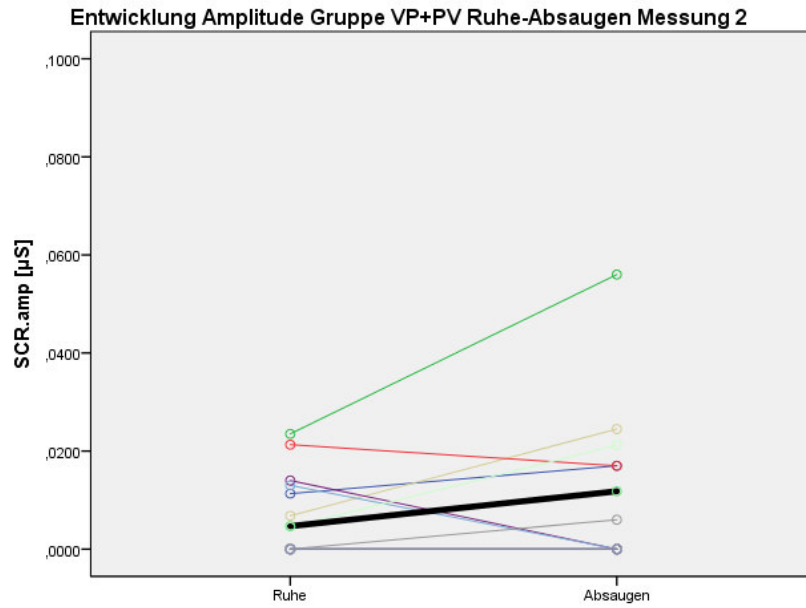


Abb. 33: Entwicklung SCR.amp Ruhe-Absaugen [µS] Messung 2

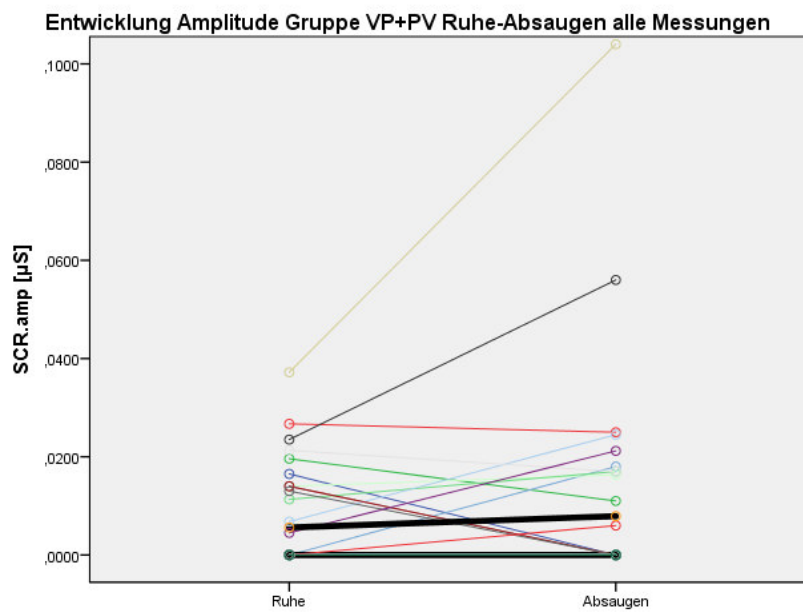


Abb. 34: Entwicklung SCR.amp Ruhe-Absaugen [µS] alle Messungen. Die untere schwarze Linie symbolisiert mehrere Kinder und erscheint deshalb ähnlich breit wie die obere Linie, die die durchschnittliche Entwicklung symbolisiert.

	Ruhe- messung vor Absaugen 1 [μ S]	Absaugen 1 [μ S]	Ruhe- messung nach Absaugen 1 [μ S]	Ruhe- messung vor Absaugen 2 [μ S]	Absaugen 2 [μ S]	Ruhe- messung nach Absaugen 2 [μ S]
n	20	20	20	20	20	20
n SCL>0	12	12	12	12	12	12
Mittelwert (+/- SD)	0,0064 (+/- 0,0111)	0,0087 (+/- 0,024)	0,0097 (+/- 0,0164)	0,0047 (+/- 0,0077)	0,0118 (+/- 0,0169)	0,0096 (+/- 0,0154)
Median (IQR 25;75)	0,0000 (0,0000; 0,0140)	0,0000 (0,0000; 0,0083)	0,0000 (0,0000; 0,0023)	0,0000 (0,0000; 0,0102)	0,0030 (0,000; 0,0202)	0,0000 (0,000; 0,0174)
p-Wert	0,866 (Ruhe 1- Absaugen)	0,028 (Ruhe 1- Ruhe 2)	0,612 (Absaugen- Ruhe 2)	0,263 (Ruhe 1- Absaugen)	0,012 (Ruhe 1- Ruhe 2)	0,528 (Absaugen- Ruhe 2)

Tab. 32: Übersicht SCR.amp Ruhe vor und nach Absaugen sowie Absaugen Messung 1+2 [μ S]

	Ruhemessung vor Absaugen [μ S]	Absaugen [μ S]	Ruhemessung nach Absaugen [μ S]
n	40	40	40
n SCL>0	24	24	24
Mittelwert (+/- SD)	0,0056 (+/- 0,0094)	0,0079 (+/- 0,0193)	0,0096 (+/- 0,0157)
Median (IQR 25;75)	0,0000 (0,0000; 0,0126)	0,0000 (0,000;0,0098)	0,0000 (0,000;0,0205)
p-Wert	0,363 (Ruhe 1-Absaugen)	0,01 (Ruhe 1-Ruhe 2)	0,268 (Absaugen- Ruhe 2)

Tab. 33: Übersicht SCR.amp Ruhe (Ruhe vor und nach Absaugen) sowie Absaugen alle Messungen [μ S]

In der statistischen Auswertung zeigten sich ebenfalls für beide Messungen keine signifikanten Unterschiede für die jeweiligen Ruhewerte im Vergleich zu den Absaugwerten ($p=0,866$ bzw. $p=0,263$). Kam es beim Absaugen zu einer Amplitudenerhöhung, so blieben die Werte während der zweiten Ruhephase ebenfalls leicht erhöht. Die Unterschiede von Ruhephase 1 zu 2 waren in beiden Messphasen

statistisch signifikant ($p=0,028$ bzw. $p=0,012$). Das ursprüngliche Niveau konnte also nicht mehr erreicht werden, die Amplitude blieb erhöht. Dies deckt sich auch mit den statistischen Ergebnissen in der Zusammenschau aller Messungen. Hier betrug der p -Wert, der die Signifikanz zwischen Ruhemessung 1 und 2 untersuchte 0,01. Allerdings war im Gegensatz zur Frequenz hier ein geringer Anstieg über das Absaugen hinweg zu beobachten, es kam nicht zu einem plötzlichen Anstieg während des Absaugens.

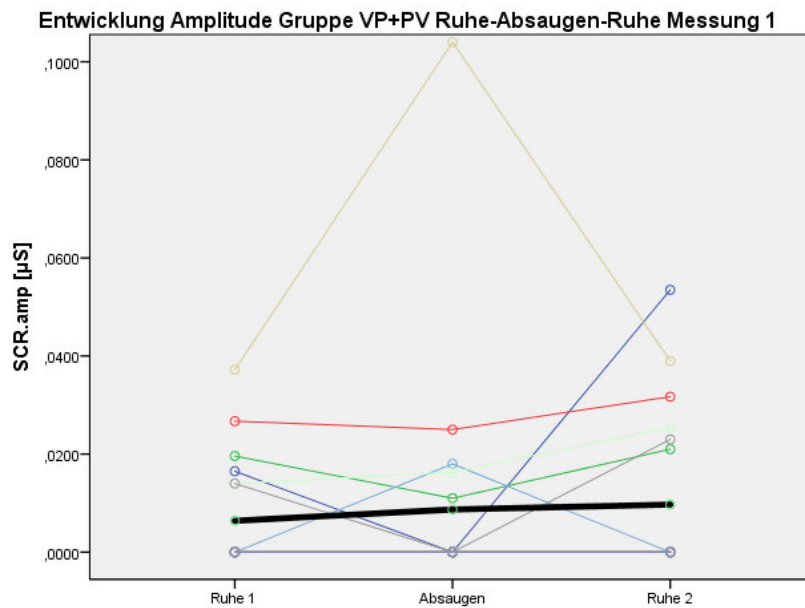


Abb. 35: Entwicklung SCR.amp Ruhe-Absaugen-Ruhe [µS] Messung 1

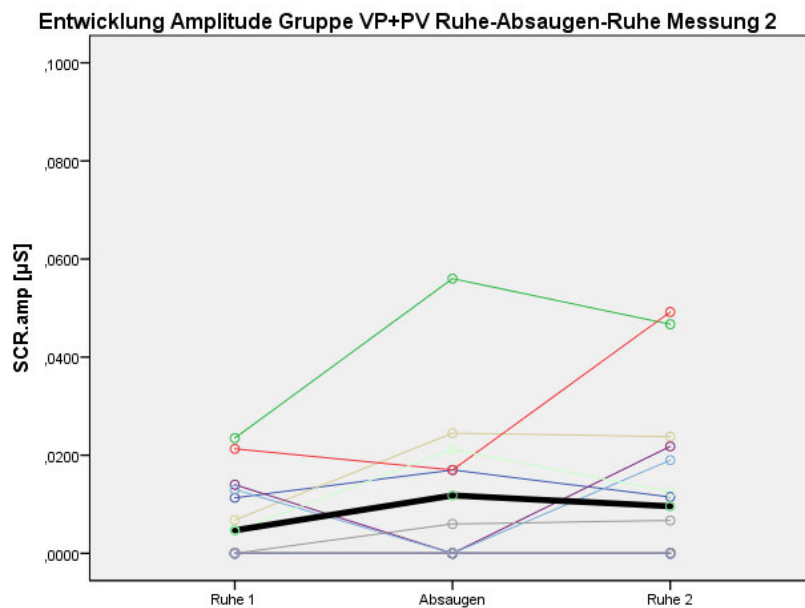


Abb. 36: Entwicklung SCR.amp Ruhe-Absaugen-Ruhe [µS] Messung 2

In der graphischen Übersicht, die alle Messungen beinhaltet, wird hierbei der Gesamtverlauf verdeutlicht.

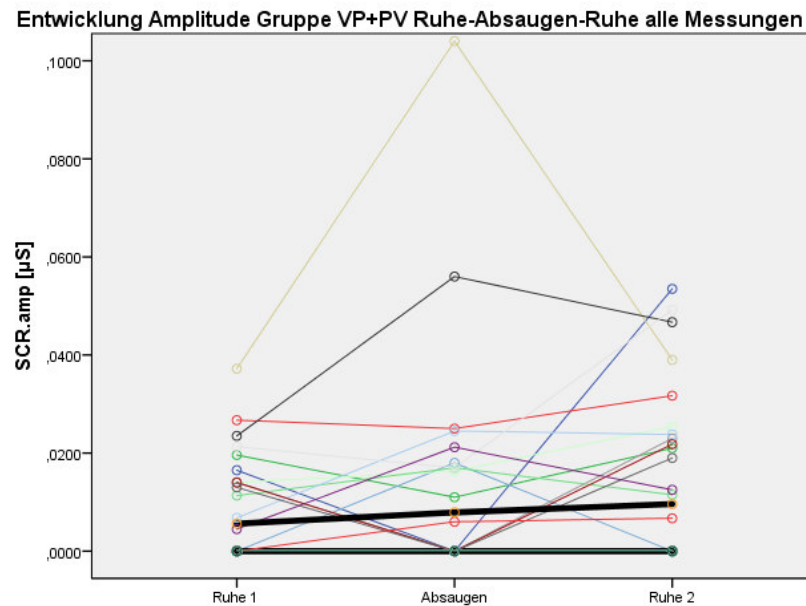


Abb. 37: Entwicklung SCR.amp Ruhe-Absaugen-Ruhe [μS] alle Messungen. Die schwarze dickere Linie bei 0 stellt mehrere Patienten dar.

3.3.3 Frequenz [SCR/min] Gruppe VP+PV (n=20)

Für die Frequenz konnte bei der Gegenüberstellung der Ruhewerte im Vergleich zu den Werten während des Absaugens an beiden Messzeitpunkten eine ansteigende Tendenz beobachtet werden. Lag die Frequenz in Ruhe bei durchschnittlich 0,13 bzw. 0,14 SCR/min, stieg diese während des Absaugens auf durchschnittliche Werte bis zu 0,47 SCR/min an. Während Ruhemessung 2 fielen die Frequenzen erneut ab (0,12 bzw. 0,21 SCR/min für Messung 1 und 2). Da keine Normalverteilung vorlag, wurden die Werte mit Hilfe des Wilcoxon-Rangsummentests analysiert. Bei den ersten Messungen waren hierbei die Unterschiede in der Frequenz zwischen Ruhemessungen und Absaugen statistisch nicht signifikant. Beim zweiten Messzeitpunkt konnte eine Signifikanz zwischen Ruhemessung 1 und Absaugen gezeigt werden, der p-Wert betrug 0,048. Vergleich man die Ruhewerte vor und nach dem Absaugen zeigte sich für beide Messungen keine Signifikanz. Auch ein Vergleich der Frequenzen während des Absaugens mit den Werten der zweiten Ruhephase zeigte keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse.

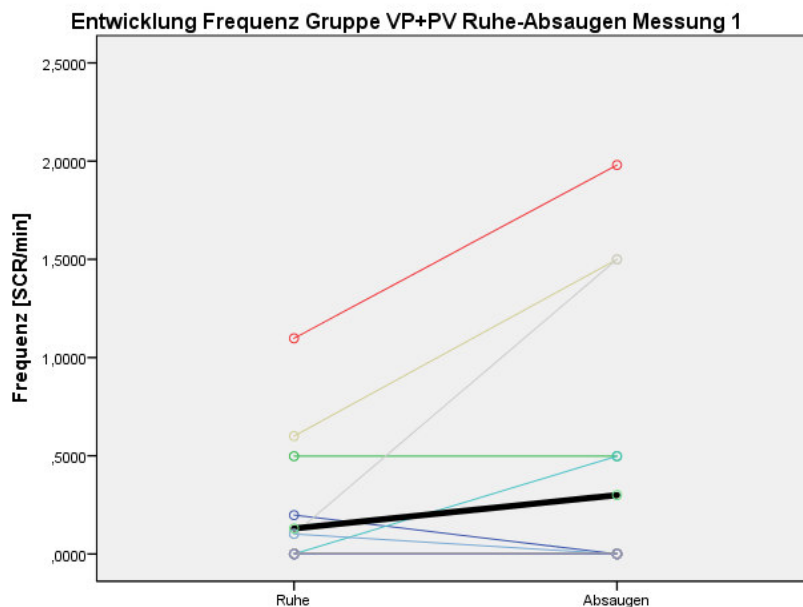


Abb. 38: Entwicklung SCR/min Ruhe-Absaugen Messung 1

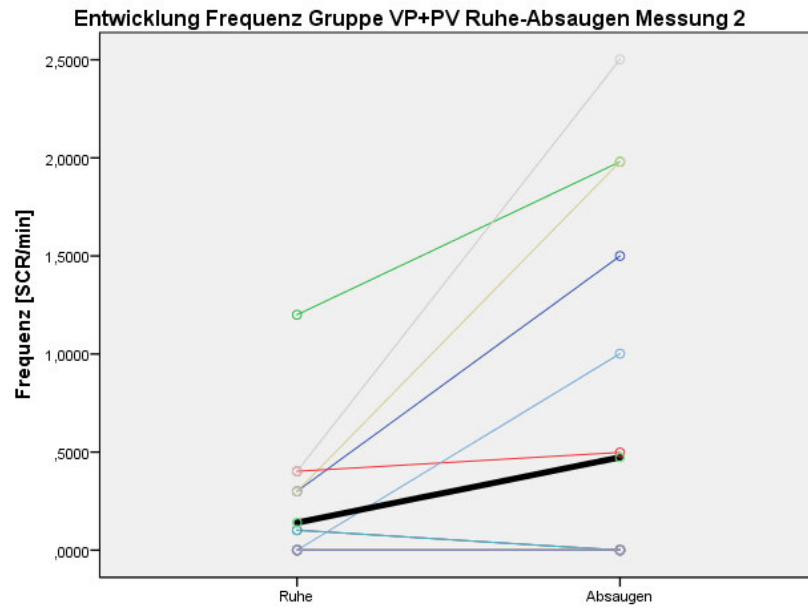


Abb. 39: Entwicklung SCR/min Ruhe-Absaugen Messung 2

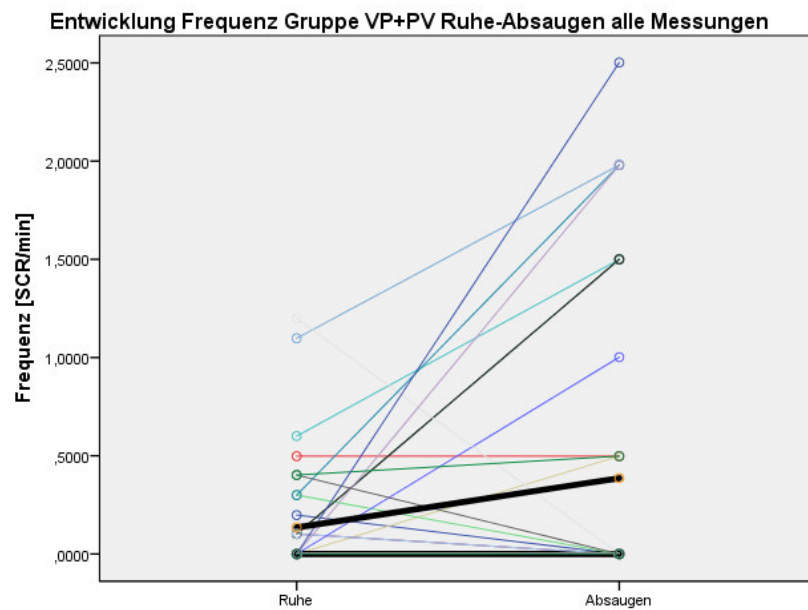


Abb. 40: Entwicklung SCR/min Ruhe-Absaugen alle Messungen

	Ruhe- messung vor Absaugen 1 [SCR/min]	Absaugen 1 [SCR/min]	Ruhe- messung nach Absaugen 1 [SCR/min]	Ruhe- messung vor Absaugen 2 [SCR/min]	Absaugen 2 [SCR/min]	Ruhe- messung nach Absaugen 2 [SCR/min]
n	20	20	20	20	20	20
n SCL>0	12	12	12	12	12	12
Mittelwert (+/- SD)	0,1299 (+/- 0,2843)	0,2988 (+/- 0,6126)	0,1152 (+/- 0,2236)	0,1404 (+/- 0,2874)	0,4731 (+/- 0,8312)	0,2056 (+/- 0,3718)
Median (IQR 25;75)	0,0000 (0,0000; 0,1020)	0,0000 (0,0000; 0,3735)	0,0000 (0,000; 0,1740)	0,0000 (0,0000; 0,2505)	0,0000 (0,0000; 0,8760)	0,0000 (0,0000; 0,2745)
p-Wert	0,116 (Ruhe 1- Absaugen)	0,715 (Ruhe 1- Ruhe 2)	0,075 (Absaugen- Ruhe 2)	0,048 (Ruhe 1- Absaugen)	0,235 (Ruhe 1- Ruhe 2)	0,063 (Absaugen- Ruhe 2)

Tab. 34: Übersicht Frequenz Ruhe vor und nach Absaugen sowie Absaugen 1+2 [SCR/min]

	Ruhemessung vor Absaugen [SCR/min]	Absaugen [SCR/min]	Ruhemessung nach Absaugen [SCR/min]
n	40	40	40
n SCL>0	24	24	24
Mittelwert (+/- SD)	0,1352 (+/- 0,2823)	0,3860 (+/- 0,7261)	0,1604 (+/- 0,3062)
Median (IQR 25;75)	0,0000 (0,0000; 0,1020)	0,0000 (0,000;0,4980)	0,0000 (0,000;0,1980)
p-Wert	0,046 (Ruhe 1-Absaugen)	0,656 (Ruhe 1-Ruhe 2)	0,097 (Absaugen- Ruhe 2)

Tab. 35: Übersicht Frequenz Ruhe (Ruhe vor und nach Absaugen) sowie Absaugen alle Messungen [SCR/min]

Im gemeinsamen Vergleich beider Messzeitpunkte zeigten sich ebenfalls signifikante Ergebnisse. Der p-Wert für den Vergleich der Frequenzen vor und während des Absaugens betrug 0,046. Vergleich man die jeweiligen Ruhemessungen, lag die der p-Wert mit 0,656 höher und wies keine Signifikanz auf.

Die Ergebnisse wurden im Folgenden auch graphisch verglichen. Die dickere schwarze Linie symbolisiert hierbei wieder die Mittelwerte der einzelnen Messpunkte.

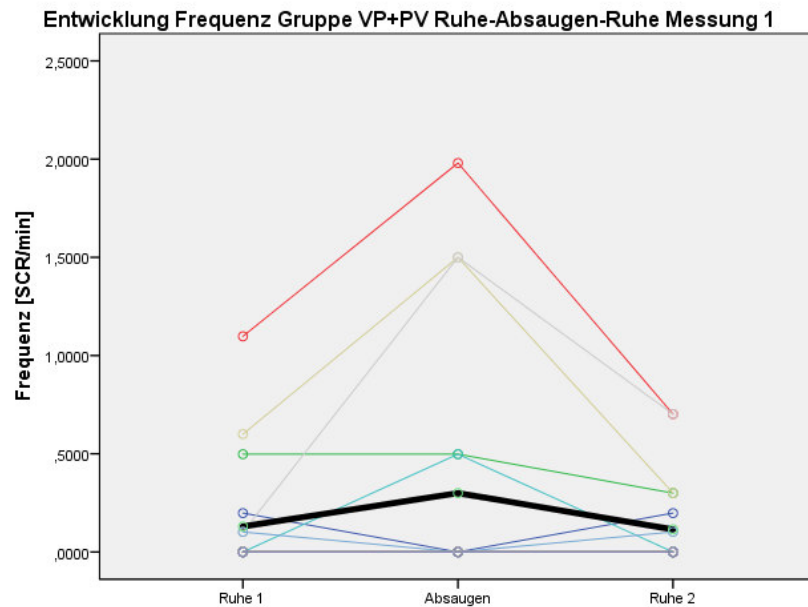


Abb. 41: Entwicklung Frequenz Ruhe-Absaugen-Ruhe [SCR/min] Messung 1

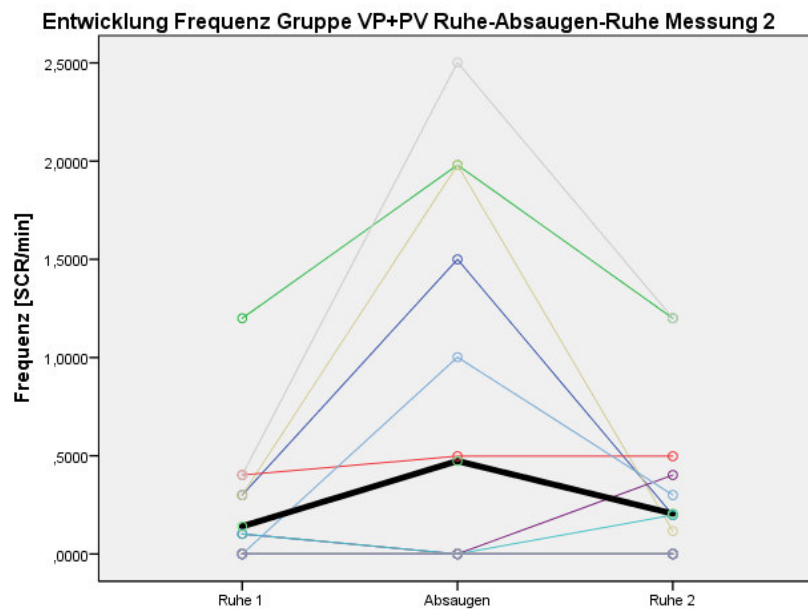


Abb. 42: Entwicklung Frequenz Ruhe-Absaugen-Ruhe [SCR/min] Messung 2

Graphisch wird deutlich, dass es nach dem Absaugen, in der zweiten Ruhephase, wieder zu einem Abfall der Frequenzen kam. In Messung 1 wurde dabei im Schnitt der Ausgangswert der Frequenzen wieder erreicht bzw. leicht unterschritten, in Messung 2 fiel das Niveau ebenfalls im Mittel ab, erreichte aber nicht wieder den Ausgangspunkt. Nachfolgend hierzu noch eine graphische Darstellung aller Messungen.

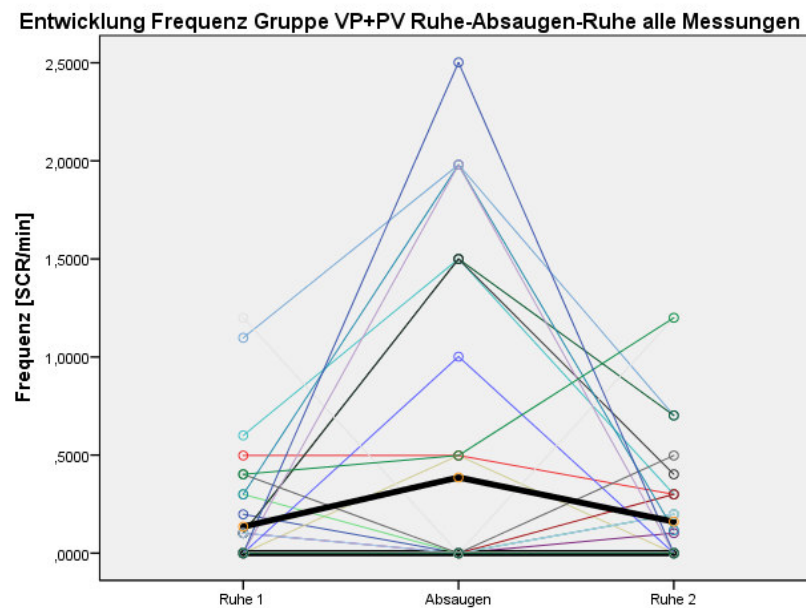


Abb. 43: Entwicklung Frequenz Ruhe-Absaugen-Ruhe [SCR/min] alle Messungen. Die dickere schwarze untere Linie symbolisiert mehrere Kinder.

3.4 Vergleich Wirksamkeit Placebo-Verum auf die Parameter der EDA beim oropharyngealen Absaugen

Da bei den drei untersuchten Parametern der Hautleitfähigkeit (Grundleitfähigkeit, Frequenz sowie Amplitude) keine Normalverteilung vorlag (Untersuchung anhand des Shapiro-Wilk-Testes), wurde für alle Signifikanzberechnungen der Wilcoxon-Rangsummen-Test verwendet.

3.4.1 Grundleitfähigkeit: SCL [μ S]

3.4.1.1 Gruppe VP (n=10)

In der Tabelle findet man einen Überblick über die gemessenen Werte des jeweiligen SCL in Ruhe sowie beim oropharyngealen Absaugen. Die abgebildete Differenz spiegelt dabei den gemittelten Unterschied zwischen den Mittelwerten der initialen Ruhemessung und allen aufgezeichneten Werte innerhalb der festgelegten zwei Minuten der Absaugprozedur wider.

	V [μ S]	P [μ S]	p-Wert
Mittelwert Ruhe (+/- SD)	0,0420 (+/- 0,0503)	0,1150 (+/- 0,2145)	0,080
Median Ruhe (IQR25;50)	0,0200 (0,000;0,0800)	0,0350 (0,0000;1,325)	
Mittelwert Absaugen (+/- SD)	0,0380 (+/- 0,0468)	0,1110 (+/-0,2088)	0,068
Median Absaugen (IQR25;50)	0,0150 (0,0000;0,0800)	0,030 (0,000;0,1325)	
Mittelwert Differenz Ruhe-Absaugen (+/-SD)	0,008 (+/-0,0083)	0,008 (+/-0,0164)	1,000
Prozentuale Differenz Ruhe-Absaugen	-9,52%	-3,48%	0,273
Alter beim Absaugen [h]	19,00 (+/- 10,747)	26,56 (+/- 10,944)	0,008

Tab. 36.: Übersicht Ruhe- und Absaugwerte SCL [μ S] Gruppe VP

Nachfolgend werden die einzelnen Frühgeborene einzeln aufgeschlüsselt. Die 5 Kinder mit SCL=0 wurden in der Übersicht nicht dargestellt. Der Mittelwert dieser Übersicht bezieht sich nur auf die Kinder mit SCL>0, rechnet man die SCL=0 Gruppe hinzu, halbiert sich der Mittelwert.

Pat.-ID	Prozentuale Veränderung Ruhe-Absaugen V	Prozentuale Veränderung Ruhe-Absaugen P
9	- 7,14	- 2,86
18	- 25,00	- 33,33
28	- 25,00	+/- 0,00
35	+/- 0,00	+/- 0,00
39	+/- 0,00	+ 14,28
Mittelwert (+/- SD)	- 11,43 (+/-12,73)	- 4,38 (+/-17,51)

Tab.37.: Übersicht prozentuale Veränderung einzelne Patienten Gruppe VP Ruhe-Absaugen

In Gruppe VP zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Höhe des SCL während der Ruhemessung vor Verabreichung der Prüfsubstanzen zwischen Placebo und Verum. Die prozentualen Veränderungen des SCL (Werte Absaugen im Vergleich zu Ruhewerten) spiegelten ebenfalls keine wesentlichen Unterschiede bei den Prüfsubstanzen wider. In dieser Gruppe sanken die Werte des SCL von Ruhe zu Absaugen sogar leicht ab.

3.4.1.2 Gruppe PV (n=10)

	P [μ S]	V [μ S]	p-Wert
Mittelwert Ruhe (+/- SD)	0,1031 (+/-0,151)	0,1420 (+/-0,0,238)	0,271
Median Ruhe (IQR25;50)	0,0500 (0,0000;0,1700)	0,0800 (0,000;0,1425)	
Mittelwert Absaugen (+/- SD)	0,1500 (+/- 0,186)	0,1440 (+/-0,220)	0,753
Median Absaugen (IQR25;50)	0,0700 (0,0000;0,3125)	0,090 (0,000;0,180)	
Mittelwert Differenz Ruhe-Absaugen (+/-SD)	0,0543 (+/-0,161)	0,0037 (+/-0,040)	0,356
Prozentuale Veränderung Mittelwerte Ruhe-Absaugen	+45,49%	+1,41%	0,498
Alter beim Absaugen [h]	25,40 (+/- 22,51)	33,40 (+/- 25,09)	0,005

Tab. 38 Übersicht Ruhe- und Absaugwerte SCL [μ S] Gruppe PV

In Gruppe PV lagen erneut die Ruhewerte beim zweiten Messzeitpunkt leicht höher, allerdings auch hier ohne statistische Signifikanz. Ein Frühgeborenes stieg während des Absaugens um 860% mit dem SCL an, die anderen Kinder verzeichneten eine nur geringe Reaktion. Insgesamt stiegen in dieser Gruppe die Werte allerdings an. Statistisch konnte kein Unterschied nachgewiesen werden ($p=0,498$).

Pat.-ID	Prozentuale Veränderung Ruhe-Absaugen P	Prozentuale Veränderung Ruhe-Absaugen V
13	+ 3,41	- 7,50
15	+ 21,43	+ 38,46
19	+/- 0,00	- 37,50
20	-4,35	+/- 0,00
33	+860,00	+ 37,50
37	+/- 0,00	- 12,50
40	+ 40,00	+ 57,14
Mittelwert (+/- SD)	+ 131,50 (+/-321,62)	+ 10,80 (+/-34,04)

Tab. 39: Übersicht prozentuale Veränderung einzelne Patienten Gruppe PV Ruhe-Absaugen

Verwendet man die Gesamtpopulation der Gruppe PV inklusive aller FG mit SCL=0 (n=3), verändert sich der Mittelwert der prozentualen Veränderung auf +92,05% (+/- 270,65%) für P sowie auf +7,56% (+/-26,78%).

Gruppenübergreifende Auswertung

	p-Wert	Bewertung
Summe SCL V+P Gruppe VP	0,080	Kein Carry-over-Effekt
Summe SCL P+V Gruppe PV		
Differenz SCL V-P Gruppe VP	0,053	Kein Behandlungseffekt
Differenz SCL P-V Gruppe PV		

Tab. 40 Gruppenübergreifende Auswertung Carry-over/Behandlungseffekt SCL

Innerhalb der Gruppen wurde zudem die individuellen Behandlungseffekte von Verum und Placebo im Vergleich untersucht.

Beim SCL konnten in den gemessenen Werten während des Absaugens innerhalb der Gruppen VP und PV keine signifikanten Unterschiede für Verum- und Placebogaben gesehen werden ($p=0,068$ für Gruppe VP und $p=0,753$ für Gruppe PV). Die Differenzwertuntersuchungen (Mittelwerte SCL in Ruhe-Mittelwert SCL Absaugen) zeigte für Gruppe VP sowie Gruppe PV ebenfalls keine Signifikanz ($p=1,000$ für Gruppe VP sowie $p=0,397$ für Gruppe PV). Ein Carry-over-Effekt wurde ausgeschlossen ($p=0,080$). Die gruppenübergreifende Auswertung in Bezug auf Behandlungsunterschiede konnte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede nachweisen ($p=0,053$).

In der graphischen Darstellung zeigt sich, dass in Gruppe PV die Streubreite im SCL besonders bei Placebogabe höher lag. Das Level lag leicht höher als in Gruppe VP.

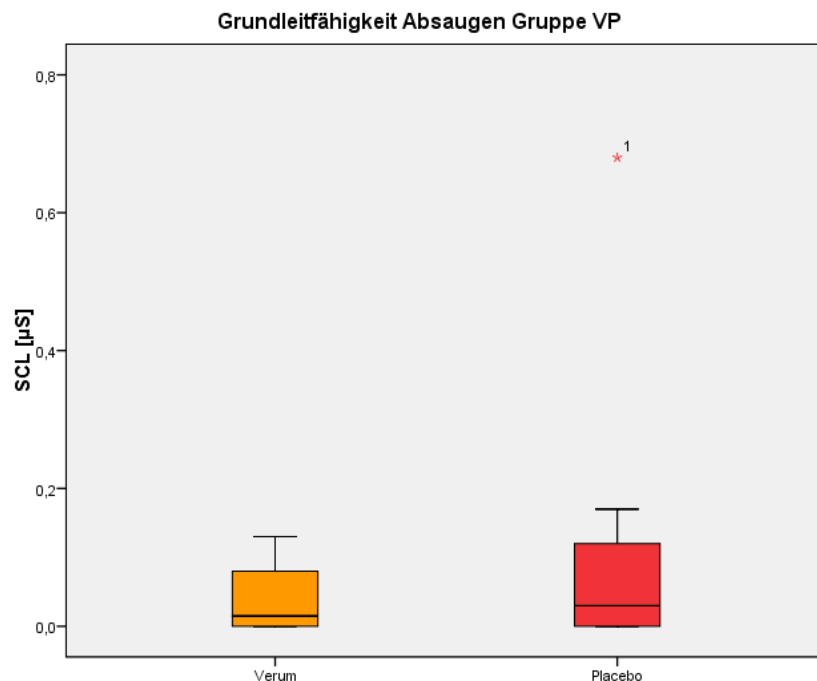


Abb. 44: Grundleitfähigkeit beim Absaugen Gruppe VP bei Verum- und Placebogaben

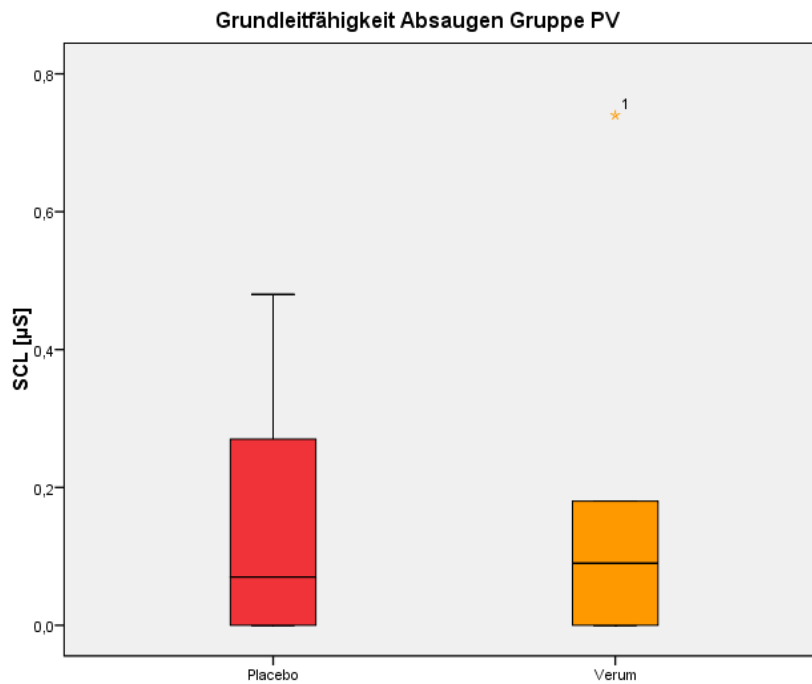


Abb. 45: SCL beim Absaugen Gruppe PV bei Verum- und Plabogaben

Betrachtet man die Werteentwicklung der Frühgeborenen jeweils einzeln, lässt sich wie auch schon in der statistischen Auswertung keine relevante Signifikanz erkennen. Die schwarze, dickere Linie symbolisiert hierbei jeweils die mittleren Werte der Gruppe. Zu erkennen ist allerdings, dass wahrscheinlich im Zuge des zeitlichen Effektes die Werte in Gruppe VP bei Placebogabe leicht höher lagen. Bei dieser Gabe waren die Kinder einige Stunden älter als bei der Verumgabe. In Gruppe PV ließ sich dieser Effekt nicht beobachten.

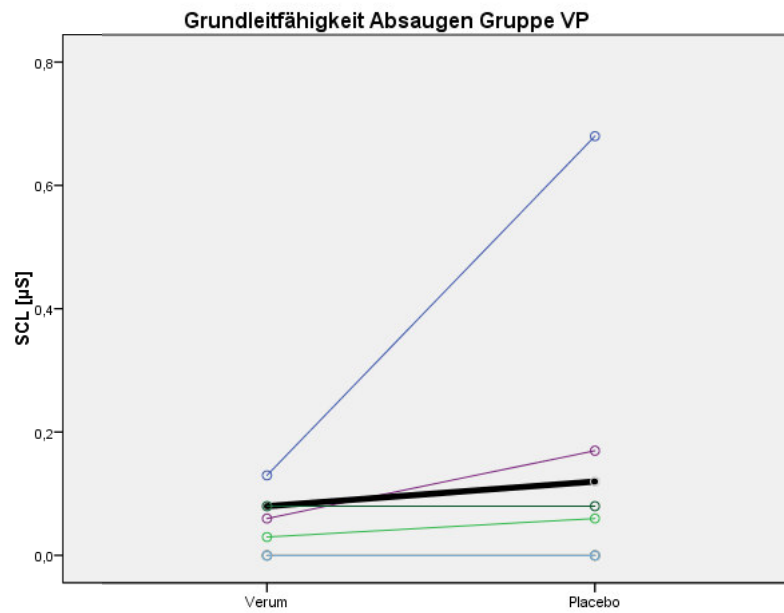


Abb. 46: SCL beim Absaugen Gruppe VP Patientenbezogen

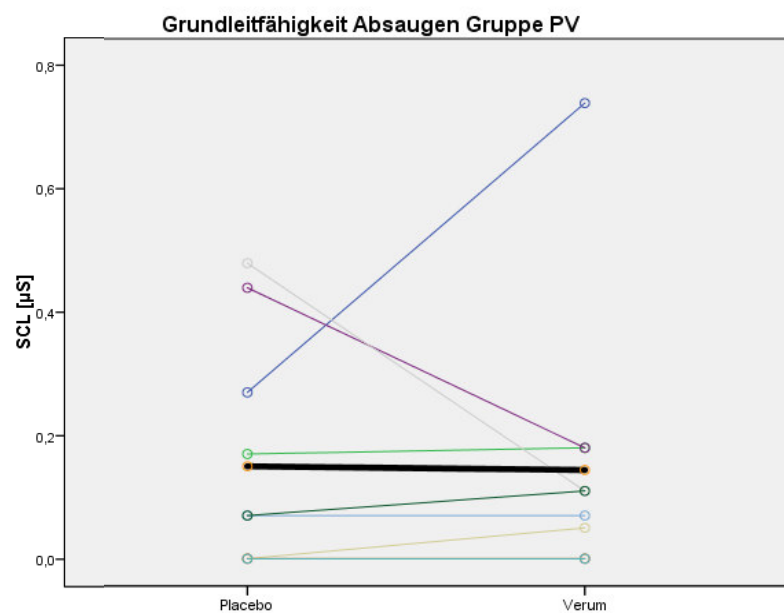


Abb. 47: SCL beim Absaugen Gruppe PV Patientenbezogen

Um einen Überblick der gesamten Messungen der einzelnen Studienteilnehmer zu erhalten, wurden die nachfolgenden Graphen erstellt. Für die drei Messabschnitte (Ruhemessung 1, Absaugen, Ruhemessung 2) wurden die in diesem Zeitraum gemessenen Werte jeweils gemittelt.

In Gruppe VP lässt sich auch graphisch erkennen, dass es sowohl bei Placebo- als auch bei Verumgabe zu einem minimalen Abfall des SCL kam.

Gruppe PV beinhaltete ein Frühgeborenes, welches auf das Absaugen mit einem starken Anstieg des SCL reagierte. Dies war nur bei der Placebogabe der Fall und vermittelt aufgrund der geringen Patientenzahl auch graphisch im Mittel den Eindruck eines Anstiegs des SCL. Die anderen Kinder zeigten allerdings keine signifikanten Veränderungen im SCL, was sich mit den statistischen Ergebnissen deckt.

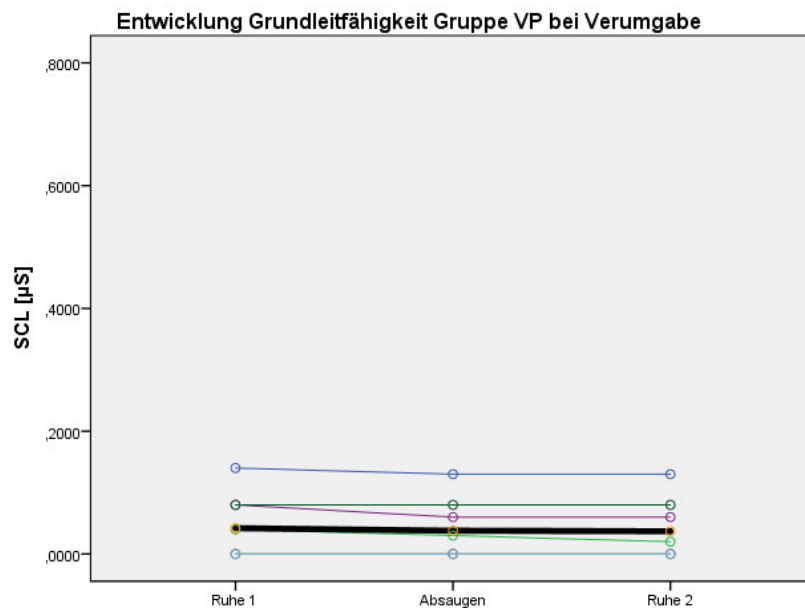


Abb. 48: Entwicklung SCL Gruppe VP Verumgabe

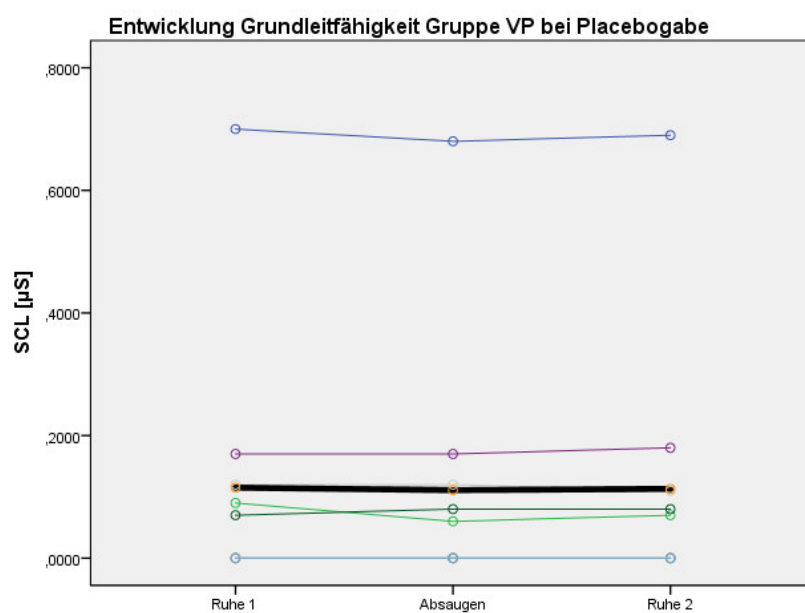


Abb. 49: Entwicklung SCL Gruppe VP bei Placebogabe

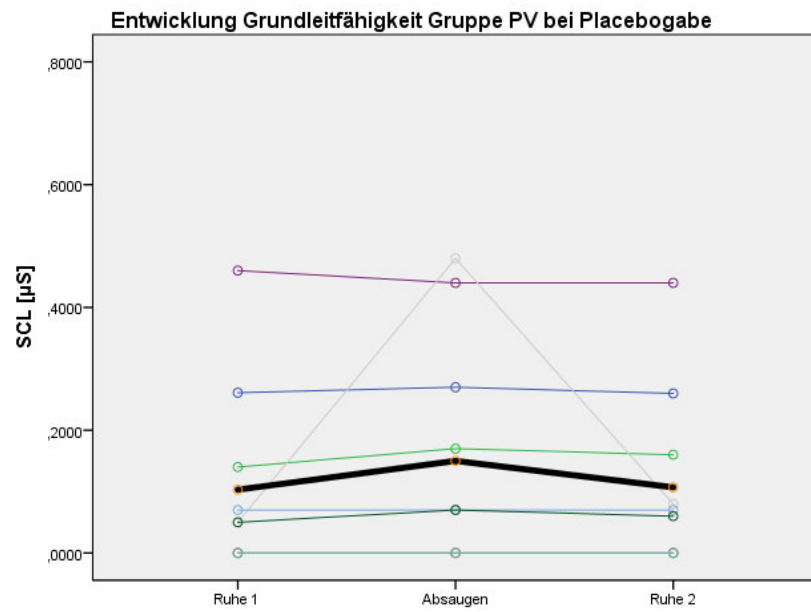


Abb. 50: Entwicklung SCL Gruppe PV bei Placebogabe

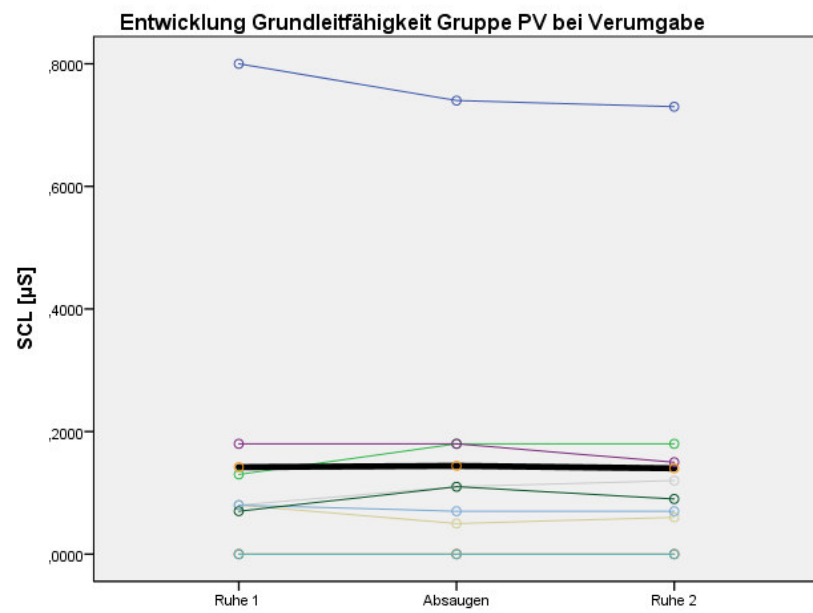


Abb. 51: Entwicklung SCL Gruppe PV bei Verumgabe

3.4.2 Amplitude: SCR.amp [μ S]

3.4.2.1 Gruppe VP (n=10)

	V [μ S]	P [μ S]	p-Wert
Mittelwert Ruhe (+/- SD)	0,0031 (+/- 0,0065)	0,0038 (+/- 0,0062)	0,854
Median Ruhe (IQR25;50)	0,0000 (0,0000;0,0035)	0,0000 (0,0000;0,0118)	
Mittelwert Absaugen (+/- SD)	0,0018 (+/- 0,0057)	0,0023 (+/-0,0055)	1,000
Median Absaugen (IQR25;50)	0,000 (0,000;0,000)	0,000 (0,000;0,0015)	
Mittelwert Differenz Ruhe-Absaugen (+/-SD)	0,0013 (+/-0,093)	0,0023 (+/-0,055)	0,285
Prozentuale Differenz Ruhe-Absaugen	-41,94%	-39,84%	0,981

Tab. 41.: Übersicht Ruhe- und Absaugwerte Amplitude [μ S] Gruppe VP

Bei der Amplitude konnten in den gemessenen Werten während des Absaugens innerhalb der Gruppe VP zwischen Verum- und Placebogaben keine signifikanten Unterschiede gesehen werden ($p=1,0$). Es kam sowohl bei Placebo- als auch bei Verumgaben zu einem Absinken der Amplituden von Ruhemessung zu Absaugen. Statistisch signifikant war dies nicht ($p=0,981$). Auf eine Darstellung der einzelnen prozentualen Abweichung der Patienten musste aus mathematischen Gründen verzichtet werden. Da es mehrere Kinder mit keinerlei nachweisbarer EDA gab, konnte somit die prozentuale Abweichung nicht errechnet werden.

3.4.2.2. Gruppe PV (n=10)

	P [μ S]	V [μ S]	p-Wert
Mittelwert Ruhe (+/- SD)	0,0098 (+/-0,0138)	0,0056 (+/-0,0092)	0,144
Median Ruhe (IQR25;50)	0,0000 (0,000;0,0214)	0,0000 (0,000;0,0104)	
Mittelwert Absaugen (+/- SD)	0,0156 (+/- 0,0323)	0,0119 (+/-0,0185)	0,715
Median Absaugen (IQR25;50)	0,0000 (0,0000;0,0185)	0,0000 (0,000;0,0220)	
Mittelwert Differenz Ruhe-Absaugen (+/-SD)	0,0002 (+/-0,0371)	0,0024 (+/-0,0196)	0,715
Prozentuale Veränderung Mittelwerte Ruhe-Absaugen	+ 59,18%	+ 112,5%	0,732

Tab. 42.: Übersicht Ruhe- und Absaugwerte SCL [μ S] Gruppe PV

Auch in Gruppe PV konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Placebo- und Verumgaben gesehen werden ($p=0,715$). Die Amplituden stiegen im Vergleich von Ruhe- zu Absaugwerten sowohl für Placebo als auch Verum an, signifikant war diese Veränderung in Bezug auf die unterschiedlichen Prüfmedikationen nicht ($p=0,732$).

	p-Wert	Bewertung
Summe Amplituden V+P Gruppe VP	0,080	Kein Carry-over- Effekt
Summe Amplituden P+V Gruppe PV		
Differenz Amplituden V-P Gruppe PV	0,689	Kein Behandlungseffekt
Differenz Amplituden P-V Gruppe PV		

Tab. 43: Gruppenübergreifende Auswertung Carry-over/Behandlungseffekt Amplitude

Der Carry-over-Effekt wurde jeweils ausgeschlossen ($p=0,080$). Behandlungsunterschiede konnten statistisch ebenfalls nicht nachgewiesen werden ($p=0,689$).

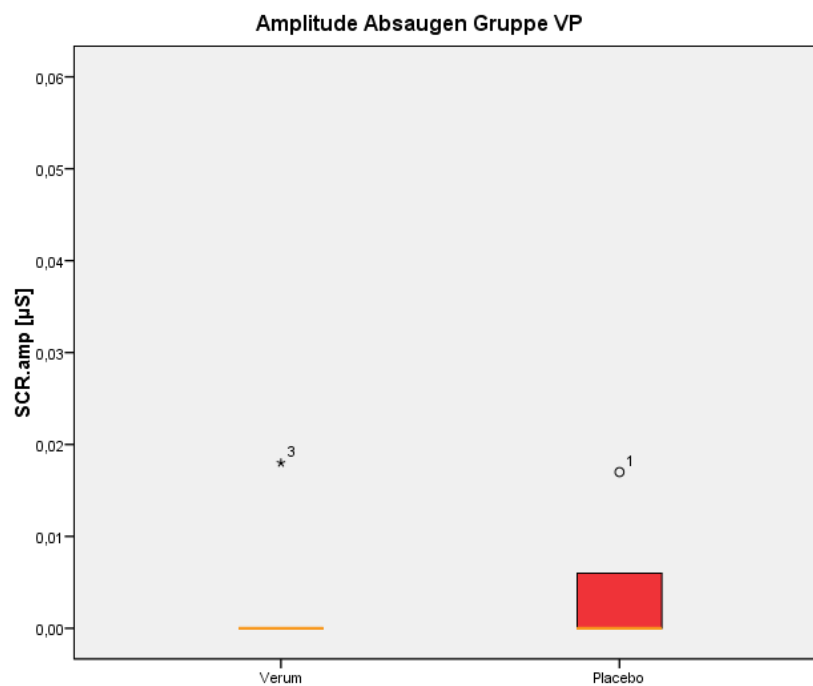


Abb. 52: Amplitude[µS] beim Absaugen Gruppe VP

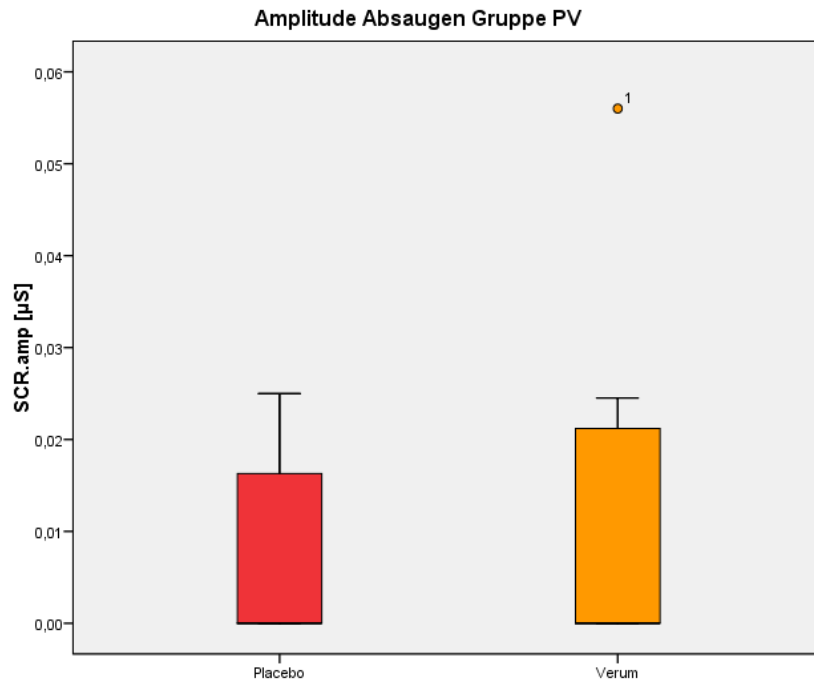


Abb. 53: Amplitude [μ S] beim Absaugen Gruppe PV

Bei der einzelnen graphischen Betrachtung der Frühgeborenen fällt auf, dass die Amplituden in den beiden Gruppen bei den beiden Prüfmedikationen kaum unterschiedlich ausfielen. Insgesamt lag das Niveau in Gruppe PV aber höher.

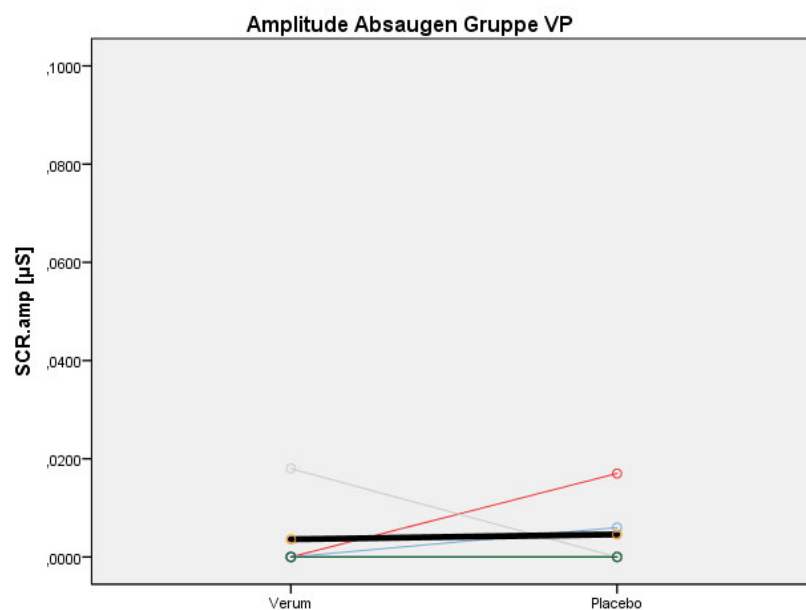


Abb. 54: Frequenz [μ S] beim Absaugen Gruppe VP Patientenbezogen

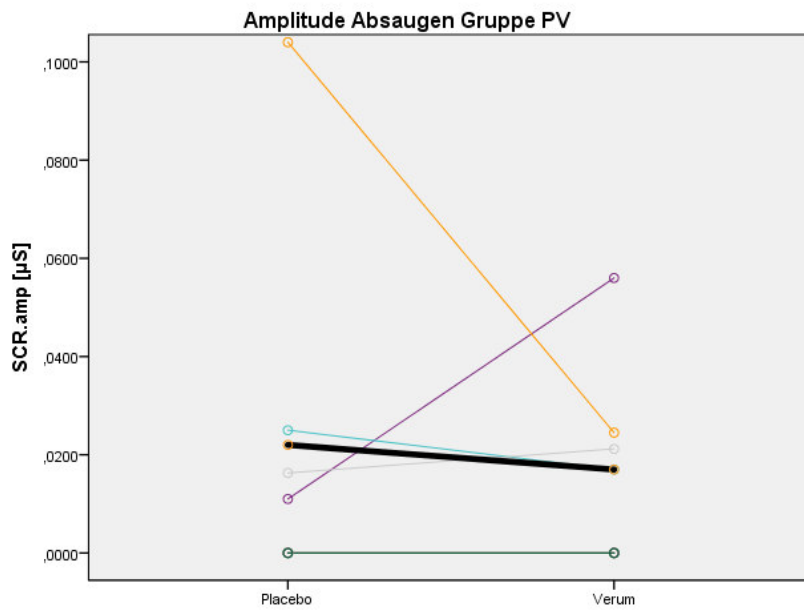


Abb. 55: Frequenz [μS] beim Absaugen Gruppe PV Patientenbezogen

In der Gesamtübersicht der Messstrecken aller Kinder zeigt sich bei einzelnen Probanden ein Anstieg in der Amplitude während des Absaugens. Unterschiede hinsichtlich der Prüfsubstanz waren auch hier nicht signifikant.

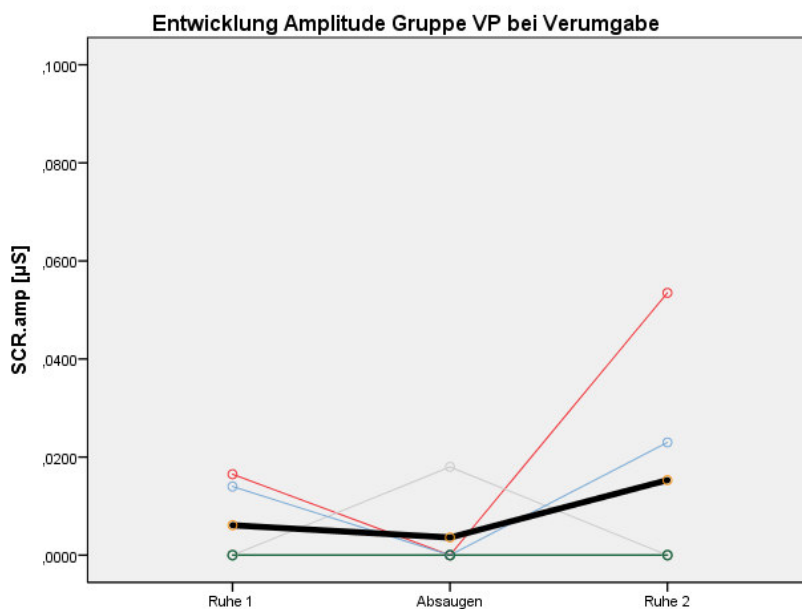


Abb. 56: Entwicklung Frequenz [SCR/min] Gruppe VP Verumgabe

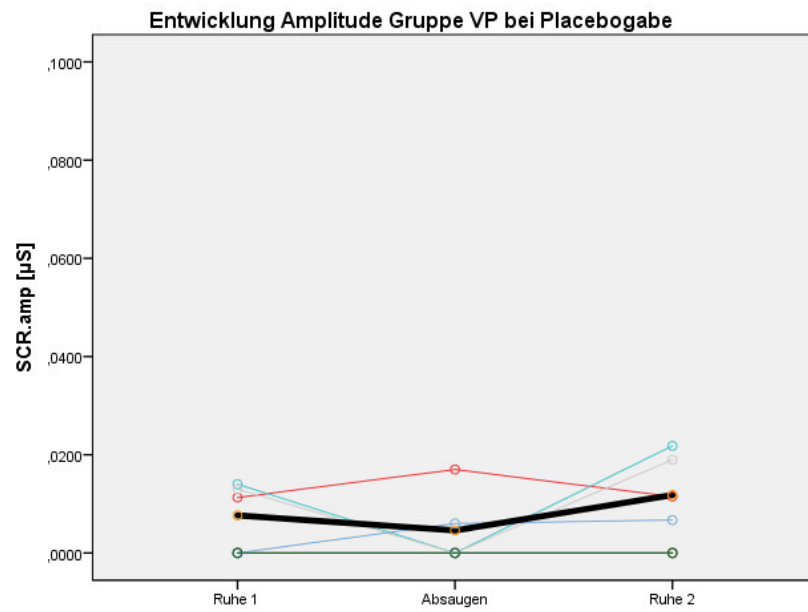


Abb. 57: Entwicklung Frequenz [SCR/min] Gruppe VP Placebogabe

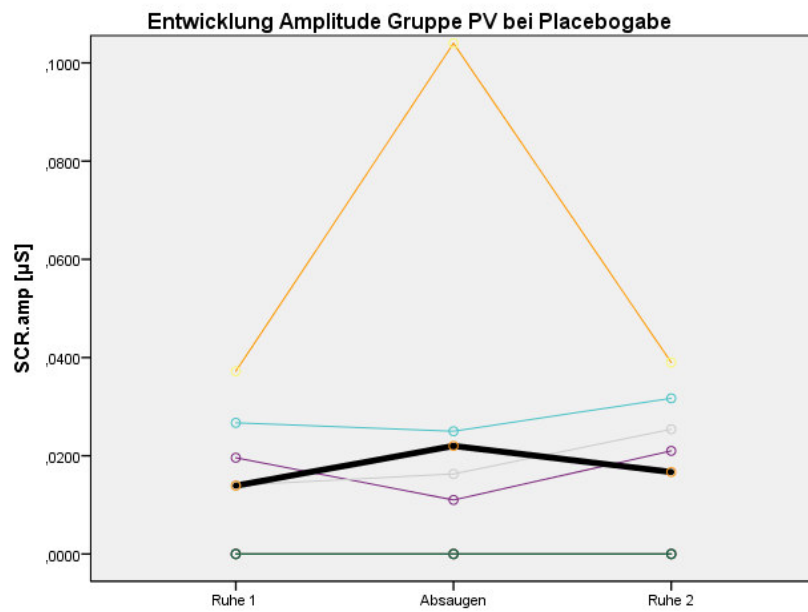


Abb. 58: Entwicklung Frequenz [SCR/min] Gruppe PV Placebogabe

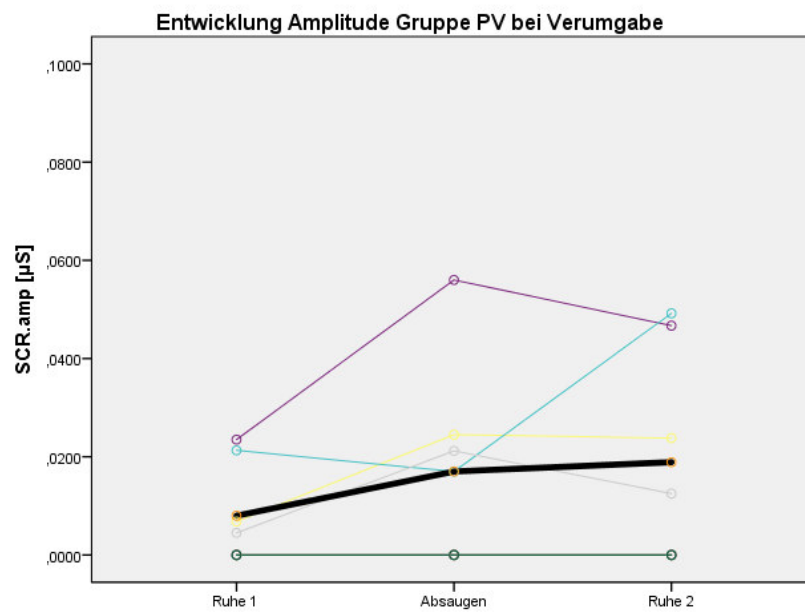


Abb. 59: Entwicklung Frequenz [SCR/min] Gruppe PV Verumgabe

3.4.3 Frequenz: SCR/min

3.4.3.1 Gruppe VP (n=10)

	V [SCR/min]	P [SCR/min]	p-Wert
Mittelwert Ruhe (+/- SD)	0,0300 (+/- 0,0672)	0,0504 (+/- 0,0974)	0,317
Median Ruhe (IQR25;50)	0,0000 (0,0000;0,0255)	0,0000 (0,0000;0,1020)	
Mittelwert Absaugen (+/- SD)	0,0498 (+/- 0,1575)	0,2502 (+/-0,5404)	0,285
Median Absaugen (IQR25;50)	0,000 (0,000;0,000)	0,000 (0,000;0,251)	
Mittelwert Differenz Ruhe-Absaugen (+/-SD)	0,020 (+/-0,270)	0,3900 (+/-0,8391)	0,144
Prozentuale Differenz Ruhe-Absaugen	+66,67%	+396,03%	0,705
Alter beim Absaugen [h]	19,00 (+/- 10,747)	26,56 (+/- 10,944)	0,008

Tab. 44.: Übersicht Ruhe- und Absaugwerte Frequenz [SCR/min] Gruppe VP

In Gruppe VP zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Frequenz zwischen Placebo- und Verumgaben ($p=0,317$) während der Ruhemessung vor Absaugen. Auch die Mittelwerte beim Absaugen unterschieden sich bei den Prüfsubstanzen nicht signifikant ($p=0,285$). Die prozentuale Differenz zeigte zwar einen jeweils deutlichen Anstieg während des Absaugens (siehe vorherige Fragestellung), signifikant war aber auch dieser Unterschied zwischen Placebo und Verum nicht ($p=0,705$).

Auf eine Darstellung der einzelnen prozentualen Abweichung der Patienten musste aus mathematischen Gründen erneut verzichtet werden. Da es mehrere Kinder ohne messbares SCL gab, konnte somit die prozentuale Abweichung nicht errechnet werden.

3.4.3.2 Gruppe PV (n=10)

	P [SCR/min]	V [SCR/min]	p-Wert
Mittelwert Ruhe (+/- SD)	0,2298 (+/-0,3795)	0,2304 (+/-0,3833)	0,854
Median Ruhe (IQR25;50)	0,0000 (0,000;0,5235)	0,0000 (0,000;0,4020)	
Mittelwert Absaugen (+/- SD)	0,5478 (+/- 0,7935)	0,6860 (+/-1,0276)	0,581
Median Absaugen (IQR25;50)	0,0000 (0,000;1,500)	0,0000 (0,000;1,98)	
Mittelwert Differenz Ruhe-Absaugen (+/-SD)	0,4544 (+/-0,161)	0,6651 (+/-0,040)	0,713
Prozentuale Veränderung Mittelwerte Ruhe-Absaugen	+ 138,50%	+202,03%	0,612
Alter beim Absaugen [h]	25,40 (+/- 22,51)	33,40 (+/- 25,09)	0,005

Tab. 45: Übersicht Ruhe- und Absaugwerte Frequenz [SCR/min] Gruppe PV

In Gruppe PV zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied in den Frequenzen während der Ruhemessungen vor Verabreichung der Prüfsubstanzen ($p=0,854$). Auch die Mittelwerte beim Absaugen unterschieden sich zwischen Placebo- und Verumgaben nicht signifikant ($p=0,581$). Die prozentuale Differenz zeigte zwar wieder einen jeweils deutlichen Anstieg während des Absaugens, signifikant war aber auch dieser Unterschied zwischen Placebo und Verum nicht ($p=0,612$).

	p-Wert	Bewertung
Summe Frequenz V+P Gruppe VP	0,080	Kein Carry-over-Effekt
Summe Frequenz P+V Gruppe PV		
Differenz Frequenz V-P Gruppe VP	0,416	Kein Behandlungseffekt
Differenz Frequenz P-V Gruppe PV		

Tab. 46: Gruppenübergreifende Auswertung Carry-over/Behandlungseffekt Frequenz

Nach Ausschluss von Carry-over-Effekt ($p=0,080$) wurden auch bei der Frequenz in den beiden Gruppen nach signifikanten Unterschieden geschaut. Behandlungsunterschiede konnten hier ebenfalls statistisch nicht nachgewiesen werden ($p=0,416$).

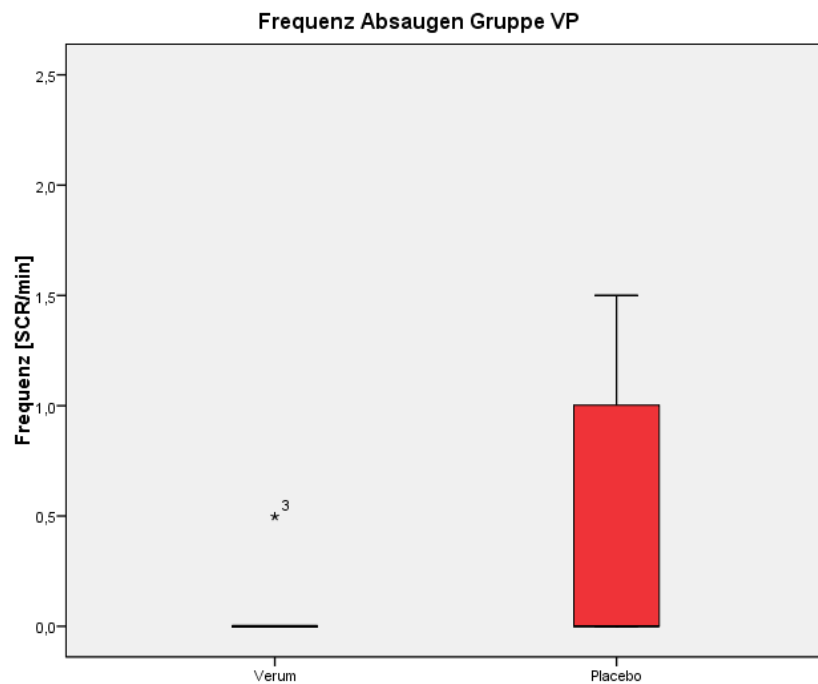


Abb. 60: Frequenz [SCR/min] beim Absaugen Gruppe VP bei Verum- und Plabogaben

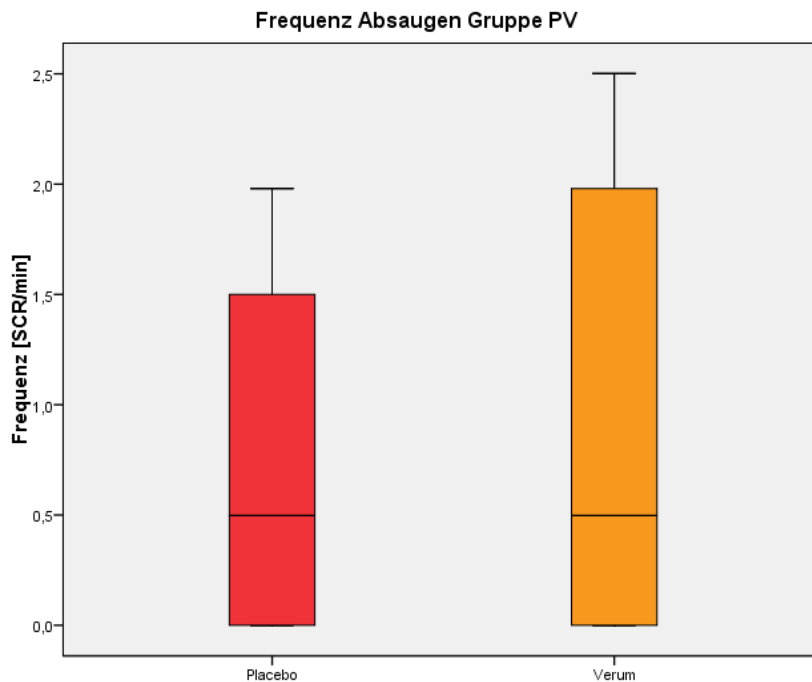


Abb. 61: Frequenz [SCR/min] beim Absaugen Gruppe PV bei Placebo- und Verumgaben

In Gruppe VP traten während des Absaugens bei Glucosegaben kaum elektrodermale Reaktionen (SCR) auf. In Gruppe PV war das Verhältnis sehr ausgewogen.

Bei isolierter Betrachtung der Frequenzen beim Absaugen zeigte sich auch graphisch, dass sich im Mittel die Frequenzen bei den Prüfsubstanzen nicht unterschieden. Es gab allerdings bei den jeweils zweiten Messungen eine höhere Variabilität in der Anzahl an SCR/min. Ergänzend zu den oben dargestellten Auswertungen wurde demnach untersucht, ob die Frequenzen mit zunehmenden Alter beim Absaugen höher ausfielen. Statistisch konnte mit $p = 0,233$ keine Signifikanz nachgewiesen werden, was sich wiederum mit den Auswertungen in Bezug auf die Entwicklung der Frequenzen im zunehmenden Alter deckt.

Betrachtet man die Frühgeborenen einzeln, zeigt sich in beiden Gruppen ein gemischtes Bild. Es gab sowohl Patienten, die auf Glucosegaben mit einer niedrigeren Frequenz von elektrodermalen Reaktionen reagierten, aber auch Patienten, bei denen der umgekehrte Fall auftrat.

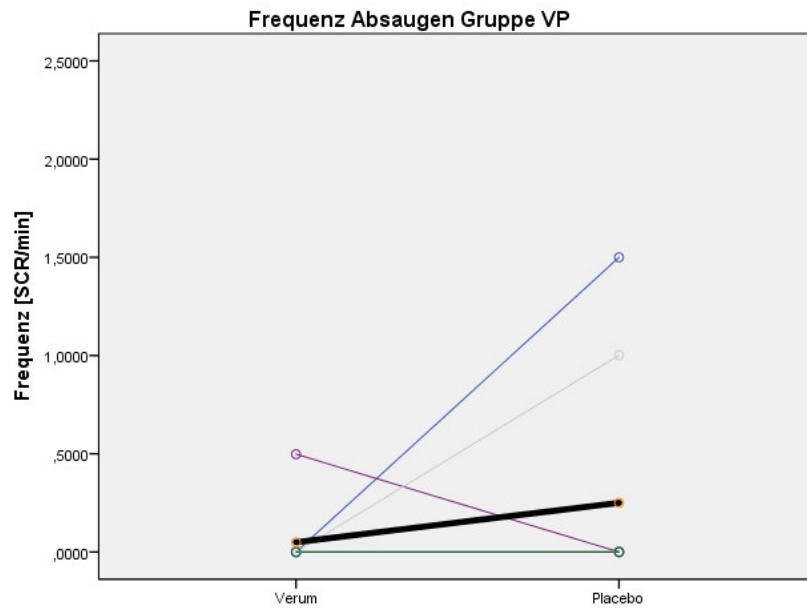


Abb. 62: Frequenz [SCR/min] beim Absaugen Gruppe VP Patientenbezogen

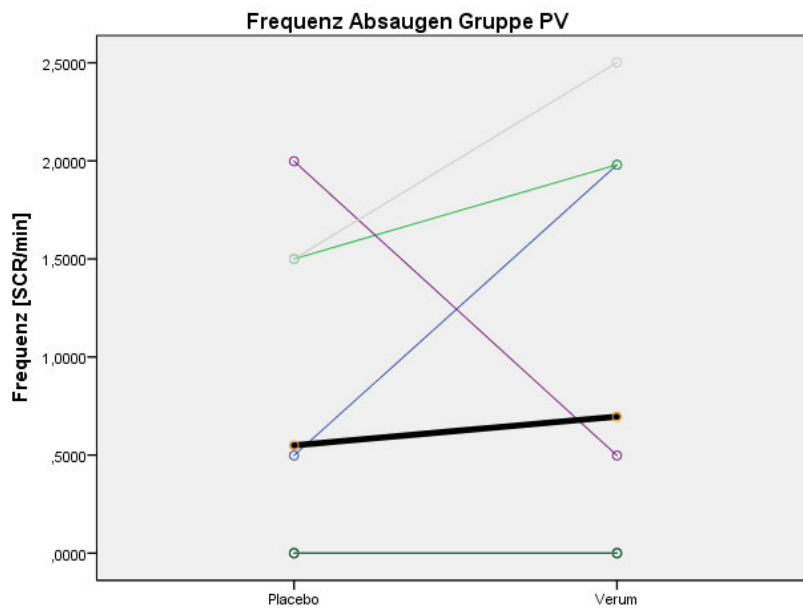


Abb. 63: Frequenz [SCR/min] beim Absaugen Gruppe PV Patientenbezogen

In der Gesamtübersicht des zeitlichen Verlaufs der Messungen konnte bei den meisten Kindern ein Anstieg der SCR/min während des Absaugens gezeigt werden. Dies ist bereits aus der vorherigen Fragestellung bekannt. Unterschiede bei den beiden Prüfsubstanzen gab es hierbei kaum. In Gruppe VP deckt sich die graphische Darstellung mit den prozentualen Veränderungen. Der Anstieg in der Frequenz scheint bei Verumgaben signifikant niedriger zu sein. Statistisch konnte dies aber nicht belegt

werden (s.o.). In der zweiten Ruhephase konnte in den meisten Fällen ein erneutes Absinken der Frequenz nachgewiesen werden.

Da bereits gezeigt wurde, dass die Frequenz der sensitivste Parameter in Bezug auf Reaktionen auf das Absaugen darstellt, decken sich diese Beobachtungen mit den oben genannten Ergebnissen.

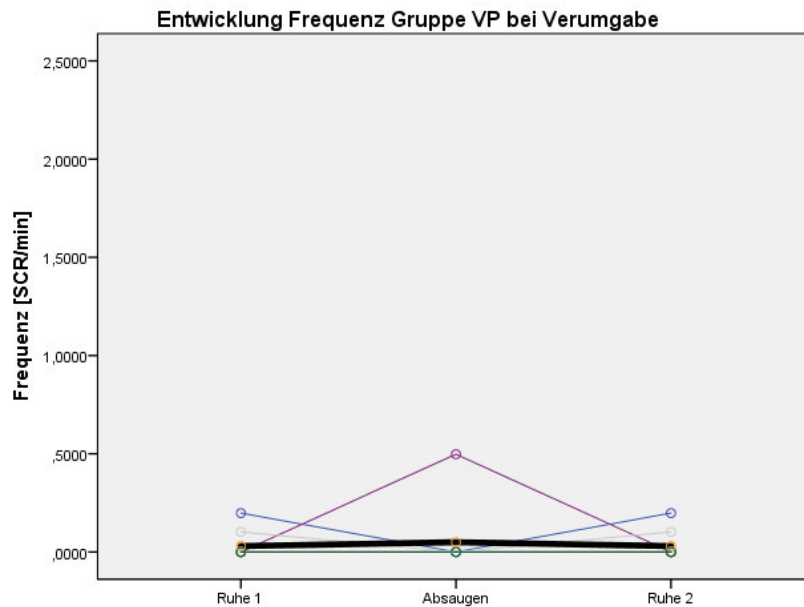


Abb. 64: Entwicklung Frequenz [SCR/min]t Gruppe VP Verumgabe

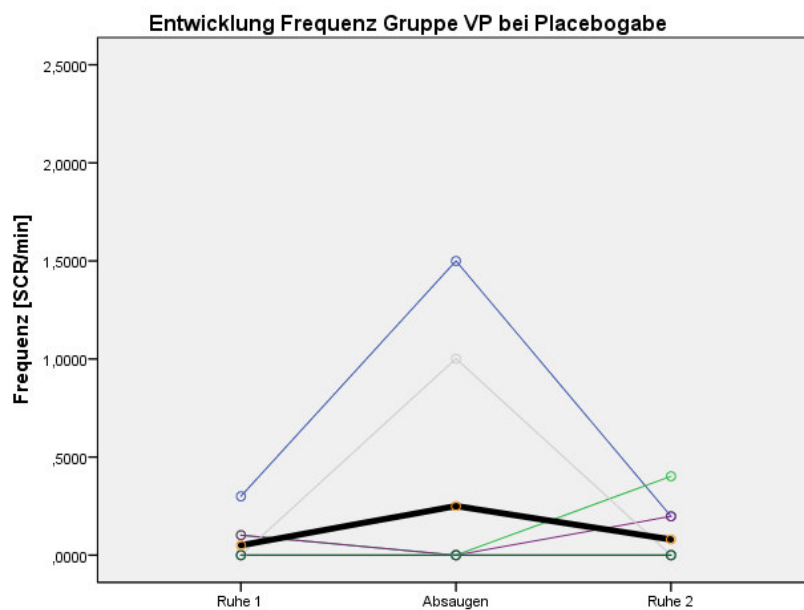


Abb. 65: Entwicklung Frequenz [SCR/min] Gruppe VP Placebogabe

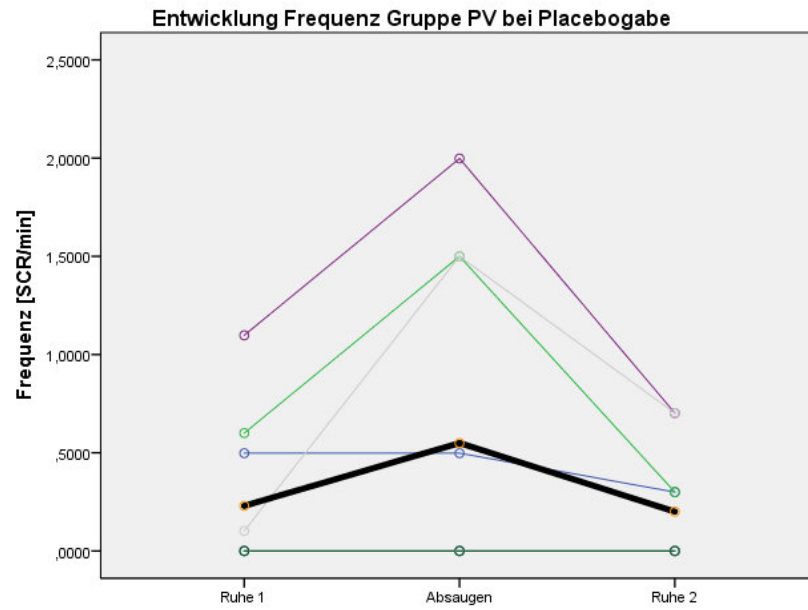


Abb. 66: Entwicklung Frequenz [SCR/min] Gruppe PV Placebogabe

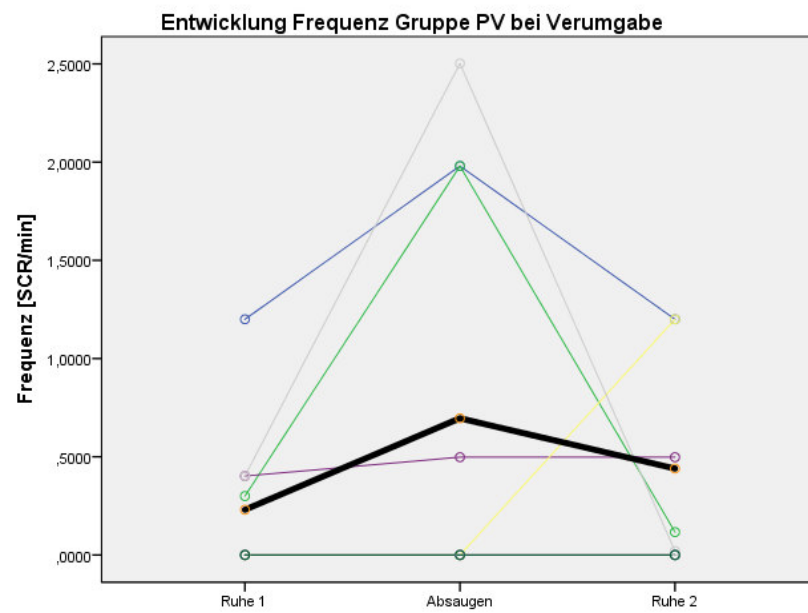


Abb. 67: Entwicklung Frequenz [SCR/min] Gruppe PV Verumgabe

3.5 Statistische Auswertung der Entwicklung der Vitalparameter während des oropharyngealen Absaugens

3.5.1 Herzfrequenz (Schläge/min)

Bei den Vitalparametern wurde zunächst die Hypothese geprüft, ob das Absaugen als schmerzhaftes Prozedur auch zu einer Änderung der Vitalparameter führt. In der graphischen Darstellung der beiden Messungen zeigte sich, dass das Absaugen bei der Herzfrequenz in der Mehrheit der Fälle zu einem Anstieg führte. Es lag eine Normalverteilung der Werte vor (geprüft mit Shapiro-Wilks-Test), so dass die Signifikanz durch die t-Test-Verfahren getestet werden konnte.

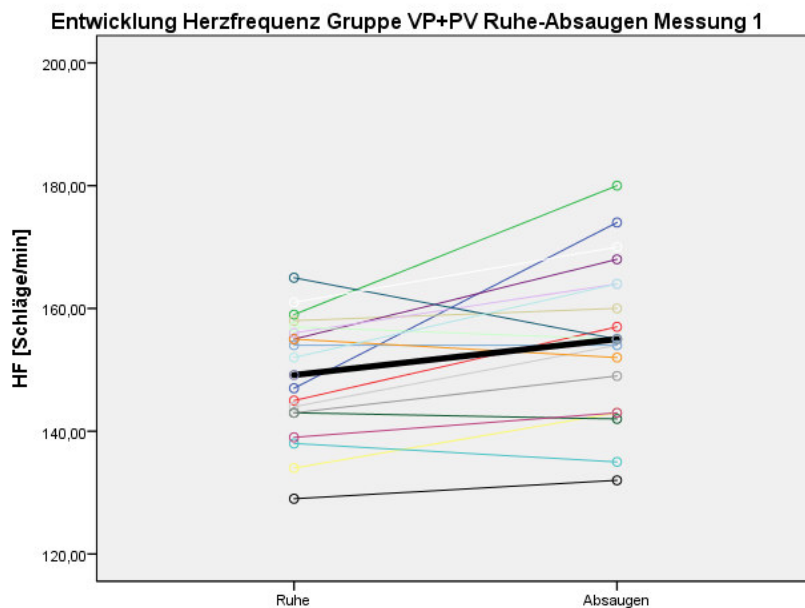


Abb.68: Entwicklung Herzfrequenz [Schläge/min] Gruppe VP+PV Messung 1

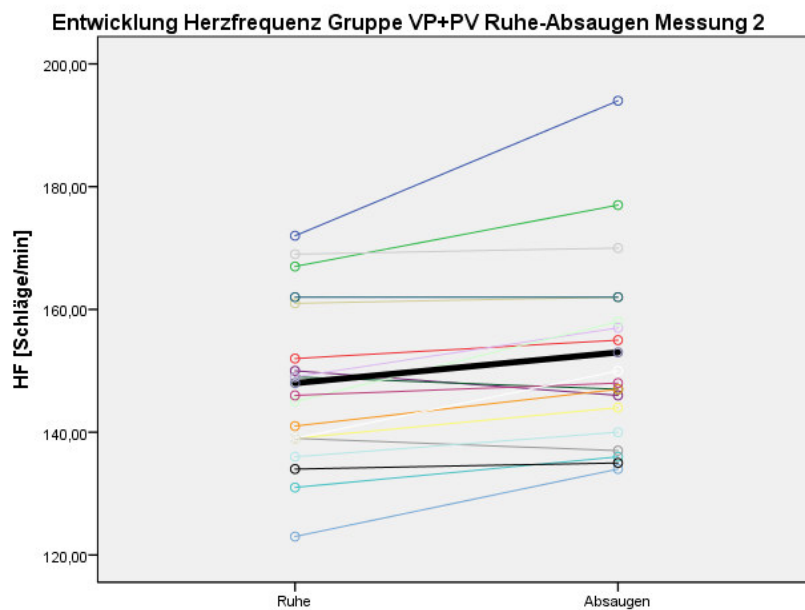


Abb.69: Entwicklung Herzfrequenz [Schläge/min] Gruppe VP+PV Messung 2

	Ruhemessung vor Absaugen 1	Absaugen 1	p- Wert	Ruhemessung vor Absaugen 2	Absaugen 2	p- Wert
	[Schläge/min]	[Schläge/min]		[Schläge/min]	[Schläge/min]	
n	20	20		20	20	
Mittelwert (+/- SD)	149,16 (+/- 9,895)	155,32 (+/- 12,91)	0,007	147,58 (+/- 13,582)	152,58 (+/- 15,607)	0,003
Median (IQR 25;75)	152,00 (143,00; 157,00)	155,00 (143,00; 164,00)		146,00 (139,00; 161,00)	148,00 (140,00; 162,00)	

Tab. 47.: Übersicht Ruhe- und Absaugwerte Herzfrequenz [Schläge/min] Gruppe VP+PV

	Ruhemessung Absaugen	vor Absaugen	p-Wert
n	40	40	
Mittelwert (+/- SD)	148,36 (+/- 11,59)	153,95 (+/-14,20)	0,001
Median (IQR 25;75)	148,00 (139,00;157,00)	154,00 (143,00;162,50)	

Tab. 48: Übersicht Ruhe- und Absaugwerte Herzfrequenz [Schläge/min] Gruppe PV-PV alle Messungen

Bei der graphischen Zusammenschau aller Patienten zeigte sich insgesamt, dass ein Anstieg der HF in den meisten Fällen zu beobachten war. Diese Ergebnisse waren auch statistisch signifikant. Die Patienten reagierten auf das Absaugen also mit einer erhöhten Herzfrequenz ($p=0,001$). Um auch die Effekte der Prüfmedikationen zu untersuchen, wurden im Folgenden die Werte auch nach Gruppen und Prüfsubstanz aufgeschlüsselt.

3.5.1.1 Gruppe VP (n=10)

	V [Schläge/min]	P [Schläge/min]	p-Wert
Mittelwert Ruhe (+/- SD)	149,00 (+/- 7,98)	144,33 (+/- 14,33)	0,397
Median Ruhe (IQR25;50)	152,00 (141,00;156,50)	145,00 (133,50;155,00)	
Mittelwert Absaugen (+/- SD)	153,11 (+/- 9,60)	149,11 (+/-13,11)	0,378
Median Absaugen (IQR25;50)	154,00 (146,00;162,00)	148,00 (136,50;160,00)	
Mittelwert Differenz Ruhe-Absaugen (+/-SD)	4,11 (+/-5,31)	4,78 (+/-4,99)	0,826
Prozentuale Differenz Ruhe-Absaugen	+2,76%	+6,16%	0,273
Alter beim Absaugen [h]	19,00 (+/- 10,747)	26,56 (+/- 10,944)	0,008

Tab. 49: Ruhe- und Absaugwerte Herzfrequenz [Schläge/min] Gruppe VP Messung 1+2

Pat.-ID	Prozentuale Veränderung Ruhe-Absaugen V	Prozentuale Veränderung Ruhe-Absaugen P
9	+ 0,97	+ 0,74
18	+ 1,02	+ 0,62
27	- 2,17	+ 3,82
28	+ 6,94	+ 0,60
29	+/- 0,00	+ 8,94
32	+ 5,13	+ 5,37
34	- 1,27	+ 8,97
35	+ 2,88	+ 1,01
36	+ 4,20	- 1,44
39	+ 7,90	+2,95
Mittelwert (+/- SD)	+2,737 (+/- 3,58)	+5,427 (+/- 3,72)

Tab. 50: Übersicht prozentuale Veränderung Herzfrequenz [Schläge/min] einzelne Patienten Gruppe VP Ruhe-Absaugen

In der Tabelle findet man einen Überblick über die gemessenen Werte der jeweiligen Vitalparameter beim Absaugen. Die abgebildete Differenz spiegelt dabei den gemittelten Unterschied zwischen Ruhewert vor Gabe der Prüfmedikation und Absaugwerten (alle aufgezeichnete Werte innerhalb der festgelegten zwei Minuten) wieder. Innerhalb der Gruppen wurden zudem die individuellen Behandlungseffekte von Glucose und Aqua im Vergleich mittels gepaartem t-Test untersucht.

3.5.1.2 Gruppe PV (n=10)

	P [Schläge/min]	V [Schläge/min]	p-Wert
Mittelwert Ruhe (+/- SD)	148,71 (+/- 19,49)	142,86 (+/- 22,56)	0,273
Median Ruhe (IQR25;50)	154,00 (127,00;164,00)	136,00 (126,00;169,00)	
Mittelwert Absaugen (+/- SD)	160,29 (+/- 17,60)	158,29 (+/-20,84)	0,734
Median Absaugen (IQR25;50)	155,00 (143,00;174,00)	155,00 (144,00;177,00)	
Mittelwert Differenz Ruhe-Absaugen (+/-SD)	7,71 (+/-9,60)	12,43 (+/-15,18)	0,432
Prozentuale Differenz Ruhe-Absaugen	+7,79%	+10,80%	0,543
Alter beim Absaugen [h]	25,40 (+/- 22,51)	33,40 (+/- 25,09)	0,005

Tab. 51: Ruhe- und Absaugwerte Herzfrequenz [Schläge/min] Gruppe VP Messung 1+2

Pat.-ID	Prozentuale Veränderung Ruhe-Absaugen P	Prozentuale Veränderung Ruhe-Absaugen V
13	- 0,57	+ 14,79
15	+ 22,45	+ 40,48
19	+ 9,09	+ 3,55
20	+ 12,60	+ 7,46
24	+ 8,50	+ 10,21
30	+ 12,45	+ 13,78
31	+ 6,90	+ 11,23
33	- 5,49	- 8,99
37	+ 10,00	+ 16,38
40	+ 10,39	+ 10,29
Mittelwert (+/- SD)	+ 8,35 (+/- 9,09)	+ 11,99 (+/- 15,13)

Tab. 52: Übersicht prozentuale Veränderung Herzfrequenz [Schläge/min] einzelne Patienten Gruppe VP Ruhe-Absaugen

	p-Wert	Bewertung
Summe Herzfrequenz V+P Gruppe 1	0,608	Kein Carry-over- Effekt
Summe Herzfrequenz P+V Gruppe 2		
Differenz Herzfrequenz V-P Gruppe 1	0,86	Kein Behandlungseffekt
Differenz Herzfrequenz P-V Gruppe 2		

Tab. 53: Gruppenübergreifende Auswertung Carry-over/Behandlungseffekt Herzfrequenz

Es zeigten sich innerhalb der beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede in der Herzfrequenz beim Absaugen ($p=0,378$ für Gruppe 1 sowie $p=0,734$ für Gruppe 2) zwischen Placebo- und Glucosegaben. Auch die prozentualen Differenzen lieferten keine signifikanten Ergebnisse. Der Einfluss der Reihenfolge der verabreichten Therapien (carry-over) wurden mittels unabhängigen t-Test ausgeschlossen ($p=0,608$). Der anschließende Test auf Behandlungsunterschiede mit den intraindividuellen Differenzen zwischen den Ergebnissen aus beiden Versuchsperioden aus den Einzelwerten der beiden Gruppen wies ebenfalls kein signifikantes Ergebnis auf ($p=0,86$).

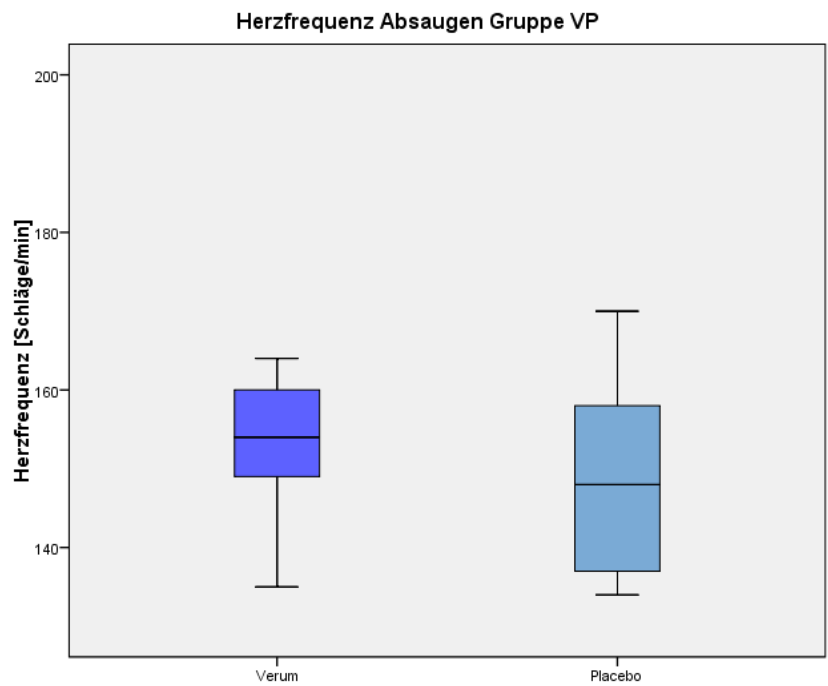


Abb. 70. Herzfrequenz [Schläge/min] Absaugen Gruppe VP

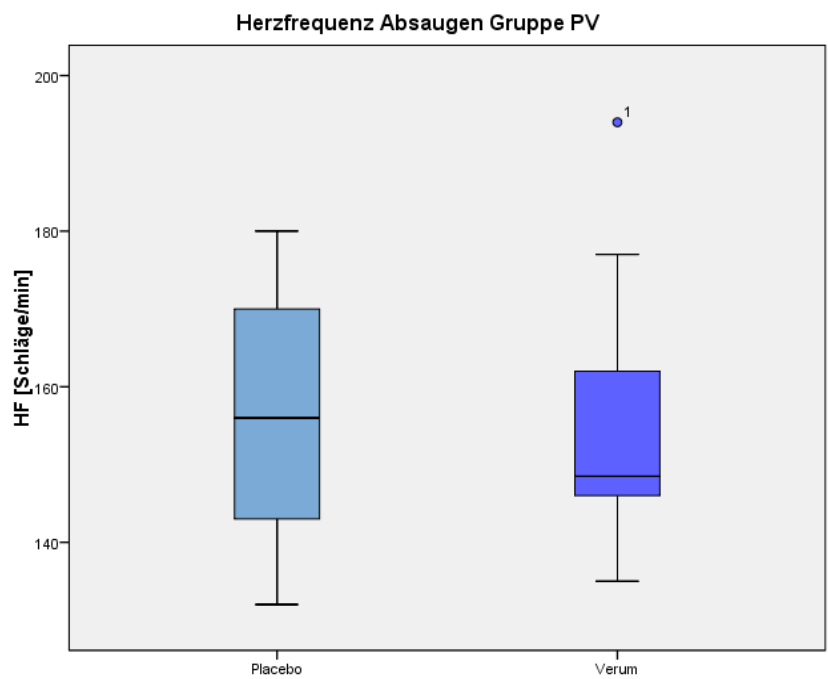


Abb. 71: Herzfrequenz [Schläge/min] Absaugen Gruppe PV

In der graphischen Darstellung fällt auf, dass die Streubreite der Herzfrequenz von Gruppe 2 (PV) höher lag als bei Gruppe 1 (VP). Signifikante Unterschiede lagen bei beiden Gruppen nicht vor.

In der Gegenüberstellung der Herzfrequenzen bei Placebo- und Verumgaben lassen sich auch graphisch kaum Unterschiede bei den Substanzen darstellen.

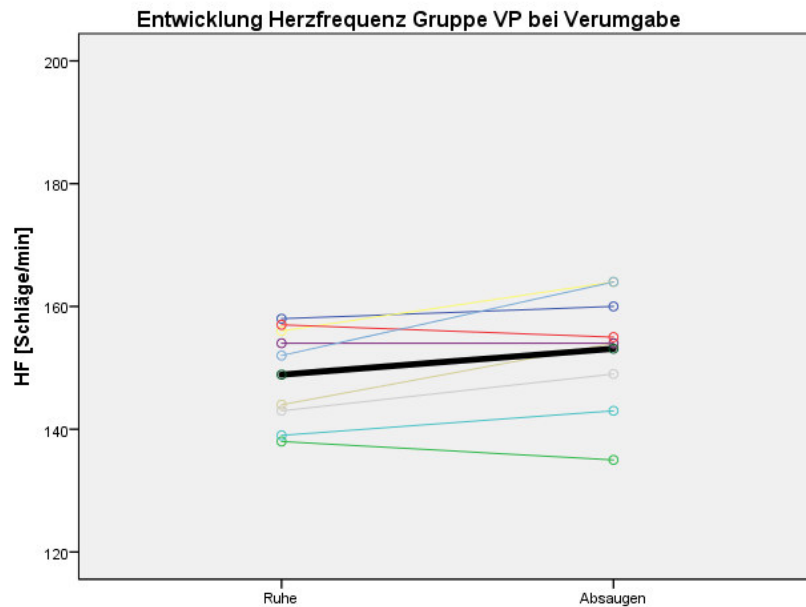


Abb. 72: Entwicklung Herzfrequenz [Schläge/min] Gruppe VP Verumgabe

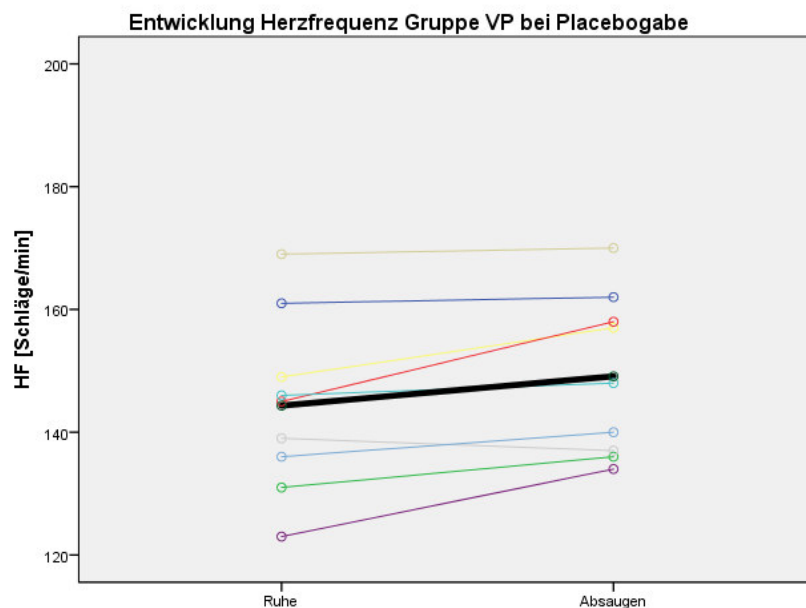


Abb. 73: Entwicklung Herzfrequenz [Schläge/min] Gruppe VP Placebogabe

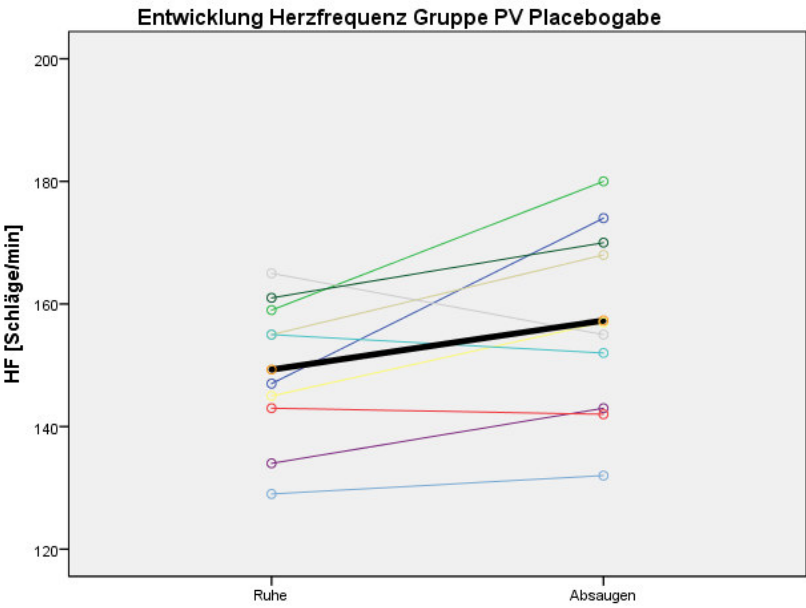


Abb. 74:: Entwicklung Herzfrequenz [Schläge/min] Gruppe PV Placebogabe

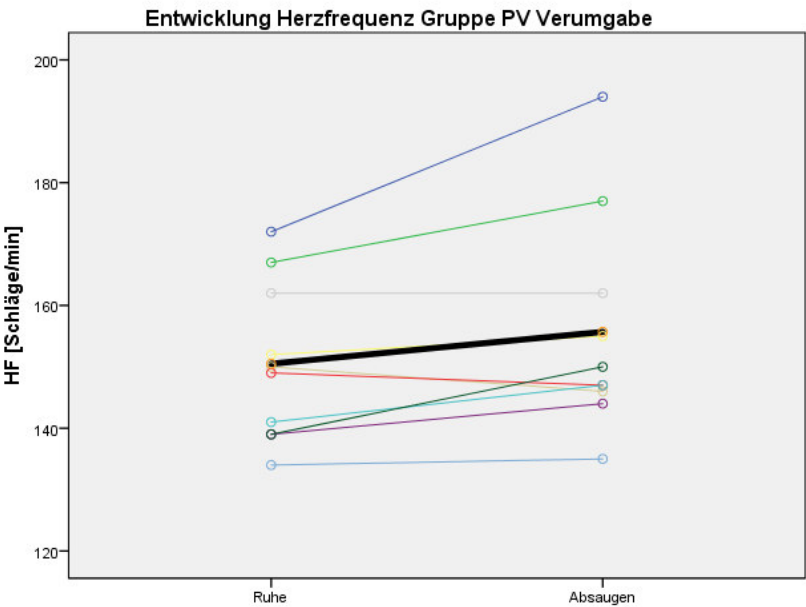


Abb. 75: Entwicklung Herzfrequenz [Schläge/min] Gruppe PV Verumgabe

3.5.2 Atemfrequenz (Atemzüge/min)

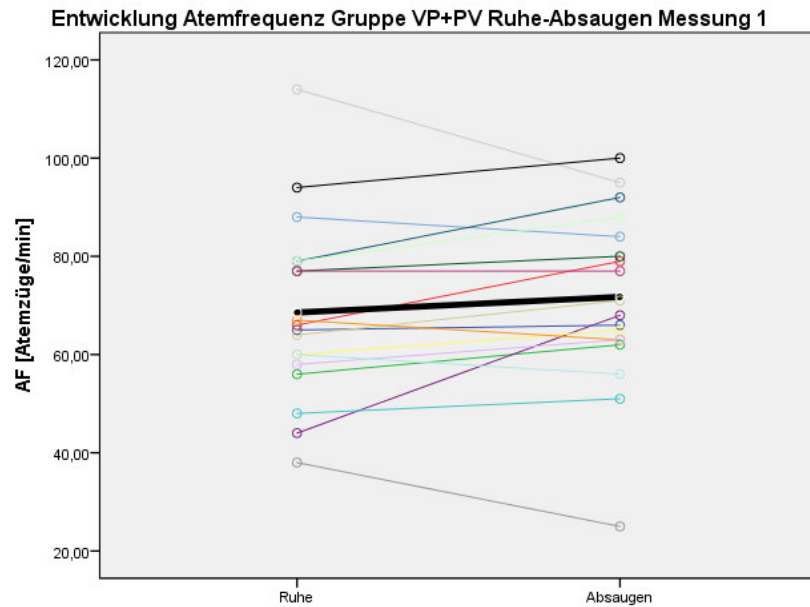


Abb.76: Entwicklung Atemfrequenz [Atemzüge/min] Gruppe VP+PV Messung 1

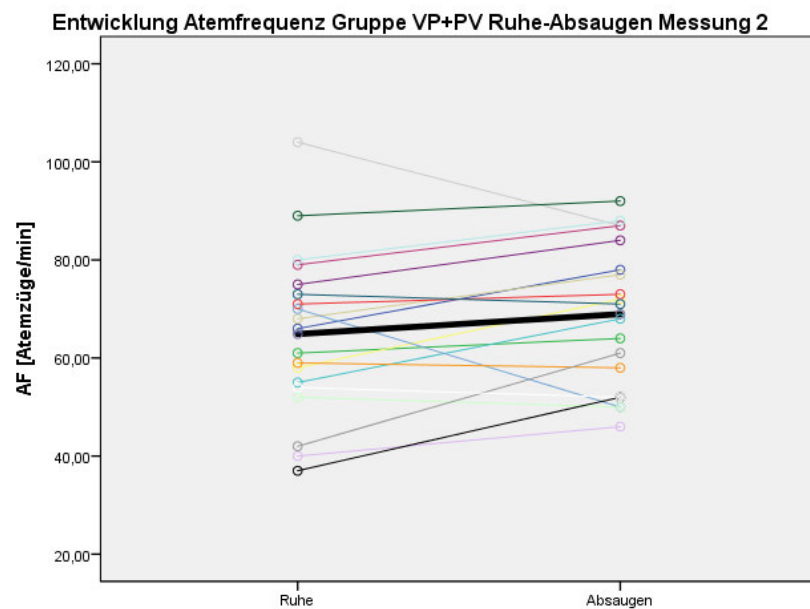


Abb.77: Entwicklung Atemfrequenz [Atemzüge/min] Gruppe VP+PV Messung 2

In der graphischen Darstellung der beiden Messungen zeigte sich, dass das Absaugen bei der Atemfrequenz in der Mehrheit der Fälle zu einem Anstieg führte. Es lag eine Normalverteilung der Werte vor (geprüft mit Shapiro-Wilks-Test), so dass die Signifikanz

erneut durch die t-Test-Verfahren getestet werden konnte.

	Ruhemessung vor Absaugen 1 [Atemzüge/min]	Absaugen 1 [Atemzüge/ min]	p- Wert	Ruhemessung vor Absaugen 2 [Atemzüge/min]	Absaugen 2 [Atemzüge/ min]	p- Wert
n	20	20		20	20	
Mittelwert (+/- SD)	68,56 (+/- 18,58)	71,74 (+/- 17,57)	0,235	64,89 (+/- 16,97)	68,95 (+/- 14,86)	0,097
Median (IQR 25;75)	65,50 (57,50; 79,00)	71,00 (63,00; 84,00)		66,00 (54,00; 75,00)	71,00 (52,00; 84,00)	

Tab. 54.: Übersicht Ruhe- und Absaugwerte Atemfrequenz [Atemzüge/min] Gruppe VP+PV

	Ruhemessung vor Absaugen	Absaugen	p-Wert
n	40	40	
Mittelwert (+/- SD)	66,75 (+/- 10,21)	70,73 (+/- 12,16)	0,085
Median (IQR 25;75)	65,00 (57,50;78,00)	69,50 (63,50;87,25)	

Tab. 55: Übersicht Ruhe- und Absaugwerte Atemfrequenz [Atemzüge/min] Gruppe PV-PV alle Messungen

In der statistischen Analyse konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden ($p=0,085$ für alle Messungen).

Auch bei der Atemfrequenz wurde zur Untersuchung der Effekte der Prüfmedikationen die weitere Analyse nach den bekannten Gruppen unterteilt.

3.5.2.1 Gruppe VP (n=10)

	V [Atemzüge/min]	P [Atemzüge/min]	p-Wert
Mittelwert Ruhe (+/- SD)	77,75 (+/- 21,21)	65,56 (+/- 20,60)	0,070
Median Ruhe (IQR25;50)	78,00 (59,50;92,50)	68,00 (47,00;79,50)	
Mittelwert Absaugen (+/- SD)	78,56 (+/- 15,45)	68,22 (+/-17,26)	0,089
Median Absaugen (IQR25;50)	78,00 (67,00;91,50)	68,00 (50,00;87,00)	
Mittelwert Differenz Ruhe-Absaugen (+/-SD)	1,25 (+/-6,85)	2,75 (+/-8,67)	0,465
Prozentuale Differenz Ruhe-Absaugen	+1,01%	+4,06%	0,546
Alter beim Absaugen [h]	19,00 (+/- 10,747)	26,56 (+/- 10,944)	0,008

Tab. 56: Ruhe- und Absaugwerte Atemfrequenz [Atemzüge/min] Gruppe VP Messung 1+2

Pat.-ID	Prozentuale Veränderung Ruhe-Absaugen V	Prozentuale Veränderung Ruhe-Absaugen P
9	+ 10,94	+ 13,23
18	+ 6,25	+ 23,64
27	- 16,67	- 16,35
28	+ 4,55	- 28,56
29	+/- 0,00	+ 15,00
32	+ 5,13	+ 3,85
34	+ 8,62	+ 10,13
35	+ 11,39	+ 45,24
36	+/- 0,00	+10,00
39	+ 1,06	+2,06
Mittelwert (+/- SD)	+3,27 (+/- 9,08)	+8,464 (+/- 21,39)

Tab. 57: Übersicht prozentuale Veränderung Atemfrequenz [Atemzüge/min] einzelne Patienten Gruppe VP Ruhe-
Absaugen

3.5.2.2 Gruppe PV (n=10)

	P [Atemzüge/min]	V [Atemzüge/min]	p-Wert
Mittelwert Ruhe (+/- SD)	61,20 (+/- 21,87)	64,30 (+/- 14,59)	0,418
Median Ruhe (IQR25;50)	62,50 (53,00;69,50)	63,50 (57,00;74,00)	
Mittelwert Absaugen (+/- SD)	65,60 (+/- 18,38)	69,60 (+/-11,39)	0,379
Median Absaugen (IQR25;50)	65,50 (60,50;79,50)	71,50 (56,50;79,50)	
Mittelwert Differenz Ruhe-Absaugen (+/-SD)	5,20 (+/-25,23)	5,87 (+/-10,22)	0,842
Prozentuale Differenz Ruhe-Absaugen	+7,19%	+8,09%	0,764
Alter beim Absaugen [h]	25,40 (+/- 22,51)	33,40 (+/- 25,09)	0,005

Tab. 58: Ruhe- und Absaugwerte Atemfrequenz [Atemzüge/min] Gruppe PV Messung 1+2

Pat.-ID	Prozentuale Veränderung Ruhe-Absaugen P	Prozentuale Veränderung Ruhe-Absaugen V
13	+ 32,00	+ 13,04
15	- 4,69	+ 33,33
19	+ 112,50	+ 1,20
20	+ 27,45	+ 80,00
24	+ 10,34	+ 8,35
30	- 15,50	-10,23
31	+ 1,54	+ 3,67
33	- 12,20	+ 9,23
37	- 26,47	- 14,75
40	- 20,00	+ 4,00
Mittelwert (+/- SD)	+ 10,50% (+/- 34,87)	+ 12,55% (+/- 35,41)

Tab. 59: Übersicht prozentuale Veränderung Atemfrequenz [Atemzüge/min] einzelne Patienten Gruppe VP Ruhe-
Absaugen

	p-Wert	Bewertung
Summe Atemfrequenz V+P Gruppe 1	0,25	Kein Carry-over- Effekt
Summe Atemfrequenz P+V Gruppe 2		
Differenz Atemfrequenz V-P Gruppe 1	0,295	Kein Behandlungseffekt
Differenz Atemfrequenz P-V Gruppe 2		

Tab. 60: Gruppenübergreifende Auswertung Carry-over/Behandlungseffekt Atemfrequenz

In den Tabellen findet man einen Überblick über die gemessenen Werte der jeweiligen Atemfrequenzen beim Absaugen. Die abgebildete Differenz spiegelt dabei den gemittelten Unterschied zwischen Ruhewert vor Gabe der Prüfmedikation und Absaugwerten (alle aufgezeichnete Werte innerhalb der festgelegten zwei Minuten) wieder. Innerhalb der Gruppen wurde zudem die individuellen Behandlungseffekte von Glucose und Aqua im Vergleich mittels gepaartem t-Test untersucht.

Die Atemfrequenz lag in beiden Gruppen jeweils während des Absaugens nach Verumgabe höher. Statistisch signifikant waren diese Unterschiede zwischen Placebo- und Verumgaben nicht ($p=0,089$ für Gruppe VP und $p=0,379$ für Gruppe PV).

In Vorschalttests wurden auch hier die jeweiligen unerwünschten Effekte ausgeschlossen ($p=0,25$). Bei der Untersuchung auf gruppenübergreifende Behandlungsunterschiede konnte abermals keine Signifikanz in den Prüfsubstanzen gezeigt werden, weder in den absoluten Mittelwerten noch den Differenzwertuntersuchungen ($p=0,295$).

Auch graphisch lassen sich bei der Atemfrequenz keine signifikanten Unterschiede ausmachen. Es fällt allerdings auf, dass die Streubreite innerhalb der Atemfrequenz bei Verumgaben deutlicher war.

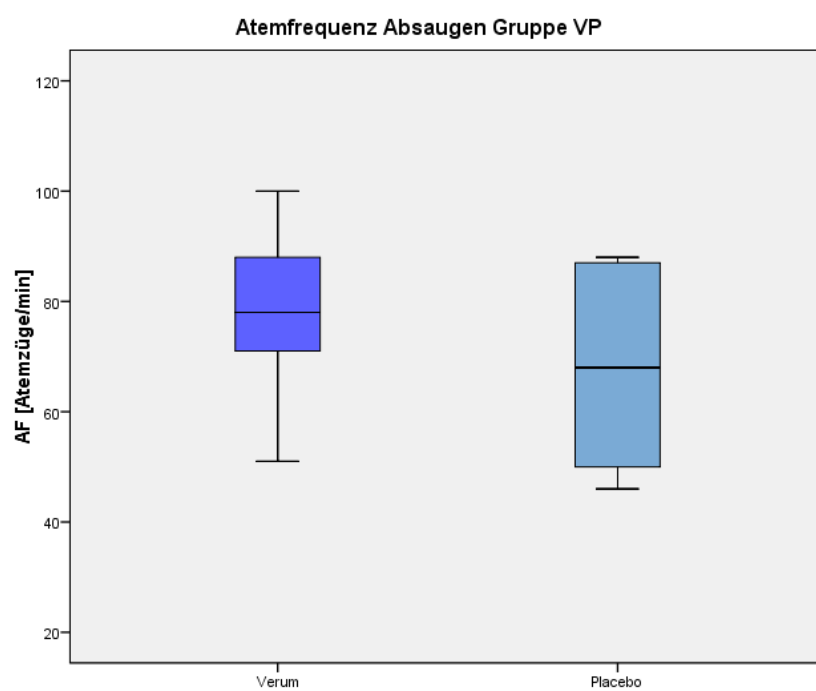


Abb. 78. Atemfrequenz [Atemzüge/min] Absaugen Gruppe VP

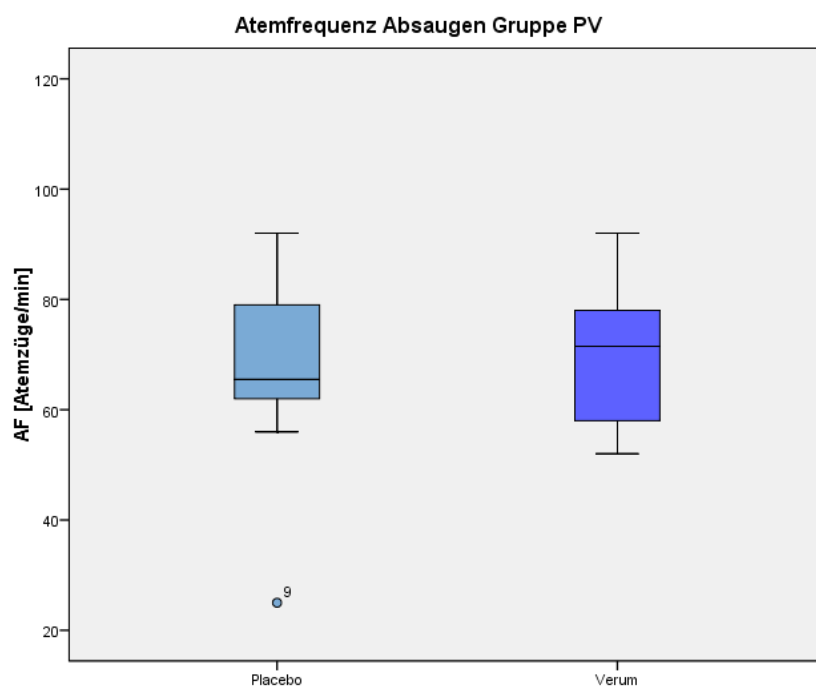


Abb. 79. Atemfrequenz [Atemzüge/min] Absaugen Gruppe PV

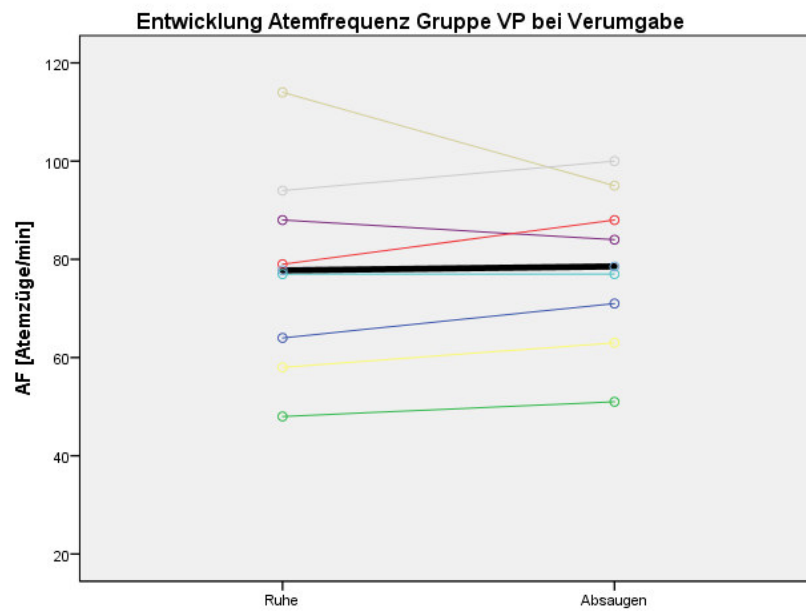


Abb. 80: Entwicklung Atemfrequenz [Atemzüge/min] Gruppe VP Verumgabe

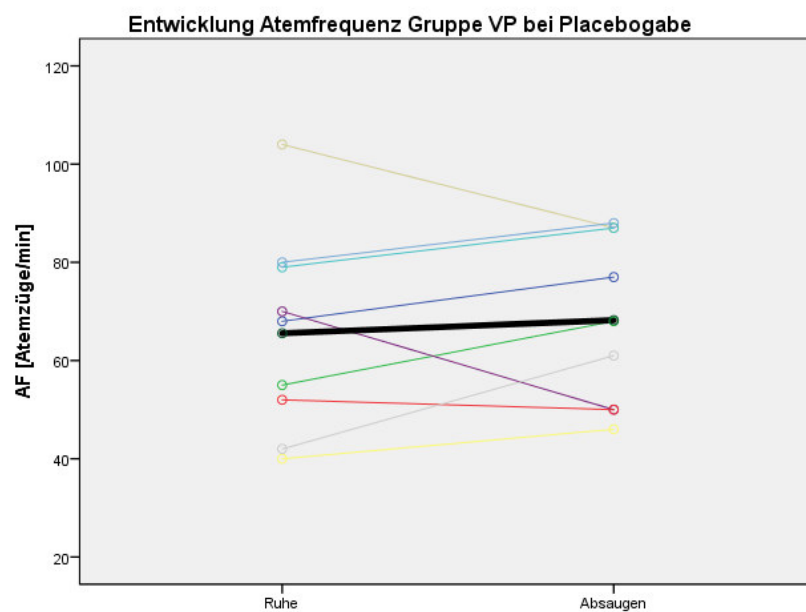


Abb. 81: Entwicklung Atemfrequenz [Atemzüge/min] Gruppe VP Placebogabe

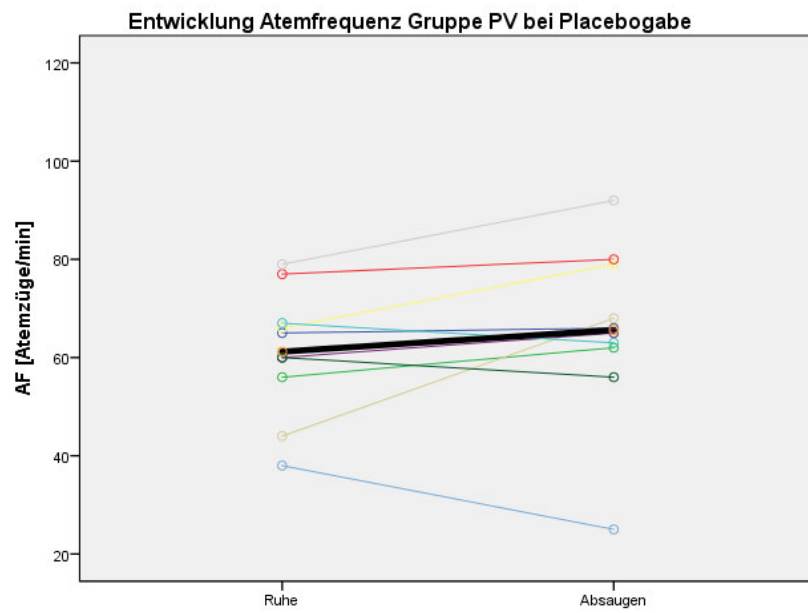


Abb. 82: Entwicklung Atemfrequenz [Atemzüge/min] Gruppe PV Placebogabe

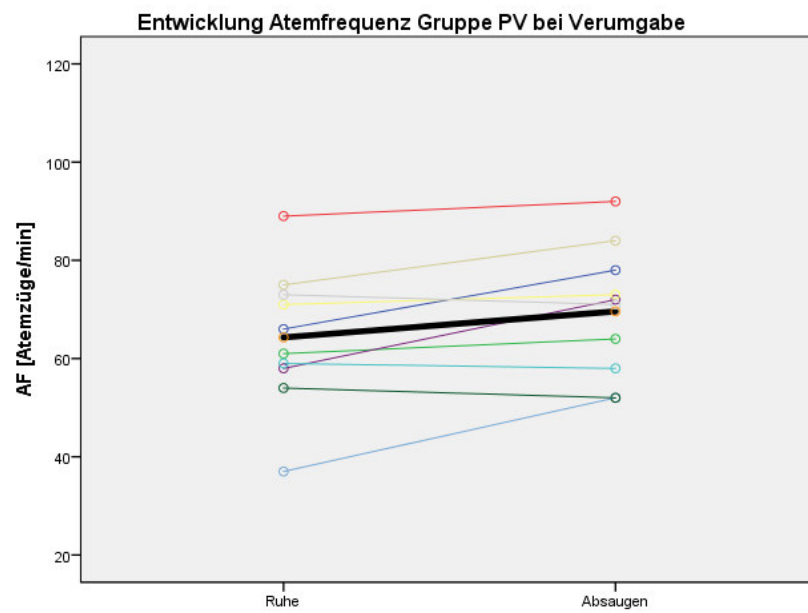


Abb. 83: Entwicklung Atemfrequenz [Atemzüge/min] Gruppe PV bei Verumgabe

3.5.3. Sauerstoffsättigung (SO₂ in %)

Die Sauerstoffsättigung blieb während den Messungen stabil, es kam zu keinen Veränderungen. Da ein Effekt der Prüfsubstanzen auf die Sauerstoffsättigungen auch nicht zu erwarten war, wurde an dieser Stelle auf eine statistische Auswertung verzichtet.

4 Diskussion

4.1. Entwicklung Hautleitfähigkeit und die Einsetzbarkeit in den ersten Lebenstagen

Nachweisbarkeit Hautleitfähigkeit:

In den Gruppen VP und PV sowie der Referenzgruppe wurden Messungen in unterschiedlichen Lebensaltern in der ersten Lebenswoche durchgeführt. Bei acht von 20 Kindern der Gruppen VP sowie PV konnte dabei keine Hautleitfähigkeit nachgewiesen werden (40% aller Messungen). Die Messungen dieser Kinder fanden im Mittel sehr viel früher statt als die Messungen der Probanden, die eine elektrodermale Aktivität zeigten (10,38h +/- 4,47h vs. 31,09h +/- 18,84h für Messung 1 sowie 16,13h +/- 5,276h vs. 40,36h +/- 19,83h für Messung 2). Alle Messungen ohne nachweisbares SCL fanden innerhalb der ersten 24 Lebensstunden statt.

In Gruppe VP waren die Kinder mit einer nachweisbaren Hautleitfähigkeit bei Messung 1 29,0h alt (+/-7,26h), die Kinder ohne messbares SCL 11,0h (+/- 3,39h). In Gruppe PV lag das durchschnittliche Alter bei Messung 1 bei den Frühgeborenen mit SCL=0 bei 9,33h (+/- 6,66h), bei den Patienten mit SCL>0 bei 32,3h (+/- 23,68h). Bei Messung 2 lag jeweils ein ähnliches Verhältnis vor. Die Kinder der Referenzgruppe waren bei der ersten Messung 24,25h (+/- 4,56h) alt und wiesen alle eine Aktivität auf.

Besonders zu erwähnen ist hierbei ein Patient der Studiengruppe, bei dem die primäre Messung in Lebensstunde 16 erfolgte. Hier konnte kein SCL aufgezeichnet werden. Bei der zweiten Messung in Lebensstunde 24 ließ sich ein geringes, aber konstant messbares SCL feststellen.

Des Weiteren waren die Kinder ohne messbare Hautleitfähigkeit zwischen 300 und 600g leichter sowie bis zu zwei Zentimeter kleiner als die Probanden mit sichtbarem SCL.

Entwicklung Hautleitfähigkeit:

Bei insgesamt 16 von 19 Kindern mit nachweisbarer Hautleitfähigkeit (Gruppe VP, Gruppe PV sowie die Referenzgruppe) konnte ein Anstieg der Grundleitfähigkeit (SCL) in den ersten Lebenstagen nachgewiesen werden. Bei den beiden ebenfalls untersuchten Parametern Frequenz (SCR/min) sowie Amplitude (SCR.amp) konnte keine eindeutige

Entwicklung während der ersten Lebenstagen gezeigt werden.

Insbesondere die in der sogenannten Referenzgruppe durchgeführten Messungen zeigten einen sehr deutlichen Anstieg des SCL der Hautleitfähigkeit. Die Messungen fanden hierbei unter den annähernd gleichen Bedingungen statt. Es handelte sich um Ruhemessungen im Schlaf bei gesunden Neugeborenen. Störfaktoren konnten somit beinahe gänzlich ausgeschlossen werden. Die Kinder wurden nicht beatmet, invasive Maßnahmen kamen nur im Rahmen der Routineversorgung vor (Neugeborenen-Screening, Blutbild- bzw. Bilirubinwertkontrollen).

Es zeigte sich bei den von uns analysierten Daten, dass sich die gemessenen Werte des SCL von Lebenstag eins zu drei versiebenfachten. Von Lebenstag drei bis fünf kam es im Schnitt dann zu einer weiteren Versechsfachung. Dabei kam es beim gesamten Patientenkollektiv zu einer ansteigenden Entwicklung mit interindividuell sehr unterschiedlicher Ausprägung.

Die hier untersuchten Daten der EDA stellen dabei die erste systematische Studie an Frühgeborenen in den ersten Lebensstunden dar. Die Auswertungen sind wichtig für zukünftige Studien, die die Hautleitfähigkeit an Frühgeborenen untersuchen.

Auch wenn es an Untersuchungen in den ersten Lebensstunden mangelt, Studien zur Aktivität der Hautleitfähigkeit bei Frühgeborenen sind in Vielzahl vorhanden.

Hierbei wurde primär Augenmerk auf das Gestationsalter der Frühgeborenen gelegt und so festgestellt, dass auch schon ab der 29.SSW Hautleitfähigkeit messbar war [129; 130; 131]. Das mittlere Gestationsalter in unserer Studie betrug 34 Schwangerschaftswochen (235,05d (+/- 12,13d)).

Die Messungen in den genannten Studien erfolgten allerdings zeitlich zum Teil sehr viel später als in unserer Studie, die Kinder wurden oft erst in fortgeschrittenen Lebenswochen gemessen. In der Literatur zeigten sich ebenfalls in den später gemessenen Patientengruppen besser auswertbare Ergebnisse. Bei den Kindern mit SCL=0 fällt auf, dass es sich wie bei unserer Studie um die im jüngsten Lebensalter gemessenen Kinder handelt [130].

Zu kritisieren ist, dass die Variabilität innerhalb des Lebensalters in den vorausgehenden Studien sehr hoch war. Die Kinder waren im Schnitt zwischen zwei und 25 Tage alt. Anhand der Ergebnisse unserer Studie lässt sich hierzu vermuten, dass diese Variabilität einen enormen Einfluss auf die Ergebnisse haben könnte [42; 75; 87; 101; 129; 137].

In einer von Harrison und Storm durchgeführten Studie wurde analysiert, ob sich die allgemeine Versorgung der Patienten auf Station (Wickeln, Anziehen, Versorgen der Kinder) auf das SCL auswirkt. Hierbei wurden vor, während und nach den Prozeduren Messungen durchgeführt [70]. Die Kinder wurden im Mittel in der 34.SSW geboren und nach 4,4 Wochen (+/- 4,2 Wochen) in die Studie eingeschlossen. Es konnten keine Veränderungen nachgewiesen werden. Hellerud zeigte allerdings in einer anderen Untersuchung, dass Frühgeborene auf taktile Reize wie etwa Wickeln mit einem Anstieg der Frequenz sowie des SCL reagierten. Die Amplitude zeigte keine Veränderungen. Reifgeborene Kinder reagierten auf die taktilen Reize nicht mit einer Veränderung der Hautleitfähigkeitsparameter. Bemerkenswert ist auch hier allerdings, dass bei den unmittelbar postnatal gemessenen Kindern (1.-3.Lebenstag) keine Unterschiede in der Hautleitfähigkeit zu erkennen waren, erst in der Gruppe, die ab der vollendeten 1.Lebenswoche gemessen wurden [75]. Da es sich bei unseren Messungen um Ruhemessungen handelte, sind Einflussfaktoren wie taktile Reize ausgeschlossen.

Auch unsere Beobachtungen der interindividuell sehr unterschiedlichen Entwicklung der Hautleitfähigkeit decken sich mit den Ergebnissen der Literatur. In den von Storm et al. durchgeführten Studien [129; 130; 131] konnte ebenfalls ein deutlicher Unterschied in der Ausprägung der elektrodermalen Aktivität innerhalb der Patientengruppen gesehen werden. Mit den von Storm gewählten Messmethoden gab es hinsichtlich SCR/min, Amplitude sowie SCL ab Lebenstag zehn auswertbare Ergebnisse [130]. Bei jüngeren Kindern konnte vorher in dieser Studie keine elektrodermale Aktivität nachgewiesen werden.

Hernes et al. untersuchten 39 reifgeborene Kinder, die fünf Messungen der Hautleitfähigkeit erhielten. Die erste Messung fand hierbei zwischen dem ersten und dritten Lebenstag statt, die zweite Messung in der dritten Lebenswoche, die dritte Messung in der zehnten Lebenswoche, die vierte Messung im sechsten Lebensmonat und die fünfte Messung im zwölften Lebensmonat. Da hier ebenfalls Reaktionen auf Reize untersucht werden sollten, wurde ein auditorischer Reiz gesetzt, der sich bei den Messungen nicht unterschied. Insgesamt zeigte sich, dass alle Hautleitfähigkeitsparameter während des ersten Lebensjahres anstiegen. Die Anzahl der Kinder, die Reaktionen auf den Reiz zeigten (Veränderungen in der Frequenz und der Amplitude) steigerte sich von 8% bei Messung 1 zu 50% innerhalb der nächsten

Wochen. Das SCL stieg in den ersten zehn Wochen hierbei ebenfalls statistisch signifikant an, bis zu den Messungen an Ende des ersten Lebensjahres stabilisierten sich die Werte dann und zeigten keine deutliche Entwicklung mehr. Den Schluss, den die Autoren daraus zogen, war, dass sich das sympathische Nervensystem vor allem in den ersten Lebenswochen stark entwickelt [76].

In einer Studie von Gladman and Chiswick aus dem Jahre 1990 [57] wurde das SCL der Hautleitfähigkeit an 82 Neugeborenen untersucht. Das Patientenkollektiv reichte hierbei von Kindern aus der 25.-42.SSW sowie von Lebensaltern von 1-73 Tagen. In den Untersuchungen betrug das mittlere SCL bei reif geborenen Kindern $0,6 \mu S$, in den Daten unserer Studie betrug das mittlere Level an Tag 1 $0,08 \mu S$, an Lebenstag 3 $0,6 \mu S$. Bei frühgeborenen Kindern lagen die Werte bei den Kollegen bei $0,3 \mu S$. Damit sind auch die von uns gemessenen absoluten Werte des SCL vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen.

Interessant ist die Entwicklung der Hautleitfähigkeit nach kapillärer Blutentnahme, die ebenfalls von den Autoren [57] untersucht wurde. Bei der reifgeborenen Patientengruppe stieg das SCL bei 95% aller Kinder an. In der Gruppe der Kinder bis SSW 36 nur bei 23%. Bei Kindern unter der 36.SSW konnte sogar keinerlei Veränderung nach Blutentnahme registriert werden, keins der Kinder zeigte signifikante Veränderungen. Die Autoren schlossen daraus, dass die Fähigkeit des emotionalen Schwitzens mit zunehmendem Gestationsalter zunimmt. Dies deckt sich mit unseren Vermutungen. Die Kinder der Referenzgruppe unserer Untersuchung waren im Schnitt zehn Tage reifer, dies könnte der Grund sein, weshalb in der Referenzgruppe alle Messungen am ersten Lebenstag ein SCL aufwiesen. Allerdings fanden auch diese Messungen rund um die 24.Lebensstunde und nicht wie bei den Kindern der Gruppen VP und PV ohne nachweisbare Hautleitfähigkeit in den ersten Lebensstunden statt.

Vergleicht man die bereits vorhandenen Studien fällt ebenso auf, dass überwiegend Frühgeborene ohne Beatmung eingeschlossen wurden. Die Kinder erhielten kein intensivmedizinisches Monitoring und unterschieden sich somit grundlegend von den Frühgeborenen unserer Studie. Auch das Fehlen von regelmäßigen Stress- und Schmerzerfahrungen kann die EDA beeinflussen. Wie bereits in den Untersuchungen von Anand [6-9] zu zeigen war, wirkt sich das häufige Ausüben von Stress und Schmerz auf die Reaktionen der Kinder aus. Das alltägliche Stresslevel und somit auch die

Ausprägung der elektrodermalen Aktivität liegt bei Früh- und Neugeborenen im intensivmedizinischen Setting inklusive regelmäßiger schmerzhafter Prozeduren höher als bei gesunden Kindern ohne vergleichbare Maßnahmen [119]. Bei gesunden Kindern führt somit die einmalige Durchführung einer schmerzhaften Prozedur erwartungsgemäß zu signifikant höheren Unterschieden in den Ergebnissen (Anstieg des SCL) als bei Kindern deren Stresslevel konstant höher liegt.

Es ist bekannt, dass das emotionale Schwitzen erst bei Frühgeborenen der 29.SSW möglich ist; die anatomischen Voraussetzungen für die Entwicklung einer elektrodermalen Aktivität ist mit der Ausprägung der Schweißdrüsen an Hand- und Fußsohlen bereits ab der 16.SSW gegeben. Allerdings weiß man inzwischen auch, dass die Dichte der Schweißdrüsen während der Schwangerschaft deutlich abnimmt. Gleichzeitig finden Reifungsprozesse innerhalb der Drüsen statt, die zu einer Zunahme der Schweißdrüsenfunktion führen. Diese Prozesse finden postpartal noch ausgeprägter statt [104]. Da diese Prozesse Zeit benötigen, könnte während der frühen Messzeitpunkte die Ausreifung der Schweißdrüsen noch nicht stattgefunden haben und somit die Messung der EDA erschwert gewesen sein.

Hinzu kommt die physiologische Wasserreduktion innerhalb der ersten Lebenswoche, die sich ebenfalls auf die Schweißsekretion auswirkt. Auch wenn diese vor allem Auswirkungen auf die ekkrine Schweißbildung zeigt, könnte eine Beeinflussung stattgefunden haben [104].

Inzwischen ist es außerdem üblich, die sogenannte Käseschmiere in den ersten Tagen nicht komplett zu entfernen. Insbesondere an den Extremitäten verbleibt diese recht lange. Es liegen keine Untersuchungen zu der Leitfähigkeit der Käseschmiere vor. Allerdings lässt sich aufgrund der Inhaltsstoffe der Käseschmiere (Wasser, Fett, Proteine) vermuten, dass durchaus eine Beeinflussung stattfindet. In der von uns durchgeführten Studie wurden die Fußsohlen zwar vor Anbringen der Elektroden gesäubert, inwieweit dies ausreichend war, kann nicht abschließend beurteilt werden. Daten zum Einfluss unterschiedlicher Geburts- oder Körpergewichte sowie der Körpertemperatur Früh- und Neugeborener liegen nicht vor. Dass erhöhte Temperaturen die Hautleitfähigkeit beeinflussen zeigte sich bereits [106; 115].

Bei Erwachsenen liegen vereinzelte Studien vor, die zeigen, dass die elektrodermale Aktivität durch thorakale Druckschwankungen, Luftanhalten oder Beatmung verfälscht

wird. Somit könnte durch das gleichzeitige Stattfinden von CPAP auch hier eine Beeinflussung stattgefunden haben.

Da es sich bei der elektrodermalen Aktivität um einen störanfälligen Parameter handelt, sind auch äußere Störfaktoren innerhalb des klinischen Settings nicht auszuschließen. Eine hohe Geräuschkulisse, das An- und Ausschalten von Licht sowie eventuelle Alarmer konnten in unserer Studie nicht ausgeschlossen werden. Auch wenn der Kontakt zu den Frühgeborenen während der Messungen limitiert bzw. vermieden wurde, so erfolgte durch das Anbringen der Elektroden, der Messapparatur sowie die Lagerung der Kinder eine eventuelle Beeinflussung. Nach Anbringen der Elektroden sowie Applikation der Prüfmedikation und anschließendem Absaugen wurden weitere Maßnahmen am Kind vermieden, so dass es hier zu keinen weiteren Störungen kam.

Keinerlei klinische Untersuchungen gibt es hingegen zum Zusammenhang von elektrodermalen Aktivität und Tageszeit. Die ersten Messungen dieser Untersuchung fanden meist nachts, gegen Mitternacht, statt. Die zweiten Messungen hingegen im Schnitt 10 Stunden später, gegen Morgen oder Mittag des nächsten Tages. Inwieweit dies eine Auswirkung auf das SCL hat, ist nicht geklärt. Hinsichtlich der äußeren Störfaktoren wie Geräuschkulisse ergeben sich hierbei aber mit Sicherheit Unterschiede. Die hier vorliegenden Daten sind die ersten systematischen Messungen in den ersten Lebensstunden Frühgeborener und geben somit Aufschlüsse über die frühe Entwicklung der Hautleitfähigkeit. Es scheint nach unseren Ergebnissen, und dies ist auch mit diversen Untersuchungen vereinbar [129; 130; 131], somit sehr wahrscheinlich, dass sich der Parameter der Hautleitfähigkeit frühestens nach einer Anpassungsphase von circa 24 Stunden als physiologischer Parameter einsetzen lässt. Messungen sind ab diesem Alter möglich und auswertbar.

Bezüglich des Gestationsalters scheinen Messungen bereits ab der 29.SSW möglich zu sein. Bei höheren Gestationswochen könnte auch ein früheres Aufzeichnen möglich sein, was sich in unserer Referenzgruppe widerspiegelt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich für bestimmte Fragestellungen die Hautleitfähigkeit im klinischen Alltag durchaus eignet. Dabei sind allerdings die äußeren Bedingungen und Umstände abzuwägen. Untersuchungen können nach unserer Erfahrung ab dem zweiten Lebenstag durchgeführt werden, um eine sichere Aufzeichnung zu gewährleisten. In den ersten Lebensstunden scheint es dabei aufgrund

der Unreife der Haut zu keiner messbaren elektrodermalen Aktivität zu kommen. Der Ablauf des klinischen Alltags sollte ebenfalls berücksichtigt werden, da auch taktile Reize Auswirkungen auf die Hautleitfähigkeitsparameter zu haben scheinen [75]. Ruhemessungen im Vergleich zu schmerzhaften Prozeduren sind somit sinnvoll.

Dass das SCL mit ansteigendem Lebensalter signifikant ansteigt, konnte gezeigt werden. Die Parameter Frequenz sowie Amplitude der Hautleitfähigkeit ändern sich dabei nicht. Inwiefern Einflussfaktoren wie Tageszeit, Umgebungstemperatur und Geräuschkulisse sich auf die Aktivität der Hautleitfähigkeit auswirken, konnte noch nicht geklärt werden und sollte in weiteren Studien untersucht werden.

4.2. Führt das oropharyngeale Absaugen an sich zu einer Veränderung der Hautleitfähigkeit?

Bei der Auswertung der Ergebnisse der Hautleitfähigkeit während des oropharyngealen Absaugens als schmerzhafte Maßnahme wurden alle drei untersuchten Parameter (SCL, SCR/min, SCR.amp) einzeln untersucht.

Im SCL konnten keine signifikanten Veränderungen während des Absaugens beobachtet werden ($p=0,365$ für alle Messungen). Im gesamten Patientenkollektiv kam es während des Absaugens nur bei zwei Probanden zu einem deutlich messbaren Anstieg des SCL. Im Laufe der zweiten Ruhemessung im Anschluss an das Absaugen normalisierten sich diese Werte wieder und näherten sich den initialen Ruhewerten an.

Es ist bekannt, dass das Level der elektrodermalen Aktivität mit dem sensorischen Nervensystem sowie der Hautbeschaffenheit verknüpft ist. Die Änderungen des SCL waren auch bereits in den oben genannten Studien durch Stimulation nicht signifikant veränderbar [57; 69]. Ein gutes Beispiel ist hierbei auch die Studie von Eriksson aus dem Jahre 2008, in der bei taktilen und schmerzhaften Prozeduren die Hautleitfähigkeit bei neugeborenen, reifen Kindern untersucht wurde [52]. Während es bei der Frequenz und der Amplitude insbesondere bei schmerzhaften Reizen Veränderungen gab, konnte im SCL dieses Phänomen nicht widerspiegelt werden. Für die allgemeine Entwicklung der Hautleitfähigkeit kristallisierte sich das SCL allerdings als sehr sensibler Parameter heraus (siehe Ausführungen Fragestellung 4.1.).

Die Amplitude stellte sich in unserer Studie als der am variabelsten ausgeprägte Para-

meter dar. Innerhalb des Patientenkollektivs schwankten die Ergebnisse sehr, ein signifikanter Anstieg der Amplitude innerhalb der Gruppen konnte beim Absaugen nicht festgestellt werden.

In der bereits erwähnten Studie von Hellerud und Storm aus dem Jahre 2002 [75] zeigte sich ebenfalls, dass die Amplitude nicht als Parameter zu werten ist. Obwohl sich signifikante Anstiege im SCL und der Frequenz zeigten, konnten keine Veränderungen in der Amplitude nachgewiesen werden. In dieser Gruppe lag das mittlere Lebensalter bei drei Tagen, deckt sich also gut mit unseren Untersuchungen.

Der Parameter Frequenz (SCR/min) hat sich in den vorausgehenden Studien als sensitivster Parameter der Hautleitfähigkeit hinsichtlich eines Schmerzreizes herausgestellt. Hier ließen sich bei schmerzhaften Prozeduren die signifikantesten Unterschiede erkennen. Dies zeigte sich vor allem in den Untersuchungen von Storm et al., die Messungen vor und nach kapillären Blutentnahmen durchführten. Dabei stieg die Frequenz signifikant während der Blutentnahmen an, nach Beendigung der Prozedur kam es zu einer Normalisierung der Werte. Die Reaktionen fielen dabei bei älteren Kindern (bezogen aufs Lebensalter) deutlicher aus als bei Messungen an Kindern in den ersten Lebenstagen. Diese reagierten zum Teil nicht auf die durchgeführte Prozedur, sowohl SCL als auch SCR/min und SCR.amp blieben gleich [129].

Hellerud zeigte in einer an 71 reif- und frühgeborenen Kindern durchgeführten Untersuchung, dass es insbesondere bei Frühgeborenen zu einem Anstieg der Frequenz (SCR/min) sowie des Grundlevels nach Fersenblutentnahme kam. Die hier zugrunde liegenden Messungen fanden in der zweiten Lebenswoche statt [75].

Gjerstad wies bei 20 Kindern, die zwischen 24h und 11 Jahre alt waren ebenfalls einen Anstieg der Frequenz während des trachealen Absaugens bei beatmeten Kindern nach [56].

In einer Studie von Karpe wurde bei 32 beatmeten und sedierten Neugeborenen während des endotrachealen Absaugens ein Anstieg in der Frequenz nachgewiesen, alle Messungen fanden in der ersten Lebenswoche statt [87].

Eriksson untersuchte bei 32 gesunden Reifgeborenen innerhalb der ersten Lebenswoche, inwieweit taktile und schmerzhaft Maßnahmen eine Auswirkung auf die Hautleitfähigkeit haben. Auch hier zeigte sich die Frequenz als sensitivster Parameter bei schmerzhaften Prozeduren [42]. Ähnliche Ergebnisse ergaben weitere andere

Studien, in denen jeweils kapilläre Blutentnahme als Reiz dienten [129; 131].

Dabei ist zu beachten, dass in den Auswertungen zum Teil SCR/sek und zum Teil SCR/min vorliegen. In unserer Studie erfolgte die Berechnung auf Grundlage von SCR/min, die aus den aufgezeichneten SCR/sek ermittelt wurden.

Vor allem in der graphischen Darstellung fällt auch in unserer Studie ein deutlicher Anstieg in der Frequenz von elektrodermalen Reaktionen während des oropharyngealen Absaugens auf. Statistisch signifikant waren diese Ergebnisse ebenfalls. Es kam in der Mehrzahl der Fälle während des Absaugens zu einem signifikantem Anstieg der Frequenz ($p=0,046$ für die Frequenzen Ruhemessung 1/Absaugen). Dabei stellt sich ebenfalls deutlich dar, dass es in der erneuten Ruhephase in den meisten Fällen wieder zu einem Absinken der Frequenz kommt.

In vorangegangenen Studien wurde die Vermutung geäußert, dass es bei Kindern, die permanent Stress bzw. schmerzhaften Prozeduren ausgesetzt sind, während der dann untersuchten Prozedur zum Teil nicht mehr zu erhöhten Reaktionen kam. Zum Teil wurde dies damit erklärt, dass das Grundlevel (SCL) bei diesen Kindern durch zunehmendes Alter bereits schon höher lag. Dies deckt sich mit den Beobachtungen, die Hellerud [75] erzielt hatte. Das SCL lag bei reifgeborenen Kindern zu den Messzeitpunkten höher, die Reaktionen auf Reize fielen aber geringer aus. Ggf. fand auch eine Art Gewöhnung an den nozizeptiven Stress statt. Um diesen Gewöhnungseffekt nachzuweisen, sind weitere Studien mit mehrfachen Messungen notwendig.

Im Rahmen dieser Studie wurde das oropharyngeale Absaugen im Rahmen einer weiteren Auswertung von Vezyroglou et al. von ärztlichem und pflegerischem Personal als nicht bis wenig schmerzhaftes Maßnahme eingestuft [139]. Die Einstufung erfolgte hierbei mithilfe des PIPP-Scores (8,6 Punkte im Median) sowie der VAS (2,4 Punkte im Median). Zurückliegende weitere Studien (Cignacco et al.; Simons et al.; Axelin et al. [13; 35; 36; 122]) klassifizierten das Absaugen als mindestens mittelschmerzhaftes Prozedur. Zu beachten ist hierbei allerdings, dass sich die Art des Absaugens in unserer Studie von der in den vorherigen Studien gewählten Art unterschied. In den oben genannten Studien wurde der nasale Zugang gewählt, während die Kinder in der vorliegenden Studie nur oropharyngeal abgesaugt wurden. Auf das nasale Absaugen wurde aufgrund der höheren Schmerzintensität sowie der höheren Verletzungsgefahr bewusst

verzichtet. Obwohl der Schmerzreiz als nur moderat eingestuft wurde, kam es im Parameter der Frequenz zu signifikanten Ergebnissen.

Das oropharyngeale Absaugen an sich war selten Gegenstand einer Schmerzstudie. Es liegt uns nur eine Studie vor, die ebenfalls das oropharyngeale Absaugen als Grundlage gewählt hat. In der Studie von Axelin et al. [13] ist der Ablauf des Absaugens wie in unserer Studie. Unterschiede bestehen hingegen im eingeschlossenen Patientenkollektiv. Die Kinder der o.g. Studie waren im Mittel 16 Tage alt und hatten ein mittleres Gestationsalter von 28+1 SSW. Bei den von uns eingeschlossenen Kindern fanden die Messungen, wie bereits erwähnt, deutlich früher, im Schnitt nach 31 Stunden statt. Das Gestationsalter der Kinder unserer Studie lag deutlich höher (33+2.SSW). Dass die Kinder in Axelins Studie bereits mehrfache schmerzhafte Maßnahmen hinter sich hatten, könnte in Hinblick auf die erhöhte Schmerzempfindlichkeit ebenfalls erneut eine Rolle gespielt haben.

Hierzu ein Überblick der Studienlage zur Schmerzintensität beim Absaugen:

Studie	Art des Absaugens	Gestationsalter/postnatales Alter	Schmerzintensität
Cignacco et al. [36]	Nasopharyngeales Absaugen	Nicht angegeben	VAS: 5/6 PIPP: nicht erhoben
Simons et al. [122]	Nasales Absaugen	32,4 SSW (SD: 4,5)/ erste 14 Lebenstage	VAS 5/8 PIPP: nicht erhoben
Axelin et al. [13]	Pharyngeales Absaugen	28+1 SSW (SD: 2,3)/ 16 Tage (SD: 12)	VAS: nicht erhoben PIPP: 12,4
Vezyroglou et al. [139]	Oropharyngeales Absaugen	34 SSW (SD: 1,9)/1,6 Tage /(SD: 1)	VAS: 2,5/2,3 PIPP: 8,7/8,5

Tab. 61: Studienlage Schmerzintensität Absaugen

Des Weiteren bleibt zu diskutieren, ob das „nicht-nutritive Saugen“ der Kinder im Rahmen des Applikationsprozesses der Prüfmedikation bereits schmerzhemmende bzw. beruhigende Wirkung ausübt. Es liegen mehrfache Studien vor, die den Effekt des nicht-nutritiven Saugens gezeigt haben [53]. Auch die Kombination von nicht-nutritiven Saugens mit Stillen wird teilweise als deutlich wirksamer als die alleinige Glucosegabe

vermutet [60]. Man könnte somit vermuten, dass das nicht-nutritive Saugen der Kinder in beiden Messungen jeweils zu einer Beruhigung beigetragen hat. Allerdings liegen ebenfalls Daten aus älteren Studien vor, die aufweisen, dass alleiniges Saugen nur analgetisch wirkt, wenn Kinder mindestens 30mal/Minute an einem Schnuller saugten. Da bei jedem Kind die Applikationsschnelligkeit individuell angepasst wurde, können hierüber bei unserer Studie keine Aussagen getroffen werden. Außerdem wurde gezeigt, dass das nicht-nutritive Saugen nur während des Saugens beruhigend wirkt und der Effekt somit nicht anhält und sich auf das Absaugen übertragen lässt [31].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es in unserer Studie beim Hautleitfähigkeitsparameter Frequenz (SCR/min) zu einem signifikanten Anstieg während des oropharyngealen Absaugens kam. Obwohl die Prozedur des oropharyngealen Absaugens als nur moderat schmerzhaft angesehen wird, konnten signifikante Ergebnisse gezeigt werden. Die anderen Parameter zeigten keine signifikanten Veränderungen. Dass sich die Frequenz am ehesten als sensibler Parameter eignet, deckt sich mit einer Vielzahl von bereits durchgeführten Studien.

4.3 Führt eine orale Glucosegabe vor oropharyngealen Absaugen zu einer Veränderung der elektrodermalen Hautleitfähigkeit?

In allen drei untersuchten Hautleitfähigkeitsparametern (SCL, SCL/min, SCR.amp) konnten zwischen den Gaben von Verum und Placebo keine statistisch signifikanten Unterschiede beim oropharyngealen Absaugen ermittelt werden. In beiden Gruppen (VP sowie PV) unterschieden sich die gemessenen Werte prä- und post-Absaugen nach Glucosegabe nicht signifikant von den Werten nach Placebogabe.

Die Eigenschaft von Glucose als analgetisch wirksame Substanz soll trotz der nicht signifikant veränderten Ergebnisse nicht in Frage gestellt werden. Eine Vielzahl von Studien hat diese Eigenschaft bereits hinreichend nachgewiesen. Die wichtigsten Studien wurden hierbei von Stevens et al. in einer „Cochrance Collaboration“ zusammengefasst [128].

In 18 Studien konnte während der kapillären Blutentnahme nach Glucosegabe eine Reduktion in der Schreidauer sowie in den PIPP-Scores nachgewiesen werden. Bei ROP-Untersuchungen erzielten die Glucosegaben keine signifikanten Unterschiede in der

Schreidauer. Bei den venösen Blutentnahmen fanden sich in allen untersuchten Parametern in den jeweiligen Studien signifikante Unterschiede/Verbesserungen nach Glucosegabe.

Vezyroglou schloss in ihre Studie 32 Frühgeborene ein, die zum Teil dem Patientenkollektiv der hier vorliegenden Studie entsprachen. Anhand des PIPP-Scores wurde ebenfalls die Wirksamkeit von 20% Glucose beim oropharyngealen Absaugen untersucht. Hierzu wurden die Frühgeborene während des Absaugens gefilmt. Es zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied in der Placebo- und Verumgruppe. Diese Ergebnisse decken sich also mit den hier analysierten [139].

Untersuchungen zur Hautleitfähigkeit wurden in die Cochrane-Zusammenschau nicht integriert, hier liegen uns auch nur eine von H.Storm durchgeführte Studie [131] sowie Untersuchungen von Munsters vor [101].

In der von Storm durchgeführten Studie wurden 48 Frühgeborene in vier Gruppen eingeteilt. Alle Gruppen erhielten jeweils einmal eine Prüfsubstanz sowie einmal ein Placebo, in diesem Fall ebenfalls Aqua vor einer kapillären Blutentnahme. Gruppe 1 erhielt 15prozentige Glucose, Gruppe 2 25prozentige Glucose, Gruppe 3 Formulanahrung, Gruppe 4 Formulanahrung in Kombination mit 25prozentiger Glucose. Das mittlere Gestationsalter betrug 32 Schwangerschaftswochen, was gut mit unseren Daten korreliert. Im Lebensalter unterscheiden sich die beiden Studien allerdings voneinander. Messung 1 fand bei H.Storm im Schnitt an Lebenstag 9 statt, die zweite Messung an Lebenstag 12. Somit waren die Frühgeborenen zu den Messzeitpunkten deutlich älter. Untersucht wurden die Schreidauer, die Herzfrequenz, das Verhalten sowie die Hautleitfähigkeit während beiden Messungen. Es handelte sich des Weiteren wieder um gesunde Frühgeborene ohne Atemhilfe o.ä. Insgesamt konnte nachgewiesen werden, dass durch die Blutentnahme alle untersuchten Parameter anstiegen. Dies deckt sich insbesondere bei der Hautleitfähigkeit mit unseren Untersuchungen, bei denen es beim Parameter der Frequenz zu einem signifikanten Anstieg während des Absaugens kam. Beim Vergleich der Prüfsubstanzen innerhalb der Gruppen war auch bei H.Storm kein statistisch signifikanter Unterschied bei den physiologischen Parametern Herzfrequenz und Hautleitfähigkeit erkennbar. Es kam zu ähnlichen Anstiegen in diesen Parametern egal um welche Prüfsubstanz es sich handelte, so wie auch wir es beobachteten [131].

In der Studie von Munsters et al. wurden 10 Frühgeborene zwischen der 22 + 4.SSW und 34 + 3.SSW zwischen Lebenstag 1 und 47 auf ihre Schmerzreaktionen auf eine kapilläre Fersenblutentnahme hin untersucht. Dabei zeigte sich bei den meisten Kindern ein Anstieg des SCL während der Blutentnahme. Vor der Blutentnahme wurde den Kindern Glucose oral verabreicht, die Gabe führte zu einem kurzzeitigen Anstieg des SCL. Ein analgetischer Effekt der Glucose wurde nicht untersucht. Die allgemeine Routineversorgung führte zu keinen Änderungen des SCL [101].

Seit Mai 2012 findet in Ontario eine Studie statt, in der 24prozentige Glucose als analgetische Substanz bei kapillären Fersenblutentnahmen zum Einsatz kommt. Die Patientenpopulation besteht hierbei aus Früh- und Reifgeborenen Kindern. Die Wirksamkeit wird durch PIPP, Schreidauer und Hautleitfähigkeit untersucht. Es liegen aktuell noch keine Ergebnisse vor, der letzte Patient wurde im Jahre 2014 eingeschlossen.

Es gibt bislang nur eine Studie, die den Effekt von Glucose bzw. Saccharose auf das pharyngeale Absaugen prüft [13]. Axelin et al. konnten eine Reduktion des PIPP-Scores nach der Verabreichung von 24%iger Glucose beim pharyngealen Absaugen nachweisen. Allerdings unterschied sich das Patientenkollektiv in dieser Studie deutlich von unserem. Die Details wurden in Abschnitt 4.2. erläutert.

Die in der durchgeführten Studie gewählte Dosierung der Glucose 20% könnte ebenfalls zum nicht signifikanten Ergebnis beigetragen haben. In der Cochrane Analyse zeigte sich [128], dass bei reifgeborenen Kindern eine Dosis von 0,24g Saccharose am wirksamsten zur Schmerzreduktion bei schmerzhaften Maßnahmen wie kapillären Blutentnahmen war. Auf das Gewicht der Kinder gerechnet (mittleres Gewicht 3,5kg) entspricht dies einer Dosierung von mindestens 0,07 g/kg KG Saccharose. Bei unseren Kindern wurde eine Dosierung von 0,06 g/kg KG verabreicht. Dies könnte ebenfalls zu einer reduzierten Effektivität beigetragen haben.

Diskutieren muss man auch an dieser Stelle, ob die Durchführung des oropharyngealen Absaugens Unterschiede in der Wirksamkeit der Prüfsubstanzen verschleiert haben. Da man aufgrund der Analyse der Hautleitfähigkeitsparameter sowie PIPP-Scores davon ausgehen muss, dass die Prozedur von den Kindern als nicht allzu schmerzhaft empfunden wurde, ist eine Wirksamkeit von analgetischen Substanzen nicht abschließend bewertbar (siehe 4.2). Da allerdings eine Vielzahl von Studien vorliegen,

die bei anderen Maßnahmen die Wirksamkeit von Glucose bereits mehrfach bewiesen haben, sollte bei diesen Prozeduren weiterhin Glucose verwendet werden. Da die Langzeitfolgen von Glucose allerdings noch nicht abschließend untersucht wurden, sollte man bei Prozeduren, bei denen keine eindeutigen Nachweise einer analgetischen Wirksamkeit vorliegen, mit der Verwendung zurückhaltend sein.

4.4. Gibt es unterschiedliche Reaktionen in den Vitalparametern bei Glucose- und Placebogaben während des oropharyngealen Absaugens?

In der uns vorliegenden Studie wurden die Vitalparameter Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung sowie Atemfrequenz untersucht. Dabei erfolgte die Aufzeichnung bereits vor Applikation der Prüfsubstanz, so dass Ausgangswerte in Ruhe vorliegen.

Es zeigte sich bei der Herzfrequenz ein statistisch signifikanter Anstieg beim Absaugen. Unterschiede bei den Prüfmedikationen lagen dabei nicht vor.

Bei der Atemfrequenz zeigten sich in der hier untersuchten Studie keinerlei signifikante Unterschiede. Weder in den Gegenüberstellungen der Ruhewerte mit den Werten während des Absaugens noch in der Gegenüberstellung bei den Prüfsubstanzen konnten Veränderungen von signifikanter Wichtigkeit gesehen werden.

Bei den uns vorliegenden Daten blieben die Werte der Sauerstoffsättigung während der Messungen stabil, es kam nur zu geringen Schwankungen. Unerwünschte Ereignisse traten ebenfalls nicht auf. Auf eine ausführliche Analyse wurde demnach verzichtet.

In der Cochrane Analyse (s.o.) [128] wurden 15 Studien zusammengefasst, die die Herzfrequenz nach Zuckerstoffgaben bei schmerzhaften Prozeduren untersuchten. Hierbei waren die Ergebnisse sehr ausgeglichen. Die Anzahl der Studien, in denen die Herzfrequenz signifikant geringer nach Glucosegaben anstieg und die Zahl der Studien, in denen keine signifikanten Unterschiede zwischen Placebo- und Verumgaben gemessen werden konnten, sind annähernd gleich. In den zusammengefassten Studien wurden sowohl Früh- als auch Neugeborene untersucht, eine Korrelation des Alters zu einem Anstieg der Herzfrequenz lässt sich nicht ausmachen. Auch die Konzentrationen der Zuckerlösungen unterschieden sich in den Untersuchungen. Allerdings lässt sich auch hier keine Tendenz zu einer wirksameren Lösung erkennen. Die Prozeduren, die bei den Kindern durchgeführt wurden, waren in der Mehrzahl der Fälle kapilläre

Blutentnahmen an der Ferse, in vereinzelten Studien auch eine venöse Blutentnahme. Untersuchungen beim Absaugen unter CPAP-Therapie sind nicht in die Collaboration eingeschlossen.

In einer Studie von Gjerstad et al. [56] wurden die Auswirkungen von trachealem Absaugen in Bezug auf Hautleitfähigkeit, COMFORT Score und den physiologischen Parametern Herzfrequenz und arterieller Blutdruck untersucht. Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg in den SCR/min, im SCL sowie beim arteriellen Blutdruck und dem COMFORT Score. Veränderungen in der Herzfrequenz oder in der Amplitude der Hautleitfähigkeit konnten hier ebenfalls nicht nachgewiesen werden.

Munsters et al. [101] untersuchten u.a. die Auswirkungen einer kapillären Fersenblutentnahme auf die Herzfrequenz. Es zeigte sich bei den 10 Frühgeborenen ein kurzzeitiger Anstieg von im Median 10 Schlägen/min.

Auch der Parameter „Sauerstoffsättigung“ wurde in der Cochrane Analyse untersucht [128]. Zu diesem Parameter wurden hierzu fünf Studien verglichen. Es zeigte sich in keiner der Studien signifikante Unterschiede in den Patientengruppen, die Aqua als Placebo erhielten und denjenigen, die Zuckerstoffe als Verum verabreicht bekamen.

Allerdings liegen ebenfalls vereinzelte Studien vor, die signifikante Veränderungen in der Sauerstoffsättigung zeigten. Es handelte sich hierbei aber immer um reifgeborene Kinder, die sich schmerzhafteren Prozeduren, wie z.B. Blutentnahmen unterziehen mussten. Das Lebensalter dieser Kinder lag ebenfalls signifikant höher. Beispielhaft sei die Studie von Tristao et al. genannt. Neben der Sauerstoffsättigung zeigten sich hier auch signifikante Unterschiede in der Herzfrequenz. Während die Herzfrequenz während den schmerzhaften Prozeduren anstieg, sank die Sauerstoffsättigung signifikant [137].

Studien mit Auswertungen zur Atemfrequenz liegen aktuell nicht vor.

Dass in der von uns durchgeführten Studie keine signifikanten Unterschiede ausgemacht werden konnten, könnte wiederum an der geringen Schmerzreaktion bei der Maßnahme des oropharyngealen Absaugens gelegen haben. In allen anderen Studien handelte es sich um Blutentnahmen kapillärer oder venöser Art.

Ein weiterer Punkt könnte wiederum die Verwendung der von uns gewählten Glucoselösung sein. In den Studien wurden unterschiedliche Dosierungen verwendet. Insgesamt zeigte sich, dass Dosierungen von 0,07 g/kg KG oder mehr die größten Effekte

aufwiesen (siehe Abschnitt 4.3). In unserer Studie lag die Konzentration mit 0,06 g/kg KG 20prozentiger Glucose damit niedriger. Ob dies eine Rolle bei den Reaktionen gespielt hat, bleibt erneut zu diskutieren, da auch Daten vorliegen, bei denen zumindest die Schmerzskaalen (PIPP) bei diesen Glucosekonzentrationen signifikante Differenzen aufzeigten [128].

Der größte Unterschied unserer Studie und der Literatur liegt auch hier im Patientenkollektiv. Auch in der Cochrance Collaboration handelte es sich primär um gesunde, reife Neugeborene, Frühgeborene waren die Ausnahme. Auch wenn man grade bei den Vitalparametern davon ausgeht, dass sich die Reaktionen bei Früh- und Neugeborenen ähneln, so sind Frühgeborene doch insbesondere in Hinsicht auf äußere Einflüsse anfälliger. Direkte Vergleiche zu den vorliegenden Daten sind somit nur eingeschränkt möglich.

Vitalparameter lassen sich hiernach als alleinige Parameter zur Evaluation von Schmerzhaftigkeit von invasiven Prozeduren nur bedingt einsetzen. Vorangegangene Studien, die Vitalparameter im Rahmen von Schmerzscores oder als zusätzlichen Parameter einsetzten, konnten jedoch zum Teil Unterschiede festmachen. Ein allgemeiner Verzicht wird deshalb ebenso wenig wie die alleinige Evaluation empfohlen.

5 Zusammenfassung

Primär war das Ziel dieser Studie, die Entwicklung der Hautleitfähigkeit in den ersten Lebenstagen zu untersuchen. Dabei sollte festgestellt werden, ob sich die Hautleitfähigkeit in den ersten Lebenstagen als objektiver Parameter in der Schmerzdiagnostik eignet. Geprüft wurde außerdem, ob das oropharyngeale Absaugen als moderat schmerzhaftes Prozedur zu einer Veränderung der Hautleitfähigkeit führt. Des Weiteren wurde die analgetische Wirksamkeit von Glucose beim oropharyngealen Absaugen im Vergleich zu Placebogaben bei Frühgeborenen untersucht. Die Auswertung erfolgte anhand der physiologischen Parameter der Hautleitfähigkeit (Grundlevel, Frequenz sowie die Amplitude der elektrodermalen Reaktionen) und der Vitalparameter Herzfrequenz, Atemfrequenz sowie Sauerstoffsättigung.

Als Patientengruppe dienten dabei Frühgeborene über 1500g bis zur vollendeten 36.Schwangerschaftswoche unter CPAP-Therapie. Diese wurden in zwei Gruppen randomisiert, die entweder als erstes als Prüfsubstanz Glucose 20% (Verum) oder Aqua (Placebo) erhielten. Vor, während und nach dem oropharyngealen Absaugen im Rahmen der Routineversorgung unter laufender CPAP-Therapie wurden die oben genannten Parameter aufgezeichnet und ausgewertet. Als Referenzgruppe wurden zudem sieben gesunde Frühgeborene in die Studie eingeschlossen und eine jeweils 10minütige Ruhemessung an Lebenstag eins, drei und sieben durchgeführt. Diese dienten als Referenz für die Entwicklung der Hautleitfähigkeit. In der Studiengruppe fanden von den Messungen mit messbarer Hautleitfähigkeit 6 Messungen innerhalb des ersten Lebenstages, 10 innerhalb des zweiten Lebenstages, 6 innerhalb des dritten Lebenstages und 2 innerhalb des vierten Lebenstages statt.

Es wurde deutlich, dass sich die EDA in den ersten Lebenstagen durch eine signifikante Entwicklung auszeichnet. Bei 8 von 27 Kindern (inkl. Referenzgruppe) war am ersten Lebenstag keine EDA messbar, erst ab Lebenstag 2 konnte bei allen Kindern eine Grundaktivität nachgewiesen werden. Bei 15 von den 19 Kindern mit nachweisbarer Hautleitfähigkeit konnte in den ersten sieben Lebenstagen ein Anstieg des SCL nachgewiesen werden. Die Parameter der Frequenz sowie der Amplitude blieben unverändert. In den ersten Lebensstunden ist die Hautleitfähigkeit als valider Parameter demnach noch nicht einsetzbar. Die grundsätzliche Einsetzbarkeit der Hautleitfähigkeit

ist nach unseren Daten frühestens ab dem Lebenstag 2 sinnvoll und ist umso aussagefähiger, je älter die Kinder sind. Signifikante Reaktionen der EDA auf das oropharyngeale Absaugen konnten beim Parameter Frequenz gezeigt werden. Des Weiteren konnte kein signifikanter Effekt von Glucose 20% in Vergleich zu Placebo (Aqua) auf die Parameter der Hautleitfähigkeit nachgewiesen werden. Zu beachten ist hierbei, dass das oropharyngeale Absaugen in dieser Studie nur als moderat schmerzhaft eingestuft wurde (PIPP-Score 8,6 im Median), so dass so die analgetische Wirksamkeit der Prüfmedikation gegebenenfalls nicht ausreichend untersucht werden konnte.

Der Vitalparameter Herzfrequenz wies beim Absaugen einen signifikanten Anstieg auf, die Atemfrequenz sowie Sauerstoffsättigung zeigten keine signifikanten Änderungen.

Im Rahmen der Diskussion wurden die Ergebnisse mit der aktuellen Studienlage verglichen. Dabei wurden auch Studien an älteren Kindern mit einbezogen. Obwohl die analgetische Wirkung von Zuckerstoffen bereits mehrfach bei Frühgeborenen gezeigt werden konnte, zeigten sich keine signifikanten Veränderungen in den Hautleitfähigkeitsparametern. Mit den hier vorliegenden Daten konnte gezeigt werden, dass es bei der Nutzung des Parameters der Hautleitfähigkeit nicht nur auf das Gestationsalter, sondern vor allem auch auf das Lebensalter der Kinder ankommt. Insbesondere die Entwicklung der Leitfähigkeit während der ersten Lebenstage stellt hierbei neue Erkenntnisse dar. Ein Zusammenhang mit der Reifeentwicklung der Haut scheint dabei naheliegend.

6 Schlussfolgerung und Ausblick

In der vorliegenden Studie konnte erstmalig die Entwicklung der Hautleitfähigkeit in den ersten Lebenstagen deutlich gemacht werden. Es zeigte sich ein Fehlen von EDA-typischen Signalen in den ersten 24 Lebensstunden, im Anschluss kam es in den ersten sieben Lebenstagen zu einem deutlichen Anstieg des SCL, während Frequenz und Amplitude unverändert blieben. Die EDA kann frühestens ab dem zweiten Lebenstag zuverlässig abgeleitet und genutzt werden.

Als Reaktion auf das oropharyndeale Absaugen zeigten sich signifikante elektrodermale Reaktionen hinsichtlich des Parameters der Frequenz (SCR/min). Ein Effekt von 20prozentiger Glucose im Vergleich zu Placebo vor oropharyngealem Absaugen auf die Parameter der Hautleitfähigkeit konnte statistisch nicht nachgewiesen werden, was auch an der nur moderat schmerzhaften Eigenschaft des Absaugens gelegen haben könnte.

Es ist vorstellbar, die EDA im Routineeinsatz zu etablieren. Dazu benötigt es allerdings noch weitere, größere Studien, die sich vor allem der Entwicklung der Hautleitfähigkeit in den ersten Lebenstagen widmen. So könnten gegebenenfalls Aussagen zum besten Zeitpunkt der Einsetzbarkeit der EDA getroffen werden. Auch weitere Untersuchungen im Hinblick auf den Reifezustand der Haut wären hierbei sinnvoll. Ebenfalls wären Längsschnittstudien, bei denen Früh- und Neugeborene verschiedener Altersgruppen untersucht würden, sehr interessant.

7 Literaturverzeichnis

- 1 Abad F, Diaz-Gomez NM, Domenech E, Gonzalez D, Robayna M, Feria M (2001). Oral sucrose compares favourably with lidocaine-prilocaine cream for pain relief during venepuncture in neonates. *Acta Paediatr.* 90: 160-165
- 2 Acharya AB, Annamali S, Taub NA, Field D (2004). Oral sucrose analgesia for preterm infant venepuncture. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 89: F17-18
- 3 Adolphs R, Tranel D, Damasio AR (2003). Dissociable neural systems for recognizing emotions. *Brain Cogn.* 1: 61-69
- 4 Als H, Lawhon G, Duffy FH, McAnulty GB, Gibes-Grossman R, Blickman JG (1994). Individualized developmental care for the very low-birth-weight preterm infant. Medical and neurofunctional effects. *JAMA.* 11: 853-858
- 5 Als H, Duffy FH, McAnulty GB, Rivkin MJ, Vajapeyam S, Mulkern RV, Warfield SK, Huppi PS, Butler SC, Conneman N, Fischer C, Eichenwald EC (2004). Early experience alters brain function and structure. *Pediatrics.* 4: 846-857
- 6 Anand KJ (2000). Effects of perinatal pain and stress. *Prog Brain Res.* 2: 117-129
- 7 Anand KJ (2000). Pain, plasticity, and premature birth: A prescription for permanent suffering? *Nat Med.* 9: 971-973
- 8 Anand, KJ, Coskun V, Thiruvikraman KV, Nemeroff CB, Plotsky PM (1999). Long-term behavioural effects of repetitive pain in neonatal rat pups. *Physiol Behav.* 4: 627-637
- 9 Anand KJ, Scalzo FM (2000). Can adverse neonatal experiences alter brain development and subsequent behavior? *Biol Neonate.* 77: 69-82
- 10 Anand KJ (2007). Pain assessment in preterm infants. *Pediatrics.* 3: 605-607
- 11 Anand KJ (1993). Relationships between stress responses and clinical outcome in newborns, infants, and children. *Crit Care Med.* 9 Suppl: 358-9
- 12 Andrews K, Fitzgerald M (1999). Cutaneous flexion reflex in human neonates: a quantitative study of threshold and stimulus-response characteristics after single and repeated stimuli. *Dev Med Child Neurol.* 10: 696-703
- 13 Axelin A, Salanterä S, Kirjavainen J, Lehtonen L (2009). Oral glucose and parental holding preferable to opioid in pain management in preterm infants. *The Clinical journal of pain.* 25 (2): 138-145
- 14 Barker DP, Rutter N (1996). Stress, severity of illness, and outcome in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 3: F187-90
- 15 Bartocci M, Bergqvist LL, Lagercrantz H, Anand KJ (2006). Pain activates cortical areas in the preterm newborn brain. *Pain.* 122: 109-117

- 16 Bauer K, Ketteler J, Hellwig M, Laurenz M, Versmold H (2004). Oral glucose before venepuncture relieves neonates of pain, but stress is still evidenced by increase in oxygen consumption, energy expenditure, and heart rate. *Pediatr Res.* 55:695-700
- 17 Becker PT, Grundwald PC, Moorman J, Stuhr S (1993). Outcomes of developmentally supportive nursing care for very low birth weight infants. *Nurs.* 3: 150-155
- 18 Bellieni CV, Bagnoli F, Perrone S, Nenci A, Cordelli DM, Fusi M, Ceccarelli S, Buonocore G (2002). Effect of multisensory stimulation on analgesia in term neonates: a randomized controlled trial. *Pediatr Res.* 51: 460-463
- 19 Bhutta AT, Anand KJ (2002). Vulnerability of the developing brain. Neuronal mechanisms. *Clin Perinatol.* 29: 357-372
- 20 Bittigau P, Sifringer M, Ikonomidou C (2003). Antiepileptic drugs and apoptosis in the developing brain. *Ann N Y Acad Sci.* 993:103-114
- 21 Biran V, Gourrier E, Cimerman P, Walter-Nicolet E, Mitanchez D, Carbajal R (2011). Analgesic effects of EMLA cream and oral sucrose during venepuncture in preterm infants. *Pediatric.* 128: 63-70
- 22 Blass EM, Watt LB (1999). Suckling- and sucrose-induced analgesia in human newborns. *Pain.* 83: 611-623
- 23 Bloch V, Roy JC, Boucsein W, Fowles DC, Gruzelier JH (1993). On the Centennial of the Discovery of Electrodermal Activity. In: *Progress in Electrodermal Research.* Plenum Press, p. 1-5
- 24 Bolt RJ, van Weissenbruch MM, Lafeber HN, Delemarre-van Waal HA de (2002). Development of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the fetus and preterm infant. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 6: 759-769
- 25 Bolt RJ, van Weissenbruch MM, Popp-Snijders C, Sweep CGJ, Lafeber HN, Delemarre-van Waal HA de (2002). Fetal growth and the function of the adrenal cortex in preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab.* 3: 1194-1199
- 26 Boucsein W. (1992). *Electrodermal activity.* New York: Plenum Press
- 27 Boyle EM, Freer Y, Khan-Orakzai Z, Watkinson M, Wright E, Ainsworth JR, McIntosh N (2006). Sucrose and non-nutritive sucking for the relief of pain in screening for retinopathy of prematurity: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 91: F166-168
- 28 Bucher HU, Moser T, von Siebenthal K, Keel M, Wolf M, Duc G (1995). Sucrose reduces pain reaction to heel lancing in preterm infants: a placebo-controlled, randomized and masked study. *Pediatr Res.* 38: 332-335
- 29 Buskila D, Neumann L, Zmora E, Feldman M, Bolotin A, Press J (2003). Pain sensitivity in prematurely born adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 11: 1079-82

- 30 Büttner W, Finke W (2000). Analysis of behavioural and physiological parameters for the assessment of postoperative analgesic demand in newborns, infants and young children: a comprehensive report on seven consecutive studies. *Paediatr Anaesth*. 10: 303-318
- 31 Carbajal R, Chauvet X, Couderc S, Olivier-Martin M (1999). Randomised trial of analgesic effects of sucrose, glucose, and pacifiers in term neonates. *BMJ*. 319(7222): 1393-1397
- 32 Carbajal R, Lenclen R, Gajdos V, Jugie M, Paupe A (2002). Crossover trial of analgesic efficacy of glucose and pacifier in very preterm neonates during subcutaneous injections. *Pediatrics*. 110: 389-393
- 33 Carbajal R, Veerapen S, Couderc S, Jugie M, Ville Y (2003). Analgesic effect of breast feeding in term neonates: randomised controlled trial. *BMJ*. 326: 13
- 34 Choo EK, Magruder W, Montgomery CJ, Lim J, Brant R, Ansermino JM (2010). Skin conductance fluctuations correlate poorly with postoperative selfreport pain measures in school-aged children. *Anaesthesiology*. 113: 175-182
- 35 Cignacco E, Müller R, Hamers JP, Gessler P (2004). Pain assessment in the neonate using the Bernese Pain Scale for Neonates. *Early Hum Dev*. 78: 125-131
- 36 Cignacco E (2001). Pain assessment in newborn infants-a review of the literature. *Pflege*. 14: 171-181
- 37 Cleary J, Weldon DT, O'Hare E, Billington C, Levine AS (1996). Naloxone effects on sucrose-motivated behavior. *Psychopharmacology*. 126: 110-114
- 38 Crithley HD (2002). Electrodermal response: What happens in the brain? *Neuroscientist* 2. 2: 132-142
- 39 Curzi-Dascalova L, Pajot N, Dreyfus-Brisac C (1974). Spontaneous skin potential responses during sleep. *Neuropädiatrie*. 3: 250-257
- 40 Dalal PG, Doheny KK, Klick L, Britcher S, Rebstock S, Bezinover D, Palmer C, Berlin C, Postula M, Kong L, Janicki PK (2013). Analysis of acute pain scores and skin conductance measurements in infants. *Early Hum Dev*. 89: 153-158
- 41 Denecke H, Hünseler C (2000). Assessment and measurement of pain. *Schmerz*. 14: 302-308
- 42 Eriksson M, Storm M, Fremming A, Schollin J (2008). Skin conductance compared to a combined behavioural and physiological pain measure in newborn infants. *Acta Paediatr*. 1: 27-30
- 43 Eriksson M, Gradin M, Schollin J (1999). Oral glucose and venepuncture reduce blood sampling pain in newborns. *Early Hum Dev*. 55: 211-8
- 44 Eriksson M, Finnstrom O (2004). Can daily repeated doses of orally administered glucose induce tolerance when given for neonatal pain relief? *Acta Paediatr*. 93: 246-249
- 45 Falcon M, Guendellman D, Stolberg A, Frenk H, Urca G (1996). Development of thermal

nociception in rats. *Pain*. 1: 203-208

46 Finke W, Büttner W, Reckert S, Vsianska L, Schröer C, Brambrink V (1999). Respiratory and circulatory parameters as indicators of the postoperative analgesic demand in newborns and infants. *Anästhesiol Intensivm Notfallm Schmerzth*. 34: 747-57

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

48 Fitzgerald M (1995). Developmental biology of inflammatory pain. *Br J Anaesth*. 75: 177-185

49 Fowles DC, Christie MJ, Edelberg R, Grings WW, Lykken DT, Venables PH (1981). Committee report. Publication recommendations for electrodermal measurements. *Psychophysiology*. 3: 232-239

50 Fredriksson A, Archer T, Alm H, Gordh T, Eriksson P (2004). Neurofunctional deficits and potentiated apoptosis by neonatal NMDA antagonist administration. *Behav Brain Res*. 153: 367-376

51 Gal P, Kissling GE, Young WO, Dunaway KK, Marsh VA, Jones SM, Shockley DH, Weaver NL, Carlos RQ, Ransom JL (2005). Efficacy of sucrose to reduce pain in premature infants during eye examinations for retinopathy of prematurity. *Ann Pharmacother*. 39: 1029-1033

52 Gibbins S, Stevens B, Asztalos E (2003). Assessment and management of acute pain in high-risk neonates. *Expert Opin Pharmacother*. 4: 475-483

53 Gibbins S, Stevens B (2001). Mechanisms of sucrose and non-nutritive sucking in procedural pain management in infants. *Pain Res Manag*. 6: 21-28

54 Gibbins S, Stevens B, Hodnett E, Pinelli J, Ohlsson A, Darlington G (2002). Efficacy and safety of sucrose for procedural pain relief in preterm and term neonates. *Nurs Res*. 51: 375-82

55 Gibbins S, Stevens B (2003). The influence of gestational age on the efficacy and short-term safety of sucrose for procedural pain relief. *Adv Neonatal Care*. 3: 241-249

56 Gjerstad AC, Wagner K, Henrichsen T, Storm H (2008). Skin conductance versus the modified COMFORT sedation score as a measure of discomfort in artificially ventilated children. *Pediatrics* 122: 848-853

57 Gladman G, Chiswick ML (1990). Skin conductance and arousal in the newborn. *Arch Dis Child*. 65:1063-6

58 Grabska J, Walden P, Lerer T, Kelly C, Hussain N, Donovan T, Herson V (2005). Can oral sucrose reduce the pain and distress associated with screening for retinopathy of prematurity? *J Perinatol*. 25: 33-35

59 Gradin M, Eriksson M, Holmqvist G, Holstein A, Schollin J (2002). Pain reduction at venipuncture in newborns: oral glucose compared with local anesthetic cream. *Pediatrics*. 110: 1053-1057

- 60 Gradin M, Finnstrom O, Schollin J (2004). Feeding and oral glucose--additive effects on pain reduction in newborns. *Early Hum Dev.* 77: 57-65
- 61 Gray L (2000). Skin-to-skin contact is analgesic in healthy newborns. *Pediatrics.* 1:14
- 62 Grunau RV, Whitfield MF, Petrie JH, Fryer EL (1994). Early pain experience, child and family factors, as precursors of somatization: a prospective study of extremely premature and fullterm children. *Pain.* 56: 353-359
- 63 Grunau RE, Oberlander TF, Whitfield M, Fitzgerald C, Morison S, Saul JP (2001). Pain reactivity in former extremely low birth weight infants at corrected age 8 months compared with term born controls. *Infant Behav Dev.* 24: 31-55
- 64 Grunau RE, Weinberg J, Whitfield MF (2004). Neonatal procedural pain and preterm infant cortisol response to novelty at 8 months. *Pediatrics.* 114: e77-84
- 65 Grunau RE, Haley DW, Whitfield MF, Weinberg J, Yu W, Thiessen P (2007). Altered basal cortisol levels at 3, 6, 8 and 18 months in infants born at extremely low gestational age. *J Pediatr.* 150: 151-156
- 66 Guala A, Pastore G, Liverani ME, Giroletti G, Gulino E, Meriggi AL, Licardi G, Garipoli V (2001). Glucose or sucrose as an analgesic for newborns: a randomised controlled blind trial. *Minerva Pediatr.* 53: 271-274
- 67 Hammarlund K, Sedin G, Stromberg B (1983). Transepidermal water loss in newborn infants. VIII. Relation to gestational age and post-natal age in appropriate and small for gestational age infants. *Acta Paediatr Scand.* 5: 721-728
- 68 Hanna CE, Keith LD, Colasurdo MA, Buffkin DC, Laird MR, Mandel SH, Cook DM, LaFranchi SH, Reynolds JW (1993). Hypothalamic pituitary adrenal function in the extremely low birth weight infant. *J Clin Endocrinol Metab.* 2: 384-387
- 69 Harpin VA, Rutter N (1982). Development of emotional sweating in the newborn infant. *Arch Dis Child.* 9: 691-695
- 70 Harrison D, Boyce S, Loughnan P, Dargaville P, Storm H, Johnston L (2006). Skin conductance as a measure of pain and stress in hospitalised infants. *Early Hum Dev.* 9: 603-608
- 71 Harrison D, Johnston L, Loughnan P (2003). Oral sucrose for procedural pain in sick hospitalized infants: a randomized-controlled trial. *J Paediatr Child Health.* 39: 591-597
- 72 Hartwig S, Roth B, Theisohn M (1991). Clinical experience with continuous intravenous sedation using midazolam and fentanyl in the pediatric intensive care unit. *Eur J Pediatr.* 150: 784-788
- 73 Heckmann M, Wudy SA (2001). Adrenal function in very preterm infants in the early postnatal period. *Klin Pädiatr.* 6: 307-313
- 74 Heckmann M, Hartmann MF, Kampschulte B, Gack H, Bodeker R, Gortner L, Wudy SA

(2006). Persistent high activity of the fetal adrenal cortex in preterm infants: is there a clinical significance? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 11: 1303-1312

75 Hellerud BC, Storm H. Skin conductance and behaviour during sensory stimulation of preterm and term infants (2002). *Early Hum Dev.* 3: 293-302

76 Hernes KG, Morkrid L, Fremming A, Odegarden S, Martinsen OG, Storm H (2002). Skin conductance changes during the first year of life in full-term infants. *Pediatric Res.* 52(6): 837-43

77 Holsti L, Grunau RE, Whifield MF, Oberlander TF, Lindh V (2006). Behavioral responses to pain are heightened after clustered care in preterm infants born between 30 and 32 weeks gestational age. *Clin J Pain.* 22: 757-764

78 Hullet B, Chambers N, Preuss J, Zamudio I, Lange J, Pascoe E, Ledowski T (2009). Monitoring electrical skin conductance: a tool for the assessment of postoperative pain in children? *Anaesth.* 111: 513-517

79 Hultman CM, Ohman A (1998). Perinatal characteristics and schizophrenia: electrodermal activity as a mediating link in a vulnerability-stress perspective. *Int J Dev Neurosci.* 16: 307-16

80 Hünseler C, Merkt V, Gerloff M, Eifinger F, Kribs A, Roth B (2006). Beurteilung von Schmerzempfinden und Sedierungsgrad bei beatmeten Neugeborenen und Säuglingen: Validierung eines Schmerz- und Sedierungs-Scores (Hartwig-Score). *Z Geburtshilfe Neonatol.* S1

81 Isamat (1961). Galvanic skin responses from stimulation of limbic cortex. *J. Neurophysiol.* 24: 176-81.

82 Iturriaga GS, Unceta-Barrenechea AA, Zarate KS, Olaechea IZ, Nunez AR, Rivero MM (2009). Analgesic effect of breastfeeding when taking blood by heel-prick in newborns. *An Pediatr.* 71: 310-3

83 Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, Benshoff ND, Dikranian K, Zorumski CF, Olney JW, Wozniak DF (2003). Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci.* 23: 876-882

84 Johnston CC, Stevens BJ (1996). Experience in a neonatal intensive care and affects pain response. *Pediatrics.* 5: 925-930

85 Johnston CC, Stremmler R, Horton L, Friedman A (1999). Effect of repeated doses of sucrose during heel stick procedure in preterm neonates. *Biol Neonate.* 75:160-6

86 Johnston CC, Filion F, Snider L, Majnemer A, Limperopoulos C, Walker CD, Veilleux A, Pelousa E, Cake H, Stone S, Sherrard A, Boyer K (2002). Routine sucrose analgesia during the first week of life in neonates younger than 31 weeks' postconceptional age. *Pediatrics.* 110: 523-528

87 Karpe J (2013). Objective assessment of pain-related stress in mechanically ventilated newborns based on skin conductance fluctuations. *Anaesth Inten Ther* 45: 134-137

- 88 Kenward MG, Jones B (2003). Design and Analysis of Cross-over trials. Chapman and Hall.
- 89 Kurihara H, Chiba H, Shimizu Y, Yanaihara T, Takeda M, Kawakami K, Takai-Kawakami K (1996). Behavioral and adrenocortical responses to stress in neonates and the stabilizing effects of maternal heartbeat on them. *Early Hum Dev.* 1-2: 117-127
- 90 Ledowski T, Pascoe E, Ang B, Schmarbeck T, Clarke MW, Fuller C, Kapoor V (2010). Monitoring of intra-operative nociception: skin conductance and surgical stress index versus stress hormone plasma levels. *Anaesthesia.* 65: 1001-1006
- 91 Lee SJ, Raiston HJP, Drey EA, Partridge JC, Rosen MA (2005). Fetal pain: a systematic multidisciplinary review of the evidence. *JAMA.* 8: 947-954
- 92 Leeuw R de, Colin EM, Dunnebie EA, Mirmiran M (1991). Physiological effects of kangaroo care in very small preterm infants. *Biol Neonate.* 3: 149-155
- 93 Ling JM, Quah BS, Van Rostenberghe H (2005). The safety and efficacy of oral dextrose for relieving pain following venepuncture in neonates. *Med J Malaysia.* 60(2): 140-5
- 94 McEwen BS (1995). Stress and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol.* 2: 205-216
- 95 McEwen BS (1995). Understanding the potency of stressful early life experiences on brain and body function. *Metabolism.* 1: 11-5
- 96 McNair C, Ballantyne M, Dionne K, Stephens D, Stevens B (2004). Postoperative pain assessment in the neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 6: F537-41
- 97 McPherson RJ, Gleason C, Mascher-Denen M, Chan M, Kellert B, Juul SE (2007). A new model of neonatal stress which produces lasting neurobehavioral effects in adult rats. *Neonatology.* 1: 33-41
- 98 Mehler K, Roth B, Kribs A (2010). Entwicklung der Schmerz- und Stress-Reaktion, der Berührungsschwelle und der Werte der "Neonatal Pain, Agitation und Sedation scale" bei FG >1500g. Poster. 36. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin 17.-19.06.2010
- 99 Mitchell A, Stevens B, Mungan N, Johnson W, Lobert S, Boss B (2004). Analgesic effects of oral sucrose and pacifier during eye examinations for retinopathy of prematurity. *Pain Manag Nurs.* 5: 160-168
- 100 Mucignat V, Ducrocq S, Lebas F, Mochel F, Baudon JJ, Gold F (2004). Analgesic effects of Emla cream and saccharose solution for subcutaneous injections in preterm newborns: a prospective study of 265 injections. *Arch Pediatr.* 11: 921-925
- 101 Munsters J, Wallström L (2012) Skin conductance measurements as pain assessment in newborn infants born at 22-27 weeks gestational age at different postnatal age. *Early Hum Dev.* 88(1): 21-6

- 102 Nicholson C, Smeets WJ (1992). Rudolf Nieuwenhuys: twenty-five years of comparative neuroanatomy in Nijmegen. *Brain Behavior and Evolution*. 39(6): 381-7
- 103 Okan F, Ozdil A, Bulbul A, Yapici Z, Nuhoglu A (2010). Analgesic effect of skin-to-skin contact and breastfeeding in procedural pain in healthy term neonates. *Ann Trop Paediatr*. 30: 119-28
- 104 Ott H, Hoger PH (2005). Special features of the skin in the newborns and young infants. *Hautarzt*. 10: 905-914
- 105 Pomonis JD, Jewett DC, Kotz CM, Briggs JE, Billington CJ, Levine AS (2000). Sucrose consumption increases naloxone-induced c-Fos immunoreactivity in limbic forebrain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 278: R712-19
- 106 Porter FL, Grunau RE, Amand KJ (1999). Long-term effects of pain in infants. *J Dev Behav Pediatr*. 4: 253-261
- 107 Porter FL, Wolf CM, Miller JP (1998). The effect of handling and immobilization on the response to acute pain in newborn infants. *Pediatrics*. 102: 1383-1389
- 108 Ramelet AS, Abu-Saad HH, Rees N, McDonald S (2004). The challenges of pain measurement in critically ill young children: a comprehensive review. *Aust Crit Care*. 17: 33-45
- 109 Reboucas EC, Segato EN, Kishi R, Freitas RL, Savoldi M, Morato S, Coimbra NC (2005). Effect of the blockade of mu1-opioid and 5HT2A-serotonergic/alpha1-noradrenergic receptors on sweet-substance-induced analgesia. *Psychopharmacology*. 179: 349-355
- 110 Renquist H, Fellman V (2000). Sucrose reduces pain reaction to heel lancing in newborn infant. *Duodecim*. 116(18): 1977-81
- 111 Riesenfeld T, Hammarlund K, Sedin G (1995). Respiratory water loss in relation to gestational age in infants on their first day after birth. *Acta Paediatr*. 9: 1056-1059
- 112 Rutter N (2000). The dermis. *Semin Neonatol*. 4: 297-302
- 113 Rutter N (2000). The newborn skin. *Semin Neonatol*. 4: 271
- 114 Sabourdin N, Arnaout M, Louvet N, Guye ML, Piana F, Constant I (2013). Pain monitoring in anaesthetized children: first assessment of skin conductance and analgesia-nociception index at different infusion rates of remifentanyl. *Paediatr Anaesth* 23: 149-155
- 115 Sato S, Ogihara Y, Hiraga K, Nishijima A, Hidano A (1977). Fine Structure of Unmyelinated Nerves in Neonatal Skin. *Journal of Cutaneous Pathology* 4: 1-8
- 116 Savino F, Vagliano L, Ceratto S, Viviani F, Miniero R, Ricceri F (2013). Pain assessment in children undergoing venipuncture: the Wong-Baker faces scale versus skin conductance fluctuations. *PeerJ* 1:e37
- 117 Schaible HG (2007). Peripheral and central mechanisms of pain generation. *Handb Exp Pharmacol*. 177: 3-28

- 118 Sedin G, Hammarlund K, Nilsson GE, Oberg PA, Stromberg B (1981). Water transport through the skin of newborn infants. *Ups J Med Sci.* 1: 27-31
- 119 Serpa ABM, Guinsburg R, Balda RCX de, dos Santos AMN, Areco KCN, Peres CA (2007). Multidimensional pain assessment of preterm newborns at the 1st, 3rd and 7th days of life. *Sao Paulo Med J.* 1: 29-33
- 120 Sequeira H, Ba-M`Hamed S, Roy JC (1995). Fronto-parietal control of electrodermal activity. *J Auton Nerv Syst.* 2-3:103-114
- 121 Shah VS, Taddio A, Bennett S, Speidel BD (1997). Neonatal pain response to heel stick vs venepuncture for routine blood sampling. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2: 143-4
- 122 Simons SH, van Dijk M, Anand KS, Roofthoof D, van Lingen RA, Tibboel D (2003). Do we still hurt newborn babies? A prospective study of procedural pain and analgesia in neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 157: 1058-1064
- 123 Slater R, Cantarella A, Gallella S, Worley A, Boyd S, Meek J, Fitzgerald M (2006). Cortical pain responses in human infants. *J Neurosci.* 26: 3662-3666
- 124 Slater R, Fitzgerald M, Meek J (2007). Can cortical responses following noxious stimulation inform us about pain processing in neonates? *Semin Perinatol.* 5: 298-302
- 125 Slater R, Fitzgerald M (2010). Oral sucrose as an analgesic drug for procedural pain in newborn infants: a randomised controlled trial. *Lancet* 376:1225-1232
- 126 Stevens B, Johnston C, Franck L, Petryshen P, Jack A, Foster G (1999). The efficacy of developmentally sensitive interventions and sucrose for relieving procedural pain in very low birth weight neonates. *Nurs Res.* 48: 35-43
- 127 Stevens B, Yamada J, Beyene J, Gibbins S, Petryshen P, Stinson J, Narciso J (2005). Consistent management of repeated procedural pain with sucrose in preterm neonates: Is it effective and safe for repeated use over time? *Clin J Pain.* 21: 543-548
- 128 Stevens B, Yamada J, Ohlsson A (2004). Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev.* (3): CD001069
- 129 Storm H (2000). Skin conductance and the stress response from heel stick in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 83:F143-7
- 130 Storm H (2001). Development of emotional sweating in preterms measured by skin conductance changes. *Early Hum Dev.* 62:149-58
- 131 Storm H, Fremming A (2002). Food intake and oral sucrose in preterms prior to heel prick. *Acta Paediatr.* 91:555-60
- 132 Strehle EM, Gray WK (2013). Comparison of skin conductance measurements and subjective pain scores in children with minor injuries. *Acta Paediatr* 10:1111
- 133 Taddio A, Katz J, Ilersich AL, Koren G (1997). Effect of neonatal circumcision on pain

response during subsequent routine vaccination. *Lancet*. 349: 599-603

134 Taddio A, Goldbach M, Ipp M, Stevens B, Koren G (1995). Effect of neonatal circumcision on pain responses during vaccination in boys. *Lancet*. 345: 291-292

135 Taddio A, Shah V, Shah P, Katz J (2003). Beta-endorphin concentration after administration of sucrose in preterm infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 157: 1071-1074

136 Tranel D, Damasio H (1994). Neuroanatomical correlates of electrodermal skin conductance responses. *Psychophysio*. 31: 427-438

137 Tristao RM, de Jesus JA, Storm H, da Rocha AF, Campos D Jr (2011). Heart rate, oxygen saturation, and skin conductance: a comparison study of acute pain in Brazilian newborns. *Conf Proc IEEE End Med Biol Soc*. 2011: 1875-9

138 Vanhatalo S, van Nieuwenhuizen O (2000). Fetal pain? *Brain Dev* 22(3): 145-150

139 Vezyroglou K, Mehler K, Kribs A, Langhammer K (2015). Oral glucose in preterm neonates during oropharyngeal suctioning: a randomized controlled cross-over trial. *Eur J Pediatr* 174: 867-874

140 Walker SM, Franck LS, Fitzgerald M, Myles J, Stocks J, Marlow N (2009). Long-term impact of neonatal intensive care and surgery on somatosensory perception in children born extremely preterm. *Pain*. 141 (1-2): 79-87

Internetquellen:

141 http://www.fit-fuer-usability.de/pics/00144_i_news_praxis_becker_02.jpg (zuletzt abgerufen am 24.07.2015)

142 <http://www.iasppain.org/AM/Temp> (zuletzt abgerufen am 24.07.2015)

143 <http://commons.wikimedia.org> (zuletzt abgerufen am 24.07.2015)

8

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Kristina Ivonne Julia Langhammer
Adresse: Kirchberger Straße 6; 50935 Köln
Geburtsdatum: 04.01.1986
Geburtsort: Köln
Nationalität: Deutsch
Eltern: Hanns-Alfred und Barbara Langhammer



Schulische Laufbahn

1992-1996 Grundschule Clemensschule in Kerpen-Horrem
1996-2004 Gymnasium Kerpen- Europaschule
2001 Überspringen Klasse 10
2004 Bilinguales Abitur Englisch/Deutsch
2004 Abschluss Ausbildung Fremdsprachenkorrespondentin Englisch an der Industrie- und Handelskammer Köln

Studium

WS 04/05–SS11 Studium der Humanmedizin an der Universität Köln
WS 06/07 Abschluss 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
SS 2011 Abschluss 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
21.06.2011 Approbation

Beruflicher Werdegang

10/2006-09/2009 Tätigkeit studentische Hilfskraft Studiendekanat als Tutorin für vorklinische Semester
06/2008-01/2011 Tätigkeit studentische Hilfskraft Studiendekanat als Organisatorin des Mentorenprogrammes sowie Leiterin des Hörsaalmanagements
10/2009-11/2009 Tätigkeit als Tutorin des Blockpraktikums Kinderheilkunde Kinderklinik
08/2011 Start Facharztweiterbildung Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin Universität Köln
05/2015-06/2015 Ehrenamtliche kinderärztliche Tätigkeit in Nairobi, Kenia mit den „German Doctors“