

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

Entwicklung der Hautleitfähigkeit und Berührungsschwelle von
Frühgeborenen unter 1500g, späten Frühgeborenen und
Reifgeborenen bis zum Alter von 3 Monaten

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

vorgelegt von
Alexander Joachim
aus Essen

promoviert am 15. Oktober 2018

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln 2018

Druckerei: M & S Druckhaus GmbH, Köln

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

1. Berichterstatterin: Privatdozentin Dr. med. K. Mehler
2. Berichterstatterin: Universitätsprofessorin Dr. med. E. von Stebut-Borschitz

Erklärung:

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

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

Dr. med. Susanne Fahl - ehemals Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität zu Köln

Privatdozent Dr. med. Christoph Hünseler - Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität zu Köln

Privatdozentin Dr. med. Katrin Mehler - Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität zu Köln

Professor emeritus Dr. Bernd Roth - Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität zu Köln

Lisa Ulbrich – Klinik III für Innere Medizin der Universität zu Köln

Dr. Ruth Volland - Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie (IMSIE) der Universität zu Köln

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin / eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen. Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 24/2011) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, 06.06.2018,

Alexander Joachim

Für die Gruppe der Reifgeborenen erfolgte die Patienten-Rekrutierung durch mich mit Unterstützung von Frau Dr. Susanne Fahl. Die Datenerhebung ist nach entsprechender Anleitung von Frau Privatdozentin Dr. med. Katrin Mehler von mir selbst ausgeführt worden.

Für die Gruppe der Frühgeborenen unter 1500g Geburtsgewicht erfolgte die Probanden-Rekrutierung und die Datenerhebung durch Frau Privatdozentin Dr. med. Katrin Mehler.

Für die Gruppe der Frühgeborenen über 1500g Geburtsgewicht erfolgte die Patienten-Rekrutierung und Datenerhebung durch Frau Lisa Ulbrich mit Unterstützung von Frau Privatdozentin Dr. med. Katrin Mehler und des Teams der neonatologischen Intensivstation.

Das Auslesen der Hautleitfähigkeitsdaten erfolgte durch Frau Privatdozentin Dr. med. Katrin Mehler.

Die Ergebnisse wurden mit der Unterstützung von Frau Dr. Ruth Volland von mir selbst ausgewertet.

Danksagung

Zunächst möchte ich meiner Betreuerin Katrin Mehler danken. Nicht nur für die Überlassung des Themas, sondern vor allem für die Unterstützung und die große Geduld sowie den Ansporn, den ich manchmal gebraucht habe. Ohne dich wäre dies alles nicht möglich gewesen!

Ein großer Dank auch an das gesamte Team der neonatologischen Intensivstation, der Frühgeborenenstation und der Wöchnerinnenstation für die Unterstützung während der Messungen. Danke besonders auch an Susanne Fahl für das Rekrutieren der Patienten.

Herrn Professor Roth und Frau Privatdozentin Dr. Angela Kribs möchte ich danken für die gute Supervision und die Vorbildfunktion, die beide für mich haben. Beide sind maßgeblich für das herausragende klinische Forschungsklima in der Kölner Neonatologie verantwortlich.

Meinen Kolleginnen und Kollegen in der Kinderklinik möchte ich danken für die Arbeitsatmosphäre, die mich gerne zur Arbeit gehen lässt. Besonders Christoph Hünseler möchte ich danken für die tolle Zusammenarbeit in der Kindergastroenterologie und dafür, dass er das Forschungsinteresse wieder in mir geweckt hat.

Danke an meine Studienfreunde für die tolle Zeit während des Studiums und auch jetzt, ich freu mich auf jeden Stammtisch mit euch!

Ich danke besonders meiner Familie. An erster Stelle meinen Eltern, die mich immer unterstützt haben. Nicht nur finanziell vor und während des Studiums, sondern vor allem mental und emotional. Danke Mum, dass du die Familie so zusammen hältst. Kristina und Veit, danke dass es euch gibt, ohne euch ginge es nicht. Es ist gut zu wissen, immer in die Heimat kommen zu können.

Danke auch an meinen Kettwiger Freundeskreis. Jedes Mal wenn wir uns treffen ist es ein Gefühl von Heimat und ich danke euch, dass ihr mich schon so lange aushaltet ☺

Oli, ich kann dir nicht genug danken und es gibt auch keine Worte dafür. Aber lass es mich so sagen: Du bist mein größtes Glück. Ich liebe dich.

Für Oli

Inhaltsverzeichnis

1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
2. EINLEITUNG.....	8
2.1. FRÜHGEBORENE.....	8
2.1.1. Besonderheiten.....	8
2.2. DIE HAUT.....	9
2.2.1. Aufbau der Haut	9
2.2.2.1 Die Haut als Sinnesorgan.....	9
2.2.3. Die Haut des Früh- und Neugeborenen	9
2.2.4. Thermoregulatorisches und emotionales Schwitzen	10
2.3. SCHMERZ	10
2.3.1. Begriffsklärung	10
2.3.2. Schmerzentstehung und Schmerzwahrnehmung	11
2.3.3. Embryonale Entwicklung von Nozizeption und Schmerz	11
2.3.4. Folgen von chronischem Distress und Schmerz.....	12
2.3.5. Messung von Schmerz	13
2.3.6. Berührungsschwelle.....	14
2.3.7. Elektrodermale Aktivität.....	15
2.4. FRAGESTELLUNG DER STUDIE	16
3. MATERIAL & METHODEN.....	17
3.1 PATIENTENKOLLEKTIV UND REKRUTIERUNG.....	17
3.2 VORGEHEN UND METHODEN	18
3.2.1 Bestimmung der Berührungsschwelle mittels „von-Frey-Filamenten“	19
3.2.2 Der Schmerzstimulus.....	20
3.2.3 Messung der Hautleitfähigkeit vor, während und nach dem Schmerzstimulus	21
3.2.4 Statistik.....	24
4. ERGEBNISSE.....	25
4.1 PATIENTENCHARAKTERISTIKA.....	25
4.2 BERÜHRUNGSEMPFINDLICHKEIT	26
4.3 HAUTLEITFÄHIGKEIT.....	8
4.3.1 Frühgeborene unter 1500g Geburtsgewicht.....	8
4.3.2 Frühgeborene über 1500g Geburtsgewicht (late preterms).....	33
4.3.3 Reifgeborene.....	36
Grafik 33: Vergleich der Hautleitfähigkeits-Level der Reifgeborenen zu den beiden Beobachtungszeitpunkten.....	38
4.3.4 Vergleich der Gruppen untereinander bei Geburt	38
4.3.5 Vergleich der Gruppen untereinander bei der Impfung.....	41
4.3.6 Entwicklung der Dynamik von der Geburt zur Impfung.....	44
4.4 ZUSAMMENFASSUNG ERGEBNISTEIL	44
5. DISKUSSION	46
5.1 EINORDNUNG DER ERGEBNISSE IN DIE AKTUELLE LITERATUR.....	46
5.1.1 Berührungsschwelle.....	46
5.1.2 Hautleitfähigkeit	48
5.2 LIMITIERENDE FAKTOREN	52
5.3 AUSBLICK.....	53
6. ZUSAMMENFASSUNG	54
7. LITERATURVERZEICHNIS	56
8. ANHANG: TABELLEN UND GRAPHIKEN	60
9. LEBENS LAUF.....	73

1. Abkürzungsverzeichnis

ACTH – Adrenocorticotropes Hormon

EEG - Elektroenzephalographie

g – Gramm

HHN-Achse – Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse

m – Meter

μ - mikro

NICU – neonatal intensive care unit

NMDA - N-methyl-D-aspartat

s – Sekunde

S - Siemens

sek - Sekunde

SSW – Schwangerschaftswochen

STIKO – Ständige Impfkommission

Vs - versus

2. Einleitung

In der modernen Hochleistungsmedizin sind Schmerz und Distress weiterhin ein zentrales Thema. Gerade in der Neonatologie zeigen sich zusätzliche Herausforderungen. Schmerzmessung bei Früh- und Reifgeborenen unterscheidet sich in vielen Dimensionen von der Messung bei älteren Kindern und Erwachsenen. Die Messung der Berührungsempfindlichkeit und Hautleitfähigkeit sind eher neue Instrumente der Schmerzforschung. Ihre Einordnung in den Kontext der Schmerzforschung und ihre Entwicklung in den ersten Lebensmonaten sollen im Folgenden beschrieben werden.

2.1. Frühgeborene

Frühgeborene Kinder sind eine der zentralen Herausforderungen der Neonatologie. In Deutschland ist die Rate der Frühgeburten, definiert als eine Geburt vor 37+0 Schwangerschaftswochen (SSW), mit 9% auf hohem Niveau stabil. Der Anteil der extrem Frühgeborenen nimmt hingegen stetig zu [45].

2.1.1. Besonderheiten

Früh geborene Kinder unterscheiden sich in vielen Aspekten von Reifgeborenen. Die peripartale Mortalität ist um ein vielfaches erhöht und steigt mit sinkendem Gestationsalter. Bei Frühgeborenen unter 1000g Geburtsgewicht beeinflussen viele weitere Faktoren die Prognose [9, 11, 38, 57, 58]. Zur Versorgung Frühgeborener gehören häufige Blutentnahmen und andere Prozeduren, welche mit Schmerz und Distress verbunden sind [30]. Dies hat Einfluss auf die weitere neurologische Entwicklung.

Das neuronale Netzwerk ist gerade in der Neugeborenen-Periode großen Veränderungen unterworfen. Nachdem in der fetalen Entwicklung durch Replikation, Migration und Differenzierung die komplexen Strukturen des zentralen Nervensystems (ZNS) entstehen, werden diese im Verlauf weiter modifiziert. Die Modulation der finalen Gehirnarchitektur durch aktivitätsgesteuerte Mechanismen wird als „Plastizität“ bezeichnet. So führt lokale Aktivität dazu, dass sich synaptische Verbindungen festigen. Inaktive Synapsen hingegen werden aufgelöst und inaktive Neurone gehen in die Apoptose über. Die Plastizität des ZNS ist in den ersten Lebenswochen am größten [31].

2.2. Die Haut

2.2.1. Aufbau der Haut

Die Haut gliedert sich in drei Schichten: Epidermis, Dermis und Subcutis. Die Epidermis gliedert sich histologisch in fünf Zonen. Hier finden sich freie Nervenendigungen und Hautanhangsgebilde. Die Dermis besteht überwiegend aus Bindegewebsfasern. Sie ist durchzogen von einem feinen Kapillarnetz. Hier entspringen Talg- und Schweißdrüsen. Die Subcutis besteht aus Fett- und Bindegewebe. Auch hier finden sich Sinneszellen zur Wahrnehmung verschiedener Sinnesqualitäten [18].

2.2.2.1 Die Haut als Sinnesorgan

Als Sinnesorgan ist die Haut mit unterschiedlichen Rezeptoren ausgestattet. Diese können den Qualitäten Tasten, Temperatur und Schmerz zugeordnet werden. Der Tastsinn benötigt Rezeptoren zur Registrierung von Druck, Spannung und Vibration. Nach ihrer morphologischen Gestalt werden sie in Merkelzellen, Ruffini-, Meißner- und Pacini-Körperchen eingeteilt.

Schmerz wird von sogenannten Nozizeptoren registriert. Nozizeptoren sind freie Nervenendigungen, die sich in der Dermis und den basalen Schichten der Epidermis verzweigen [33]. Aktionspotentiale in Nozizeptoren entstehen meist durch einen depolarisierenden Einwärtsstrom von Natrium- und/oder Kalium-Ionen durch spezielle Kanäle [47].

2.2.3. Die Haut des Früh- und Neugeborenen

Die Haut des Neugeborenen ist in den ersten Tagen und Wochen post partum großen Veränderungen unterworfen. pH und Hydratation der obersten Hautschicht, dem Stratum corneum, passen sich nach der Geburt den Umgebungen ex utero an.

Die Haut des Frühgeborenen zeigt eine Struktur und Funktion, die in direkter Korrelation zum Grad der Frühgeburt steht. Die Reifung der Epidermis beginnt ab der 24. Schwangerschaftswoche. Ein abgrenzbares Stratum Corneum oder dermo-epidermale Differenzierung sind aber nicht vor der 34. Schwangerschaftswoche nachweisbar. Eine unreife Epidermis führt nachgeburtlich zu Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Wärmeverlusten. Außerdem kann sie Quelle systemischer Infektionen sein und ist empfindlich für Schäden durch topisch applizierte Substanzen. Die Hautanhangsgebilde sind bereits früh in der embryonalen Entwicklung vorhanden [11].

2.2.4. Thermoregulatorisches und emotionales Schwitzen

Schwitzen ist ein essentieller Vorgang zur Regulation der Körpertemperatur. Schweißdrüsen in der Haut produzieren ein wässriges Sekret, das durch Verdunstung Wärme abführen kann. Es gibt zwei Arten von Schweißdrüsen, ekkrine und apokrine Schweißdrüsen.

Apokrine Schweißdrüsen sind bis zur Pubertät inaktiv. Ekkrine Schweißdrüsen spielen eine wichtige Rolle zur Regulation der Körpertemperatur. Änderung der Körperkerntemperatur führen zur Aktivierung des sympathischen Nervensystems. Postganglionäre Fasern führen zu den Schweißdrüsen der Haut. Dort werden Natrium-, Kalium- und Chloridionen in das Lumen des Drüsenganges transportiert. Es entsteht der Primärschweiß. Durch Rückresorption von Elektrolyten wird einem Elektrolytverlust vorgebeugt und der Sekundärschweiß tritt an die Oberfläche [57].

Neben thermoregulatorischem Schwitzen wird die Schweißproduktion auch bei emotionaler Erregung, Stress, Angst und Schmerz erhöht. Emotionales Schwitzen ist bereits bei Neugeborenen nachweisbar [19][57].

2.3. Schmerz

2.3.1. Begriffsklärung

Schmerz wird von der Internationalen Gesellschaft zur Erforschung des Schmerzes wie folgt definiert:

„Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- oder Gefühlserlebnis, das mit tatsächlicher oder potenzieller Gewebeschädigung einhergeht oder von betroffenen Personen so beschrieben wird, als wäre eine solche Gewebeschädigung die Ursache.“[41]

Anand et al kritisierten diesen Ansatz mit der Begründung, dass verschiedene Personengruppen (Neugeborene, psychiatrische Patienten, Demenzkranke) diese Emotion nicht äußern können und sie deshalb nicht messbar sei. Dies dürfe nicht zu der Annahme führen, diese Personengruppen könnten keinen Schmerz fühlen [1].

Schmerz ist eine bewusste Sinnesempfindung. Nozizeption bezeichnet hingegen die Aktivität der peripheren/zentralnervösen Neuronengruppen, die zu Schmerz führen kann [49, 59].

2.3.2. Schmerzentstehung und Schmerzwahrnehmung

Ein noxischer Reiz erreicht initial die in der Haut liegenden Nozizeptoren [33]. Hier wird der von außen kommende Reiz in elektrische Generatorpotentiale umgewandelt [47].

Von den Nozizeptoren werden die Aktionspotentiale über die afferenten Nervenbahnen bis zum Rückenmark geleitet. In der grauen Substanz des Hinterhorns erfolgt die nächste Verarbeitung der Reizinformation. Projektionsneurone ziehen dann im Vorderseitenstrang kopfwärts. Ein Teil der Projektionsneurone endet im Hirnstamm. Von hier aus werden weite Teile der Großhirnrinde erreicht. Diese Signale beeinflussen zum einen die Vigilanz, zum anderen kommt es durch Verbindungen zum limbischen System zur affektiven Tönung der Information. Des Weiteren werden absteigende Bahnen aktiviert, die zu einer Drosselung des nozizeptiven Informationsflusses führen. Der restliche Teil der aufsteigenden Bahnen projiziert in den Thalamus. Hier wird die Information weiter aufbereitet und an den Kortex übertragen [33].

2.3.3. Embryonale Entwicklung von Nozizeption und Schmerz

Eine wichtige Frage in der neonatologischen Schmerzforschung ist, ab welchem embryonalen Alter sich die für die Nozizeption relevanten anatomischen Strukturen ausbilden und ihre Funktion aufnehmen. Im Tiermodell konnten Bayer und Altman eine Korrelation zum Menschen herstellen [8].

Ratte (Tage)	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Mensch (SSW)	3,5 – 4,0	4,1 – 5,2	5,3 – 5,7	5,8 – 6,6	6,7 – 7,0	7,1 – 7,4	7,5 – 7,9	8,0 – 9,9	10,0 – 11,9	12,0 – 14,9	15,0 – 16,9

Grafik 1 – Vergleich der embryonalen Entwicklung von Ratte und Mensch

In der embryonalen Entwicklung des peripheren Nervensystems sind beim Rattenembryo bereits ab Schwangerschaftstag 13 Nervenfasern in den hinteren Extremitäten nachweisbar [29]. Ab einem Lebensalter von drei Tagen konnten bei neugeborenen Ratten A-Faser-vermittelte Aktionspotentiale nachgewiesen werden [6]. Sehr viel umstrittener als die strukturelle Anlage der nozizeptiven Bahnen ist die Frage,

ab wann eine kortikale Schmerzverarbeitung und damit eine „Schmerzwahrnehmung“ im eigentlichen Sinne möglich ist. Mindestens ab der 21-23. Schwangerschaftswoche sind beim Menschen thalamocorticale Bahnen nachweisbar [37]. Martakis et al konnten zeigen, dass auch sehr unreife Frühgeborene mit einem Gestationsalter zwischen 23 und 26 Schwangerschaftswochen sichtbare Reaktionen auf Schmerz zeigen [39]. Untersuchungen mittels Elektroenzephalographie (EEG) konnten zudem zeigen, dass ab der 27. - 30. Schwangerschaftswoche auch sensibel-evozierte Potenziale (SEP) nachweisbar sind [54][32]. Ob diese EEG-Aktivitäten bereits Schmerz im Sinne eines Gefühls bedeuten, ist sehr umstritten [38].

2.3.4. Folgen von chronischem Distress und Schmerz

Chronischer Distress und wiederholte Schmerzereignisse im Neugeborenenalter beeinflussen das spätere Leben von betroffenen Kindern auf vielen Ebenen. Hier können kurzfristige von langfristigen Folgen unterschieden werden. Fitzgerald et al konnten bereits 1989 zeigen, dass die Region um die verletzte Hautregion einer primären Hyperalgesie unterliegt [15]. Pathophysiologisch spielen hier sowohl periphere, als auch zentrale Mechanismen eine Rolle. Lokal führt wahrscheinlich eine inflammatorische Antwort auf die Hautverletzung zu einer Sensibilisierung der Nozizeptoren der Haut. Im zentralen Nervensystem entsteht durch das sogenannte „action potential windup“ eine weitere Sensibilisierung. Repetitive Stimulation der afferenten Fasern des Rückenmarkes führt zu einer Hochregulierung von N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDA-Rezeptoren) [60]. Dieser Mechanismus stellt auf der einen Seite eine der einfachsten Formen von Lernen dar, auf der anderen Seite ist es ein gutes Modell für synaptische Plastizität [7][58]. Andrews und Fitzgerald konnten zeigen, dass auch nach abdominalen Operationen die Region um die Operationsnarbe einer primären Hyperalgesie unterliegt [5]. Eine Art sekundäre Hyperalgesie konnte Taddio 2002 beschreiben. Es zeigte sich, dass das Legen eines venösen Zuganges an der Hand bei den Patienten mit zurückliegenden Schmerzereignissen zu einer größeren Schmerzreaktion führte als bei Patienten ohne Schmerzerfahrung [53]. Auch langfristig konnten bereits viele Folgen früher Schmerz- und Distress-Ereignisse belegt werden. So stellten Taddio et al fest, dass Kinder, die nach der Geburt einer Circumzision unterzogen wurden, im Alter von 4-6 Monaten eine größere Schmerzintensität bei einer Impfung zeigten als unbeschnittene Kinder [51]. Valeri et al stellten in ihrem Review zu den Folgen

neonatalen Schmerzes fest, dass eine hohe Anzahl an schmerzhaften Prozeduren bei Frühgeborenen zu verzögertem Wachstum, schlechterer kognitiver und motorischer Entwicklung führt [56]. Eine Studie aus dem Jahr 2009 erbrachte komplexe Ergebnisse in Bezug auf Veränderungen der Sensibilität nach Verbrennungen. Die Schwellenwerte für Wärme, Hitze und Schmerz zeigten in den verschiedenen Gruppen unterschiedliche Entwicklungen [59]. Schmelzle-Lubiecki, Fitzgerald et al testeten die Berührungsschwelle von Kindern, die als Säugling einer kardiochirurgischen Operation unterzogen werden mussten. Hier zeigte sich eine höhere Berührungsschwelle im Vergleich zu gesunden Kindern [46]. Auch Grunau et al konnten 2001 zeigen, dass Frühgeborene vor der 32. Schwangerschaftswoche langfristig eine gedämpfte Schmerzantwort zeigten, wenn sie einer größeren Anzahl an schmerzhaften Prozeduren unterzogen wurden [20]. Die Studienlage bezüglich Schmerzempfinden nach operativen Maßnahmen ist sehr viel eindeutiger als die im Bezug auf chronischen Schmerz und Frühgeborene mit langen Aufenthalten auf neonatologischen Intensivstationen [17]. Die pathophysiologischen Prozesse, die den jeweiligen Veränderungen zugrunde liegen, sind Gegenstand intensiver Forschung. Tierexperimente zeigen, dass eine mechanische Schädigung sensibler Nerven eine Kaskade von Ereignissen nach sich zieht und zu einer strukturellen und funktionalen Reorganisation der somatosensorischen Zuordnungen im zentralen Nervensystem führen kann [44].

2.3.5. Messung von Schmerz

Die Erfassung von Schmerzzuständen ist Voraussetzung für ein erfolgreiches Schmerzmanagement. Die unmittelbare Messung von Schmerz ist nach wie vor nicht möglich. Es werden messbare körperliche Veränderungen benötigt, um Schmerzzustände zu erfassen.

Der Goldstandard der Schmerzerfassung ist die Selbsteinschätzung. Mittels validierter Methoden wie der Visuellen Analog Skala (VAS) kann Schmerz bei Erwachsenen und Kindern ab acht Jahren sehr gut erfasst werden. Ab einem Alter von vier Jahren können Skalen mit Symbolen einen Eindruck des Schmerzausmaßes vermitteln [40].

In Bezug auf Neu- und Frühgeborene besteht die Schwierigkeit, dass Schmerzen nicht verbalisiert werden können [25]. Sie reagieren aber anderweitig auf vielen Ebenen. Hier

kann vor allem zwischen vegetativen, hormonellen und Verhaltens-Änderungen unterschieden werden [40].

Auf hormoneller Ebene ist vor allem die Messung von Cortisol im Speichel eine Möglichkeit zur Erfassung von Schmerz und Distress. Dieses Verfahren dient vor allem der retrospektiven Analyse in Studien und zählt nicht zur klinischen Routine.

Änderungen auf der Verhaltensebene sind die am häufigsten studierten Indikatoren für Schmerz. Aktivität der Gesichtsmuskulatur, Weinen, Bewegung der Extremitäten und andere Verhaltensweisen wurden vielfach zu Scores zusammengefasst und bewertet.

Vegetative Reaktionen auf Schmerzen sind gut mess- und reproduzierbar. Hier sind vor allem Veränderungen der Herzfrequenz, Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung und Blutdruck als Reaktion auf Schmerz zu beobachten. Diese Vitalzeichen können sich aber auch aus anderen Gründen ändern, zum Beispiel im Rahmen von Fieber oder Infektionen [43].

2.3.6. Berührungsschwelle

Ein nicht-invasives Verfahren zur Abschätzung von genereller Schmerzempfindlichkeit stellt die Berührungsschwelle für gewisse Reflexe dar. Der Rückzugreflex der unteren Extremität kann bei Erwachsenen nur durch einen Schmerzreiz ausgelöst werden (nozizeptiver Flexor-Reflex). Da Neugeborene und Säuglinge eine weit niedrigere Reflexschwelle besitzen, kann bei ihnen auch durch nicht schmerzhafte Reize ein Rückzugreflex ausgelöst werden (perkutaner Rückzugreflex – cutaneous withdrawal reflex). Eine Auslösung des Flexor-Reflexes der unteren Extremität durch Stimulation der Berührungs-Rezeptoren der Haut kann somit Informationen liefern über die Empfindlichkeit und Selektivität des neonatalen ZNS auf schmerzhafte Reize, auch wenn die Stimulation an sich nicht schmerzhaft ist [3]. Bei dem Flexoren-Reflex handelt es sich um einen polysynaptischen, multisegmentalen, spinalen Rückzugsreflex, der an der unwillkürlichen Rückzugsbewegung des Beins deutlich erkennbar ist. Die Reflexschwelle ist interindividuell unterschiedlich und kann schon bei Neugeborenen zur Abschätzung der Schmerzempfindlichkeit genutzt werden [24]. Der perkutane Rückzugreflex unterliegt einer zeitlichen Entwicklung. Kühne et al konnten zeigen, dass

die Berührungsschwelle im ersten Lebensjahr ansteigt und kontinuierlich zunimmt [34]. Fitzgerald et al zeigten zudem, dass die Berührungsschwelle mit der Zeit nicht zunimmt sondern abnimmt, wenn das kontralaterale Bein einer schmerzhaften Prozedur unterzogen wurde [4].

2.3.7. Elektrodermale Aktivität

Eine vegetative Reaktion auf Schmerzen, die auch Gegenstand der hier dargelegten Untersuchung ist, stellt die Schweißproduktion dar (siehe auch 2.3.4). Diese kann als elektrodermale Aktivität gemessen werden. Der in den 1960er Jahren von Johnson und Lobin geprägte Begriff bezeichnete zunächst sämtliche elektrische Phänomene der Haut. Grundlage ist die elektrische Leitfähigkeit der Schweißflüssigkeit. Die sympathisch innervierten Schweißdrüsen füllen nach Aktivierung die Schweißdrüsengänge mit Schweißflüssigkeit. Diese tritt an die Hautoberfläche und beeinflusst die elektrische Leitfähigkeit der Haut. Legt man zwei Elektroden mit Gleichstrom und einer konstanten Spannung an, kann man die Hautleitfähigkeit (skin conductance, SC) in der Einheit (Mikro)Siemens messen.

Die Grundrate der Leitfähigkeit wird dabei als „Level“ bezeichnet (skin conductance level, SCL). In Ruhe besitzt die Haut also eine nur sehr gering schwankende, interindividuell verschiedene Leitfähigkeit durch eine konstant bleibende Menge an produzierter Schweißflüssigkeit. Das Hautleitfähigkeits-Level ist relativ unabhängig von einzelnen Reizen. Bei vermehrter Schweißexkretion kommt es insgesamt auch zu einem höheren Hautleitfähigkeits-Level.

Endogene und exogene Einflüsse (z.B. ein Schmerzreiz) führen zu phasisch vermehrter Exkretion von Schweißflüssigkeit. Die Flüssigkeit steigt an die Hautoberfläche und führt damit zu Änderungen der Hautleitfähigkeit. In einer Messung mit zwei Elektroden und gleichbleibender Spannung fließt dann mehr Strom zwischen den beiden Elektroden. Generell wird die Änderung der Leitfähigkeit als Hautleitfähigkeits-Aktivität bezeichnet oder als skin conductance response, SCR.

Die Hautleitfähigkeits-Aktivität kann in ihrer Amplitude und in ihrer Frequenz beschrieben werden. Nach einem Stimulus steigt nach gewisser Latenz die

Hautleitfähigkeit an und erreicht einen Höhepunkt. Die Differenz von der Grundlinie bis zu diesem Höhepunkt wird als Amplitude bezeichnet. Nach dem Höhepunkt sinkt die Hautleitfähigkeit wieder für kurze Zeit, bevor es zu einem weiteren Anstieg und einem neuen Höhepunkt kommt. Nach jedem Stimulus kommt es wegen der phasisch vermehrten Ausschüttung der Schweißflüssigkeit zu vielen aufeinander folgenden Höhepunkten. Die Anzahl der Höhepunkte pro Zeitabschnitt wird als Frequenz bezeichnet.

2.4. Fragestellung der Studie

In der durchgeführten Studie gehen wir mehreren Fragen nach. Unterscheidet sich die Berührungsempfindlichkeit Frühgeborener von der reifgeborener Kinder? Wie entwickelt sich diese in den ersten drei Lebensmonaten?

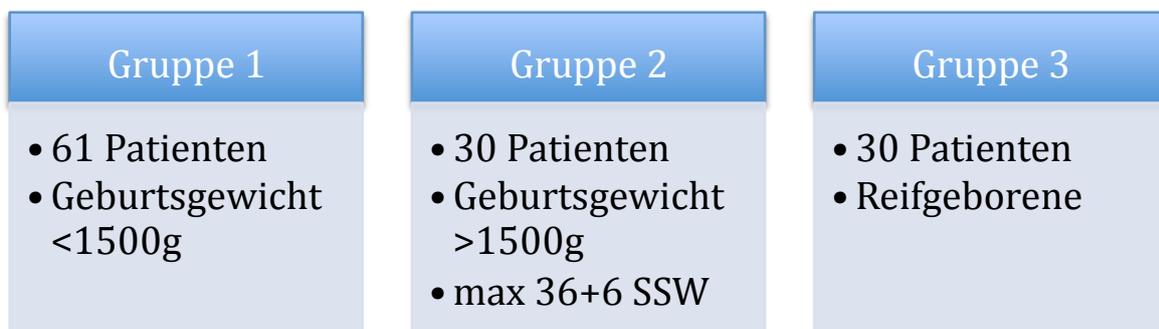
Unterscheiden die Gruppen sich hinsichtlich der Hautleitfähigkeit? Reagieren die Gruppen unterschiedlich auf ein Schmerzereignis? Kann die Messung der Hautleitfähigkeit auch bei sehr kleinen Frühgeborenen durchgeführt werden? Wie verändert sich diese in den ersten drei Lebensmonaten?

3. Material & Methoden

3.1 Patientenkollektiv und Rekrutierung

Die Rekrutierung der Patienten der drei Gruppen (Frühgeborene <1500g, späte Frühgeborene, Reifgeborene) erfolgte im Rahmen einer Studie zur Analyse der multidimensionalen Schmerzreaktion bei der ersten Routineimpfung im Alter von 3 Monaten. Dabei wurden unter anderem die Berührungsschwelle und Hautleitfähigkeit zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemessen. Die Ergebnisse dieser Messungen sind Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

Zwischen Oktober 2008 und Januar 2012 wurden insgesamt 121 Kinder in die Studie eingeschlossen. Dabei gehörten 61 Patienten in die Gruppe der Frühgeborenen unter 1500g Geburtsgewicht und 30 in die Gruppe der sogenannten Late Preterms mit einem Geburtsgewicht über 1500g. Diese Patienten wurden in der Neonatologie der Universitäts-Kinderklinik Köln rekrutiert. 30 gesunde, reife Neugeborene wurden als Vergleichsgruppe in die Studie eingeschlossen. Sie wurden in der Geburtshilfe der Universitäts-Frauenklinik Köln rekrutiert



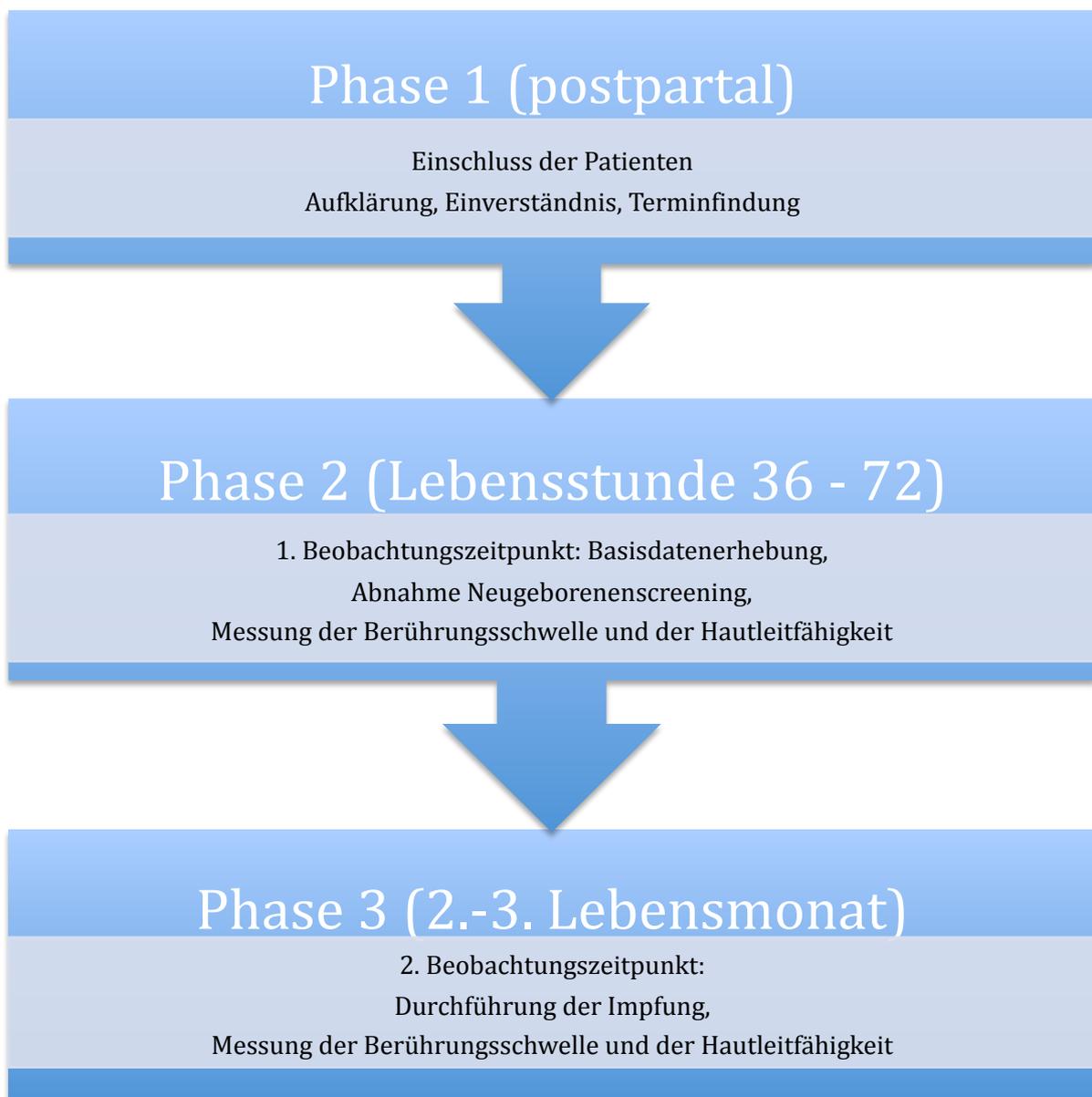
Grafik 2: Patientenkollektiv, unterteilt in drei Gruppen mit Einschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren schwerwiegende neurologische und/oder neuromuskuläre Erkrankungen, die eine Beurteilung des Schmerzverhaltens der Kinder nicht zulässt (höhergradige Hirnblutungen >°II, Hydrocephalus, Periventrikuläre Leukomalazie)

sowie Entwicklungsbesonderheiten, die eine Beurteilung des Schmerzverhaltens beeinflussen wie zum Beispiel eine Wachstumsretardierung (SGA).

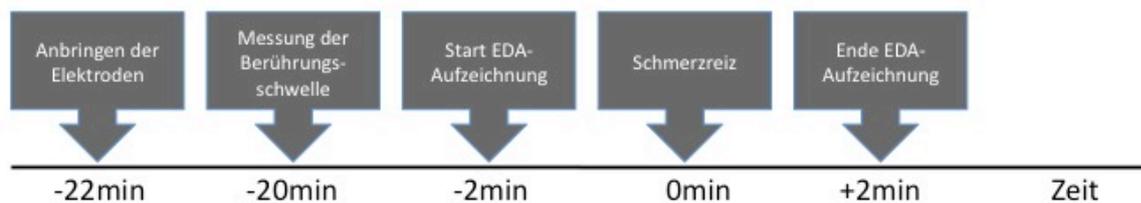
3.2 Vorgehen und Methoden

Nach der Geburt wurden die infrage kommenden Mütter angesprochen, aufgeklärt und mit Informationsmaterial versorgt. Nach schriftlicher Einwilligung erfolgte die Untersuchung der Probanden im Sinne einer Längsschnittbeobachtung in zwei Phasen: postpartal zwischen der 36. und 72. Lebensstunde und im Rahmen der ersten Regelimpfung im Alter zwischen zwei und drei Monaten.



Grafik 3: Überblick über die Beobachtungszeitpunkte und die aufzunehmenden Daten

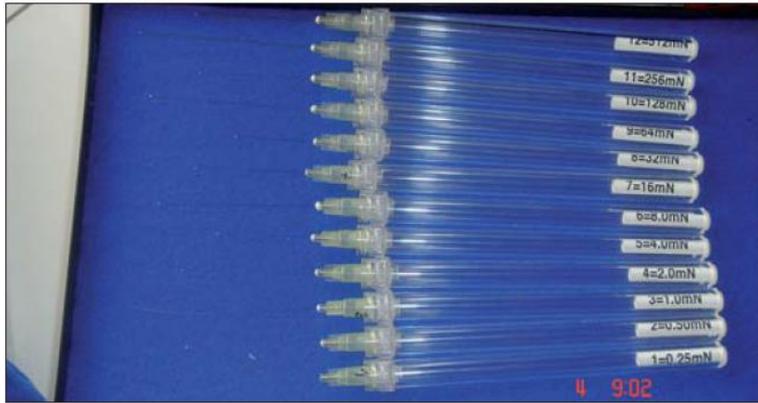
Nach Erhebung der Basisdaten erfolgte zu beiden Untersuchungszeitpunkten die Messung der Berührungsempfindlichkeit und des Schmerzverhaltens nach einem standardisierten Schema: Die Messung der Berührungsschwelle erfolgte jeweils vor dem Schmerzreiz (Abnahme Neugeborenencreening bzw. intramuskuläre Injektion für die Impfung), die Messung der Hautleitfähigkeit 2 Minuten vor bis 2 Minuten nach dem Schmerzreiz:



Grafik 4: Ablauf der Datenerhebung zu den beiden Beobachtungszeitpunkten

3.2.1 Bestimmung der Berührungsschwelle mittels „von-Frey-Filamenten“

Als Maß für die spinale sensorische Verarbeitung taktiler Reize ist der Einsatz von „von-Frey-Filamenten“ eine etablierte Methode [3, 4, 16, 24]. Die flexiblen von-Frey-Filamente sind Nylon-Filamente (MARSTOCK nervtest, Marburg) und üben bei Verbiegung einen standardisierten Druck auf die berührte Oberfläche aus. Die Andruckstärke ist in Gramm angegeben. Die Filamente sind exponentiell nach Stärke geordnet und besitzen eine Andruckstärke von 0,1 bis 18,5g. Stimuliert wurde die laterale Plantarregion mit zuerst sicher unterschwelliger Andruckstärke. Die Filamente wurden in aufsteigender Reihenfolge für jeweils zwei Sekunden aufgesetzt, bis der Flexor-Reflex ausgelöst werden konnte.



Grafik 5: von-Frey-Filamente der Firma Marstock
http://www.prolekare.cz/dbpic/jp_49295_f_9-x1000_1600

3.2.2 Der Schmerzstimulus

Zu beiden Untersuchungszeitpunkten wurden die Kinder während einer schmerzhaften Prozedur beobachtet. Unmittelbar postpartal zwischen der 36. und 72. Lebensstunde während der Abnahme des Neugeborenen-Stoffwechsel-Screenings. Hierbei werden durch einen Lanzettenstich an der Ferse einige Tropfen Blut gewonnen, die auf eine Trockenblutkarte gegeben werden. Zur ersten durch die STIKO empfohlenen Routine-Impfung im Alter von zwei bis drei Monaten wurde die zweite Untersuchung durchgeführt. Hierbei handelte es sich um zwei gleichzeitig oder kurz hintereinander durchgeführte intramuskuläre Injektionen mit je 0,5ml Impfstoff (INFANRIX® hexa, GlaxoSmithKline Biologicals, Belgien und Prevenar 13®, Pfizer, UK). Während beider Prozeduren wurden die standardisierten nichtinvasiven Maßnahmen zur Schmerzreduktion angewendet (Applikation von 20%iger Glukoselösung oral, nichtnutritives Saugen, Comfort-Maßnahmen, Beruhigung durch die Mutter). Die Gruppe der Frühgeborenen unter 1500g Geburtsgewicht wurden meist kurz vor der Entlassung nach Hause geimpft. Die Gruppe der Late Preterms und die der Reifgeborenen wurden bei der Entlassung für den Impftermin erneut in die Klinik einbestellt.

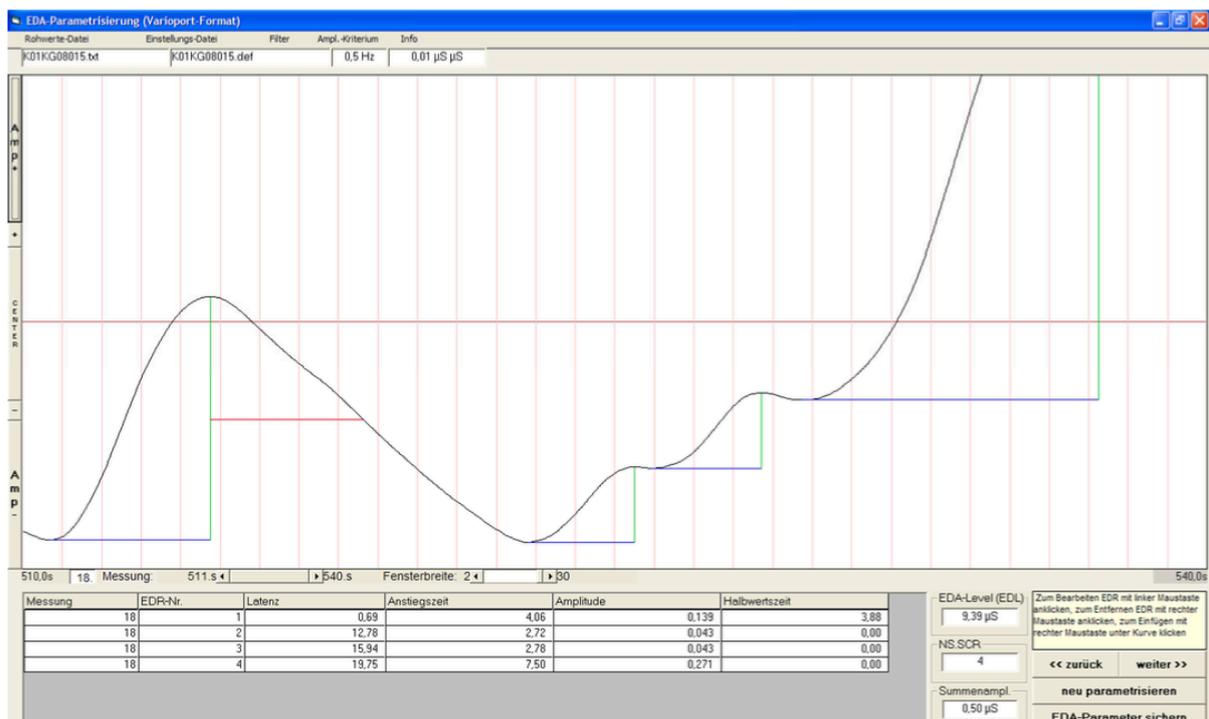
3.2.3 Messung der Hautleitfähigkeit vor, während und nach dem Schmerzstimulus

Während der schmerzhaften Routineprozedur wurde die plantare Hautleitfähigkeit gemessen. Sie ist als Maß der Reaktion eines Individuums auf Stress gut etabliert und spiegelt die Aktivität des sympathischen Nervensystems wider [19, 49]. Durch Stress oder Schmerz kommt es durch Ausschüttung von Acetylcholin in die postganglionären Synapsen der palmaren und plantaren Schweißdrüsen zu vermehrter Schweißproduktion. Dies lässt die Leitfähigkeit der Haut für elektrischen Strom steigen. Um dies zu messen wurden zwei Elektroden, die bei Früh- und Neugeborenen auch routinemäßig zur EKG-Ableitung genutzt werden, an der Fußsohle befestigt. Die Hautleitfähigkeit wurde zwei Minuten vor und zwei Minuten nach dem Schmerzstimulus aufgezeichnet. Hierzu wurde das Gerät Varioport B der Firma Becker meditec (Karlsruhe, Deutschland) verwendet.



Grafik 6: Aufzeichnungsgerät von Varioport
http://www.emotion-salzburg.org/images/VarioPort_small.jpg

Nach der Aufzeichnung der Daten wurden diese mit Hilfe eines Analog-Digital-Converters digitalisiert und mit der Software Variograph dargestellt. Die Auswertung erfolgte mit dem Programm EDA Vario (F.Schäfer, Institut für physiologische Psychologie, Bergische Universität Wuppertal). Artefakte und Decken- und Bodeneffekte wurden per Hand nachparametrisiert. Es wurde sich an die Leitlinien von Boucsein gehalten [10]. Als Amplitudenkriterium legten wir eine Mindeststärke von $0,010 \mu\text{S}$ fest. Die Abtastrate lag bei 32/sek bei maximaler Empfindlichkeit. Der Messbereich lag zwischen 0 und $70 \mu\text{S}$. Die Speicherrate betrug 32Hz.



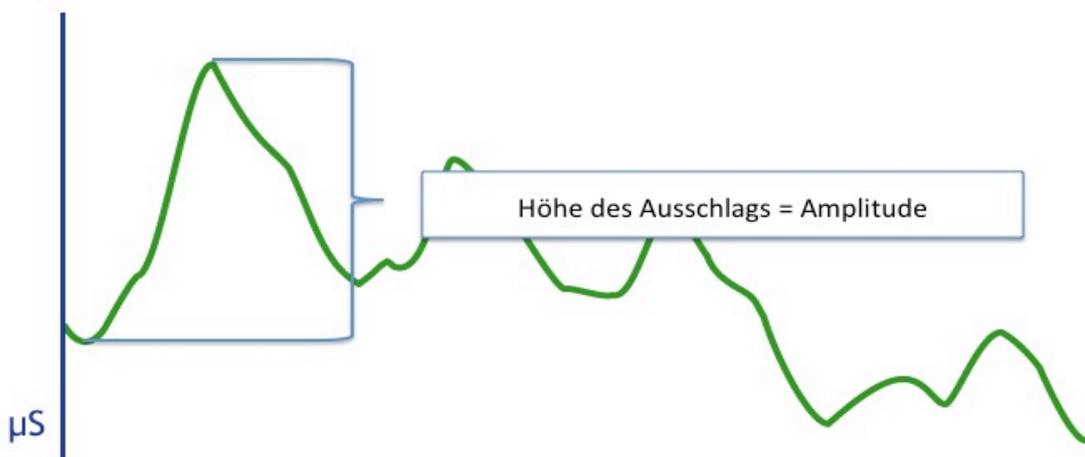
Grafik 7: Beispielhafte Darstellung der Hautleitfähigkeitskurve im Programm EDA Vario[35]

In der Variograph-Maske ist der Verlauf der Hautleitfähigkeit als Linie dargestellt. Die x-Achse stellt die Zeit, die y-Achse die Hautleitfähigkeit dar. In der Auswertung einer solchen Messung stellt sich die Hautleitfähigkeit in Ruhe idealerweise als nahezu horizontale Linie dar ohne große Ausschläge nach oben oder unten. Ein gemittelter Wert einer solchen Ruhemessung ist das Hautleitfähigkeits-Level oder skin conductance level (SCL). Das Hautleitfähigkeits-Level ist unabhängig von einzelnen Reizen. Bei vermehrter Schweißsekretion kommt es insgesamt auch zu einem höheren Hautleitfähigkeits-Level.

Nach dem Schmerz-Stimulus kommt es zu phasischen Veränderungen der Hautleitfähigkeit. In der Auswertung sieht man einen Anstieg und Abfall der HL-Linie.

Generell wird die Änderung der Leitfähigkeit als Hautleitfähigkeits-Aktivität bezeichnet oder als skin conductance response, SCR.

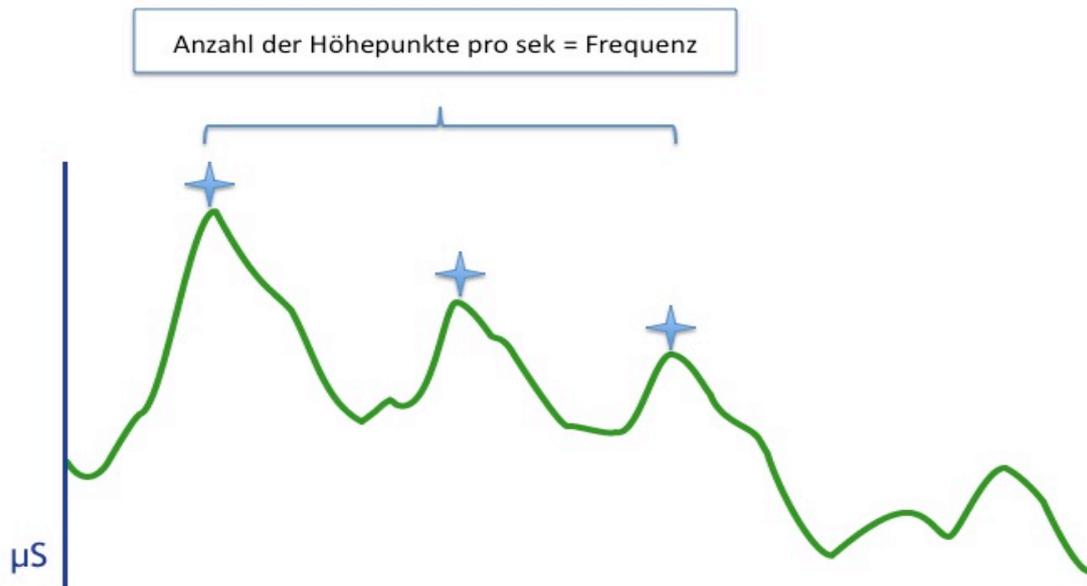
Die Hautleitfähigkeits-Aktivität kann in ihrer Amplitude und in ihrer Frequenz beschrieben werden. Die Differenz von der Grundlinie bis zu einem Höhepunkt wird als Amplitude bezeichnet. Nach dem Höhepunkt sinkt die Hautleitfähigkeit wieder für kurze Zeit, bevor es zu einem weiteren Anstieg und einem neuen Höhepunkt kommt. Nach jedem Stimulus kommt es wegen der phasisch vermehrten Ausschüttung der Schweißflüssigkeit zu vielen aufeinander folgenden Höhepunkten. Danach kehrt die Hautleitfähigkeit wieder zu ihrer Grundrate zurück. Zur Objektivierung können die Werte der Amplituden über einen gewissen Zeitraum, zum Beispiel eine Sekunde, summiert werden. Diese als Amplitudensummen bezeichneten Werte lassen sich nun gut miteinander vergleichen.



Grafik 8a: typischer Ablauf einer phasischen Erhöhung der Hautleitfähigkeit

Die Anzahl der Höhepunkte, die die Hautleitfähigkeit nach einem Stimulus erreicht, wird als Frequenz gemessen. Genauer wird als Frequenz die Anzahl der Höhepunkte pro Sekunde angegeben. In Ruhe ist die Frequenz der Hautleitfähigkeit gering, nach einem Stimulus steigt sie typischerweise an, bevor sie nach einer bestimmten Zeit wieder absinkt.

So kann die Hautleitfähigkeit insgesamt in drei Qualitäten beschrieben werden. [35]



Grafik 8b: typischer Ablauf einer phasischen Erhöhung der Hautleitfähigkeit

Alle erhobenen Daten (Patientendaten, Berührungsschwelle, Hautleitfähigkeit) wurden in eine SPSS-Maske überführt für die statistische Auswertung.

3.2.4 Statistik

Zur statistischen Auswertung wurde die Software IBM SPSS 23 genutzt (IBM, SPSS Inc, Chicago, USA). Um die Dynamik der Längsschnittbeobachtung darzustellen wurden Differenzen und Verhältnisse gebildet. Die Variablen sind als arithmetisches Mittel oder Median dargestellt. Das Signifikanzlevel wurde auf $<0,05$ festgelegt. Zum Feststellen der Normalverteilung wurde der Shapiro-Wilk-Test benutzt. Lag eine Normalverteilung vor, wurde per einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) nach signifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen gesucht. War die Variable nicht normalverteilt, wurde der Kruskal-Wallis-Test eingesetzt. Lag ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor, wurden diese mit posthoc-Tests untereinander verglichen. Bei Normalverteilung mittels Scheffé-Test, bei nicht normalverteilten Daten mittels Mann-Whitney-U-Test. Zudem wurden einzelne Variablen der selben Gruppe miteinander verglichen. Hierzu wurde der Wilcoxon-Test verwendet.

4. Ergebnisse

Es können die Ergebnisse von 121 untersuchten Kindern präsentiert werden (61 Frühgeborene <1500g Geburtsgewicht, 30 Frühgeborene >1500g Geburtsgewicht und 30 Reifgeborene). 63 Frühgeborene unter 1500g Geburtsgewicht konnten primär in die Studie eingeschlossen werden. 61 von Ihnen beendeten die Studie (97%), ein Kind musste in ein anderes Krankenhaus verlegt werden, ein weiteres wurde unbeabsichtigter Weise geimpft ohne Beobachtung durch das Studien-Team. Bei den Frühgeborenen über 1500g Geburtsgewicht wurden 36 Kinder in die Studie eingeschlossen. Sechs (16%) erschienen nicht zum Impftermin. Zudem wurden 40 Reifgeborene in die Studie eingeschlossen, 10 von ihnen (33%) erschienen nicht zum Impftermin.

4.1 Patientencharakteristika

Die drei Gruppen unterschieden sich signifikant in allen Charakteristika, außer im Geschlecht. Definitionsgemäß hatten die kleinen Frühgeborenen ein niedrigeres Gestationsalter und Geburtsgewicht als die Late Preterms und diese wiederum als die Reifgeborenen. Auch die Anzahl der Krankenhaustage (79 vs 14 vs 5) unterschieden sich signifikant. Ebenso verhielt es sich mit den schmerzhaften Ereignissen. Auch das Alter bei Impfung zeigte sich unterschiedlich. Das postnatale Alter war bei den Frühgeborenen höher, das korrigierte Alter niedriger als bei den Reifgeborenen.

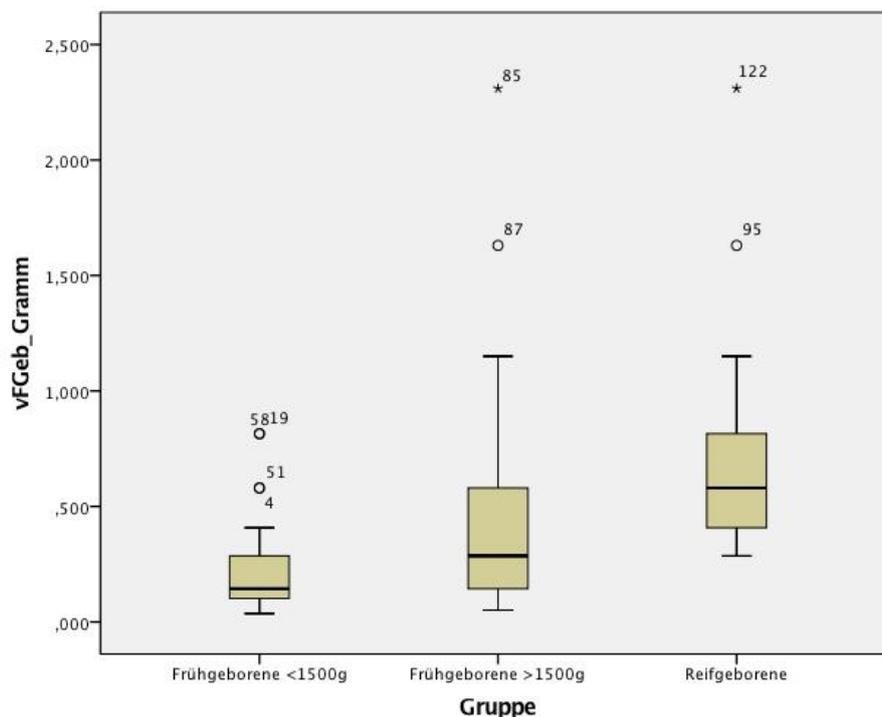
	Very preterm (n = 61)	Late preterm (n = 30)	Full-term (n = 30)	p-Value
Gestational age (mean, SD)	27.6 (2.8)	34.2 (1.4)	38.9 (1.6)	<0.001
Birthweight (mean, SD)	968 (305)	2205 (484)	3483 (550)	<0.001
Male (n;%)	28 (46)	13 (43)	18 (60)	0.355
Maternal age (mean, SD)	31 (4.5)	35 (4.2)	33 (4.7)	<0.001
Hospital stay (mean, SD)	79 (37)	14 (9)	5 (2)	<0.001
CRIB Score (median, range)	7 (1-19)	n.a.	n.a.	n.a.
Painful events (median, range)	139 (23-1007)	14 (5-34)	1 (1-3)	<0.001
Painful events (n;%)				
1-10	0	8 (27)	30 (100)	
11-100	30 (49)	22 (73)	0	
>100	31 (51)	0	0	<0.001
Chronological age at vaccination (month, mean, SD)	3.6 (0.7)	3.5 (0.8)	2.7 (0.4)	<0.001
Corrected age at vaccination (week, mean, SD)	2 (3.9)	8 (2.6)	10 (2.8)	<0.001

Grafik 9: Patientencharakteristika

4.2 Berührungsempfindlichkeit

Die Berührungsempfindlichkeit wurde bei Geburt und zum Impftermin mittels von-Frey-Filamenten ermittelt.

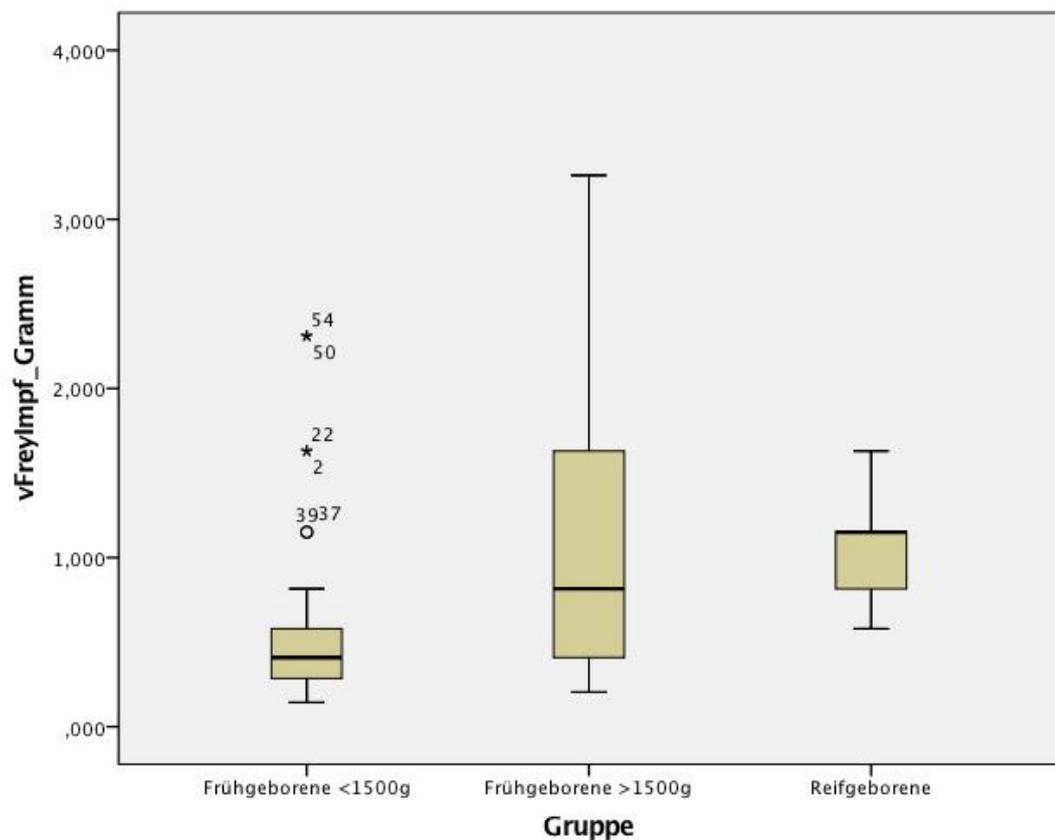
Bei Geburt zeigten die Frühgeborenen unter 1500g Geburtsgewicht (Gestationsalter im Mittel 28. Schwangerschaftswochen) die niedrigste Reflexschwelle (im Mittel 0,188g), gefolgt von den Late Preterms (GA 34 SSW, Reflexschwelle im Mittel 0,469g). Die Reifgeborenen (GA 39 SSW) hatten die höchste Schwelle (0,660g). Die Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten sich jeweils signifikant (Kruskall-Wallis $<0,001$, alle paarweisen post hoc Tests $<0,05$).



Grafik 10: Reflexschwelle bei Geburt in Gramm (als Boxplots mit Median (Querstrich), Quartilen (Rechteck), Minimum und Maximum sowie Extremwerten)

Zum Zeitpunkt der Impfung zeigten die Frühgeborenen <1500g eine Reizschwelle von 0,547 Gramm. Die Late Preterms hatten eine Schwelle von 1,071 Gramm und die

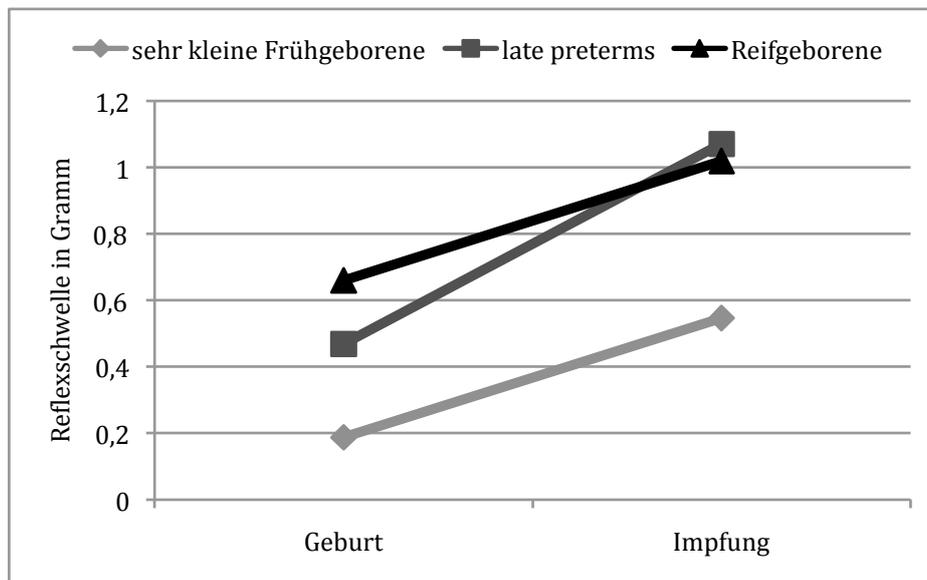
Reifgeborenen lag bei 1,020 Gramm. Zunächst lässt sich feststellen, dass alle drei Gruppen beim Impftermin eine signifikant höhere Reizschwelle hatten als bei Geburt (Wilcoxon $<0,001$). Die sehr kleinen Frühgeborenen haben weiterhin eine signifikant niedrigere Schwelle als die Late Preterms ($p=0,001$) und als die Reifgeborenen ($p<0,001$). Zwischen den Late Preterms und den Reifgeborenen zeigte sich hier kein signifikanter Unterschied mehr ($p=0,484$), die Late Preterms haben sogar eine leicht höhere Reizschwelle als die Reifgeborenen (1,07g vs 1,02g).



Grafik 11: Reflexschwelle bei Impfung in Gramm als Boxplots

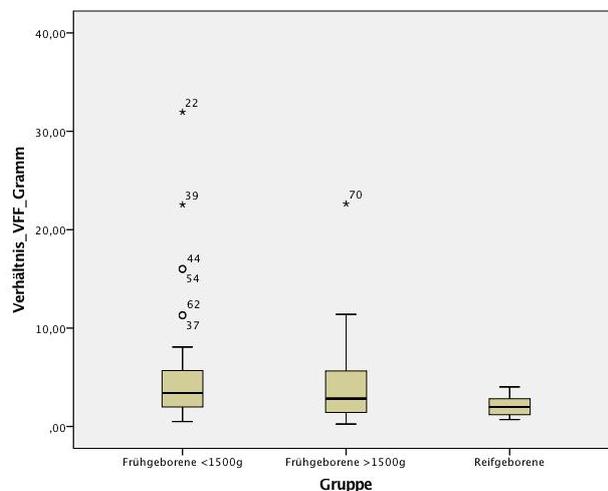
Bezüglich des Anstiegs der Berührungsschwelle zwischen Geburt und Impftermin zeigen die Late Preterms die größte absolute Differenz in Gramm (0,507g), gefolgt von den Reifgeborenen mit 0,409g. Die kleinen Frühgeborenen zeigten den geringsten absoluten

Anstieg mit 0,366g. Dieser Unterschied zeigte sich nicht statistisch signifikant (Kruskall-Wallis $p=0,222$).



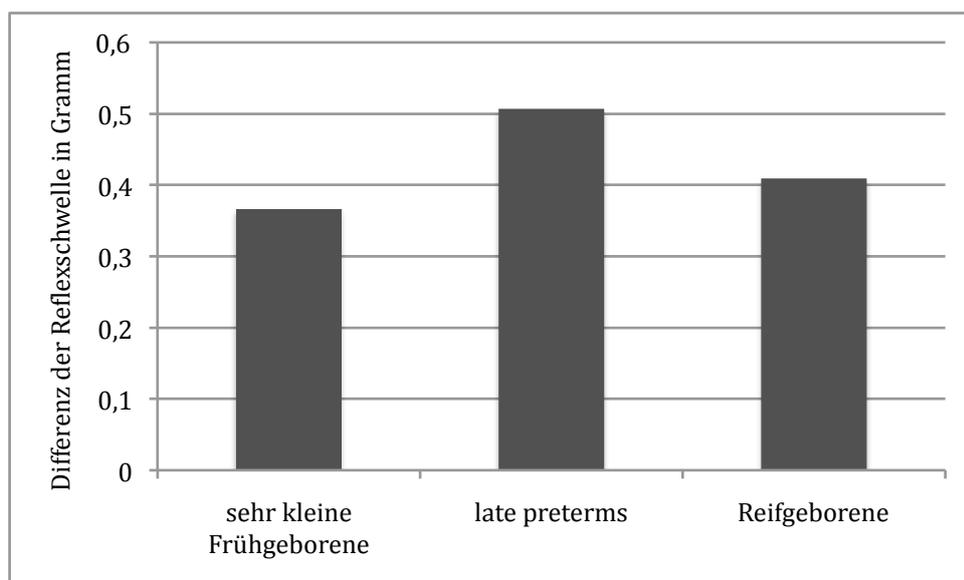
Grafik 12: Reflexschwelle der drei Gruppen (Mittelwert, in Gramm) zum Zeitpunkt der Geburt und der ersten Impfung,

Setzt man die Reflexschwelle während der Impfung ins Verhältnis zu der bei Geburt, zeigt sich, dass die kleinen Frühgeborenen verhältnismäßig den größten Unterschied zwischen Geburt und Impfung zeigen (Faktor 4,982). Die Late Preterms zeigen ein Verhältnis von durchschnittlich 4,619, die Reifgeborenen eines von 1,972. Zwischen den kleinen Frühgeborenen und den Late Preterm zeigt sich kein signifikanter Unterschied in dieser Variable ($p=0,61$). Beide Gruppen zeigen aber ein Verhältnis, dass signifikant größer ist als das der Reifgeborenen (Kruskall-Wallis $p=0,004$ und Mann-Whitney-U-Test $p=0,001$ bzw. $p=0,019$).

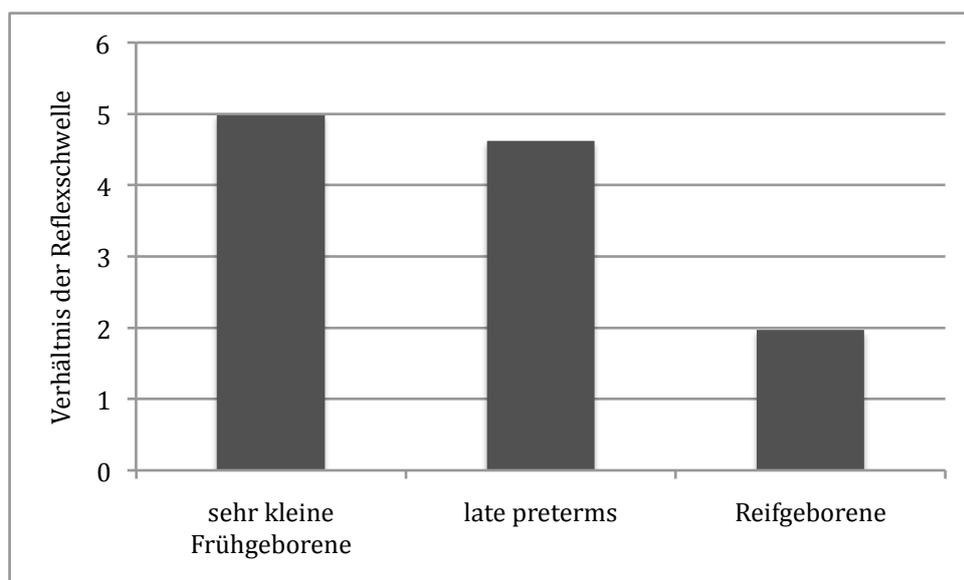


Grafik 13: Quotient der Reflexschwelle in Gramm (y-Achse: Quotient aus Impfung : Geburt) als Boxplots

Die Reizschwelle ist also bei den Frühgeborenen im selben Zeitraum verhältnismäßig mehr angestiegen als bei den Reifgeborenen. Dabei konnten die Late Preterms soweit aufholen, dass kein signifikanter Unterschied mehr zwischen ihnen und den Reifgeborenen zu messen war.



Grafik 14: Differenz der Reflexschwelle (Reizschwelle Impfung – Reizschwelle Geburt) in Gramm. Dargestellt sind jeweils die Mittelwerte.

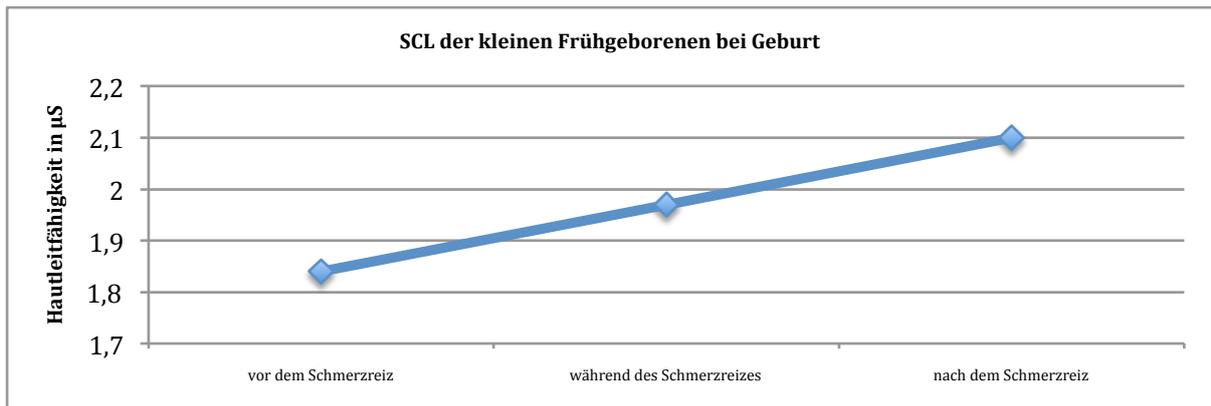


Grafik 15: Verhältnis der Reflexschwelle (Reflexschwelle Impfung : Reflexschwelle Geburt). Mittelwerte.

4.3 Hautleitfähigkeit

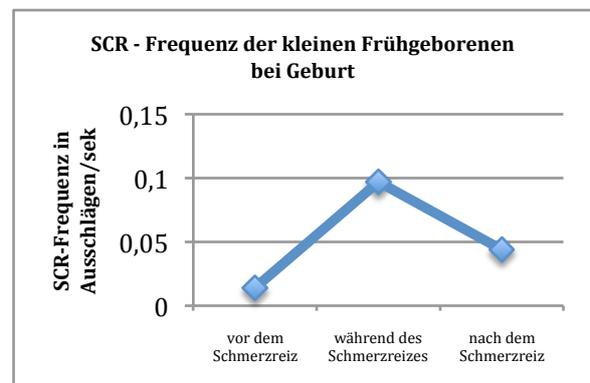
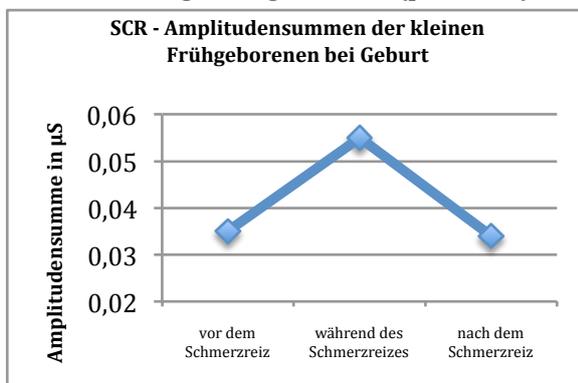
4.3.1 Frühgeborene unter 1500g Geburtsgewicht

Die sehr kleinen Frühgeborenen zeigten bei Geburt ein Hautleitfähigkeits-Level (skin conductance level – SCL) von 1,84 μS . Während des Schmerzreizes stieg das SCL auf 1,97 μS an und blieb auch nach Beendigung der Prozedur mit 2,10 μS erhöht (Mittelwerte). Der Anstieg zeigte sich statistisch signifikant ($p=0,003$).



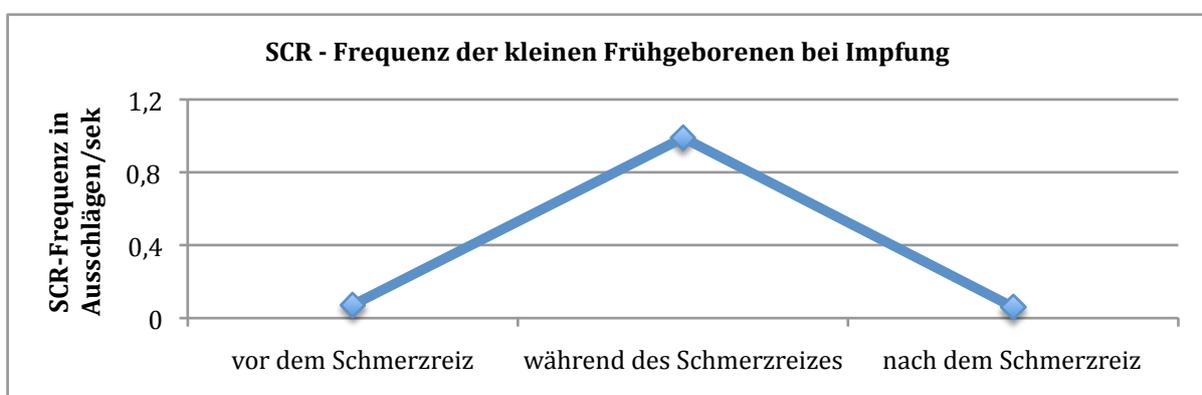
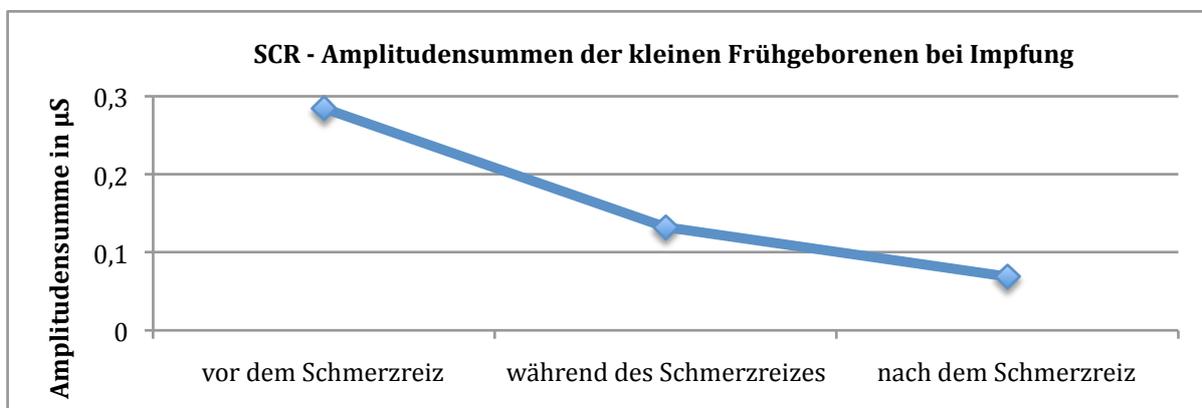
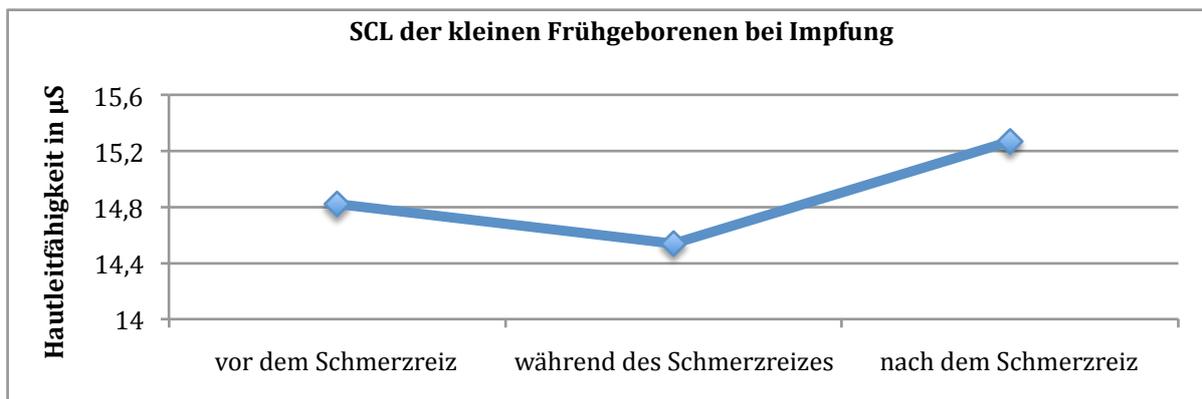
Grafik 16: Hautleitfähigkeits-Level der Frühgeborenen <1500g GG postpartal vor, während und nach dem Schmerzereignis als Mittelwerte.

Bezüglich der Hautleitfähigkeits-Aktivität (skin conductance response – SCR) zeigten die kleinen Frühgeborenen bei Geburt vor dem Schmerzreiz eine Aktivitätsrate von 0,035 Ausschlägen pro Sekunde bei Amplitudensummen von 0,014 μS . Während der Blutabnahme stieg die Rate auf 0,055/sek an, die Amplitudensummen stiegen auf 0,097 μS an. Nach dem Schmerzereignis sank die Aktivität wieder auf 0,034/sek und 0,044 μS Amplitudensumme. Hier zeigte sich lediglich das Absinken der Aktivitätsrate nach dem Schmerzereignis signifikant ($p=0,047$).



Grafiken 17 und 18: Hautleitfähigkeits-Aktivität im Sinne der Amplitudensummen und Frequenz der Frühgeborenen <1500g GG postpartal

Beim Impftermin zeigte die Gruppe ein Hautleitfähigkeitslevel von 14,82 μS . Während und nach dem Schmerzereignis änderte sich dieses nicht signifikant ($p=0,844$ bzw $0,198$). Die Aktivitäts-Rate war zunächst bei 0,072/sek, stieg dann auf 0,991/sek an und sank nach dem Schmerzereignis auf 0,060/sek ab. Die Amplitudensummen änderten sich vor und während des Schmerzereignisses nicht signifikant (0,285 vs 0,132 μS). Nach der Blutabnahme sanken sie auf 0,069 μS ab. Sowohl das Absinken der Amplitudensummen, als auch das der Aktivitäts-Rate zeigte sich signifikant ($p=0,024$ bzw $0,001$).



Grafiken 19-21: Hautleitfähigkeits-Level (19) und -Aktivität als Amplitudensummen (20) und Frequenz (21) der Frühgeborenen <1500g GG zum Zeitpunkt der Impfung

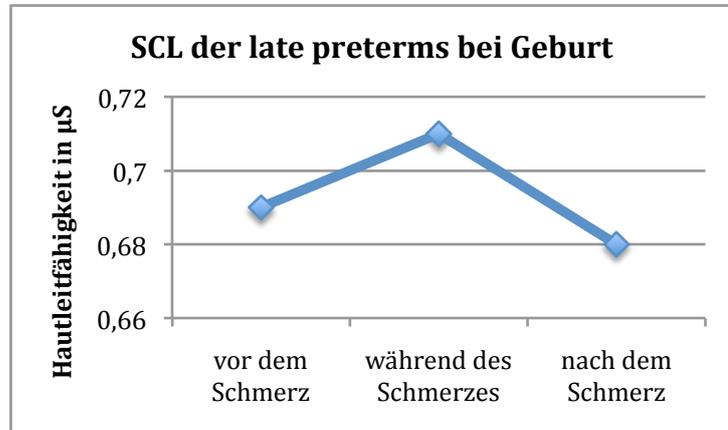
Zum Zeitpunkt der Impfung hatten die Frühgeborenen ein signifikant höheres Hautleitfähigkeitslevel als bei Geburt, sowohl vor als auch während und nach dem Schmerzereignis (p je $<0,001$). Die Hautleitfähigkeits-Aktivität im Sinne von Amplitudensummen und Frequenz unterschieden sich zu den beiden Zeitpunkten nicht signifikant. Auch in der Dynamik vor, während und nach dem Schmerzereignis zeigten sich keine Unterschiede im Vergleich von Geburt und Impfung, außer die Differenz der Amplitudensummen nach dem Schmerzereignis, hier zeigte sich bei der Impfung ein stärkerer Abfall als bei der Geburt ($-0,059$ vs $-0,087 \mu\text{S}$, $p=0,033$).

Absolute SC-Werte Frühgeborene <1500g	Geburt	Impfung	p
SCL vor dem Schmerz in μS	1,84	14,821	$<0,001$
SCL während des Schmerzes in μS	1,97	14,539	$<0,001$
SCL nach dem Schmerz in μS	2,10	15,269	$<0,001$
SCR-Frequenz vor dem Schmerz in n/sek	0,035	0,072	0,31
SCR-Frequenz während des Schmerzes in n/sek	0,055	0,991	0,686
SCR-Frequenz nach dem Schmerz in n/sek	0,034	0,06	0,195
SCR-Amplitudensummen vor dem Schmerz in μS	0,014	0,285	0,123
SCR-Amplitudensummen während des Schmerzes in μS	0,097	0,132	0,753
SCR-Amplitudensummen nach dem Schmerz in μS	0,044	0,069	0,084

Grafik 22: Hautleitfähigkeitswerte der Frühgeborenen <1500g GG bei Geburt und Impfung

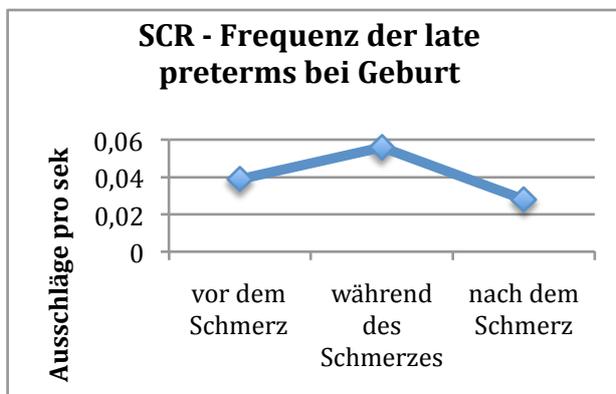
4.3.2 Frühgeborene über 1500g Geburtsgewicht (late preterms)

Die Late Preterms hatten bei Geburt ein Hautleitfähigkeits-Level von $0,69 \mu\text{S}$. Während der Impfung stieg dieses auf $0,71 \mu\text{S}$ an und sank danach wieder auf $0,68 \mu\text{S}$ ab. Diese Dynamik zeigte keine Signifikanz ($p=0,742$ bzw $0,279$).



Grafik 23: Hautleitfähigkeits-Level der late preterms postpartal

Die Aktivitäts-Rate der Hautleitfähigkeit war vor dem Schmerzereignis bei $0,039/\text{sek}$, stieg dann auf $0,056/\text{sek}$ an und fiel nach Ende der Blutentnahme auf $0,028/\text{sek}$ ab. Auch hier zeigte sich keine Signifikanz in der Dynamik ($p=0,655$ bzw $0,109$).



Grafik 24: Hautleitfähigkeits-Aktivität als Frequenz der late preterms postpartal

Die Amplitudensummen zeigten sich vor dem Schmerzereignis bei $0,235 \mu\text{S}$, während und nach dem Schmerzereignis veränderten sie sich nicht signifikant ($0,109$ bzw $0,008 \mu\text{S}$, $p=0,180$ bzw $0,109$).

Absolute SC-Werte der Late Preterms	Wert bei Geburt
SCL vor dem Schmerz in μS	0,69
SCL während des Schmerzes in μS	0,71
SCL nach dem Schmerz in μS	0,68
SCR vor dem Schmerz in n/sek	0,039
SCR während des Schmerzes in n/sek	0,056
SCR nach dem Schmerz in n/sek	0,028
Amplitudensummen der SCR vor dem Schmerz In μS	0,235
Amplitudensummen der SCR während des Schmerzes In μS	0,109
Amplitudensummen der SCR nach dem Schmerz In μS	0,008

Grafik 25: Hautleitfähigkeitswerte der Frühgeborenen >1500g GG postpartal

Beim Impftermin zeigten die Late Preterms ein Hautleitfähigkeits-Level von 45,864 μS . Dieses sank während der Impfung auf 44,636 μS und nach der Impfung auf 42,317 μS . Das Absinken war statistisch nicht signifikant ($p=0,679$ bzw 0,332).

Die Aktivitäts-Rate und die Amplitudensummen stiegen während der Impfung an und fielen danach wieder leicht ab, auch hier zeigte sich keine Signifikanz.

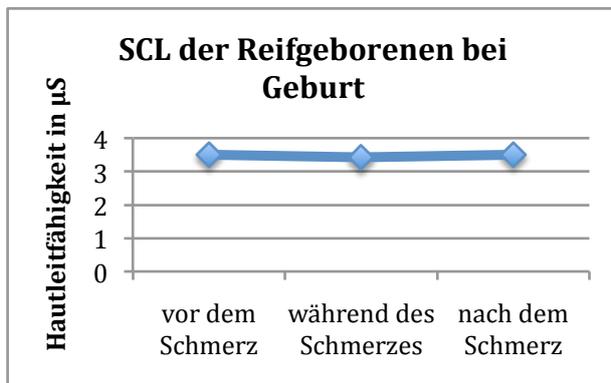
Im Vergleich zur Geburt haben auch die Late Preterms bei der Impfung ein signifikant höheres Hautleitfähigkeits-Level ($p<0,001$). Die Hautleitfähigkeits-Aktivität zeigt bei der Impfung weder in der Aktivitätsrate noch in den Amplitudensummen einen Unterschied zu den Werten bei Geburt. Auch die Dynamik vor, während und nach dem Schmerzereignis zeigt keine signifikanten Unterschiede. Lediglich das Absinken der Aktivitäts-Rate nach dem Schmerzereignis fiel bei der Impfung weniger stark aus als bei der Geburt (-0,026 vs -0,010 μS , $p=0,049$).

SC-Werte der Late Preterms im Vergleich	Geburt	Impfung	p
SCL vor dem Schmerz in μS	0,69	45,864	<0,001
SCL während des Schmerzes in μS	0,71	44,636	<0,001
SCL nach dem Schmerz in μS	0,68	42,317	<0,001
SCR vor dem Schmerz in n/sek	0,039	0,101	n.s.
SCR während des Schmerzes in n/sek	0,056	0,113	0,18
SCR nach dem Schmerz in n/sek	0,028	0,103	n.s.
Amplitudensummen der SCR v.Schm. In μS	0,235	0,163	n.s.
Amplitudensummen der SCR w.Schm. In μS	0,109	0,191	0,18
Amplitudensummen der SCR n.Schm. In μS	0,008	0,165	n.s.
Differenz der SCL vor / während d Schmerz in μS	0,049	-0,625	0,886
Differenz der SCL während / nach d Schmerz in μS	-0,005	-2,079	0,145
Verhältnis der SCL vor / während d Schmerz in μS	1,082	0,968	0,15
Verhältnis der SCL während / nach d Schmerz in μS	0,988	0,999	0,821
Differenz der SCR vor / während d Schmerz in μS	0,009	0,012	0,77
Differenz der SCR während / nach d Schmerz in μS	-0,026	-0,01	0,049
Verhältnis der SCR vor / während d Schmerz in μS	2,787	1,399	n.s.
Verhältnis der SCR während / nach d Schmerz in μS	0,438	1,164	n.s.
Differenz der Amplitudensummen der SCR vor / während	0,026	0,06	0,088
Differenz der Amplitudensummen der SCR während / nach	-0,148	-0,057	0,374
Verhältnis der Amplitudensummen der SCR vor / während	4,714	2,222	n.s.
Verhältnis der Amplitudensummen der SCR während / nach	0,14	1,503	n.s.

Grafik 26: Hautleitfähigkeitswerte der Frühgeborenen >1500g GG bei der Impfung

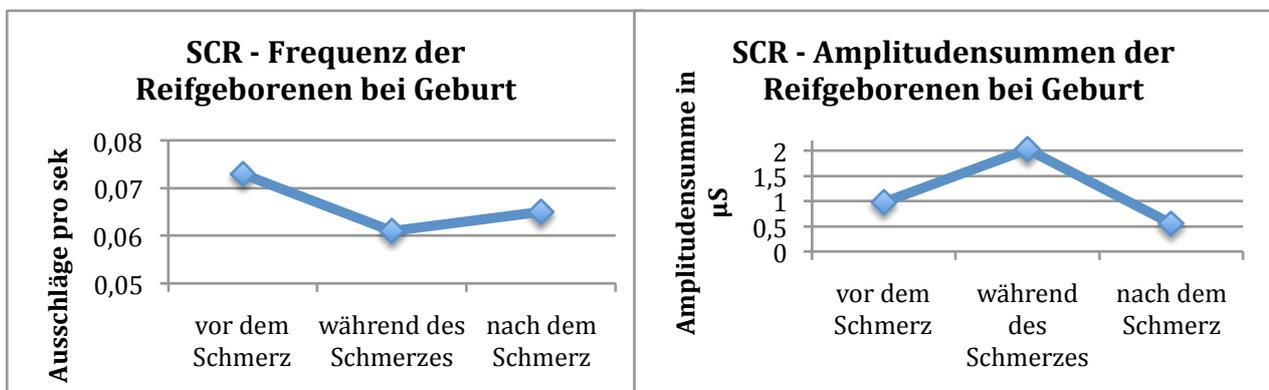
4.3.3 Reifgeborene

Die Reifgeborenen Kinder zeigten bei Geburt ein Hautleitfähigkeits-Level von 3,51 μS . Dieses sank während der Blutentnahme minimal ab (3,43 μS) und erreichte das Vorniveau nach dem Schmerzereignis wieder (3,51 μS , $p=0,977$).



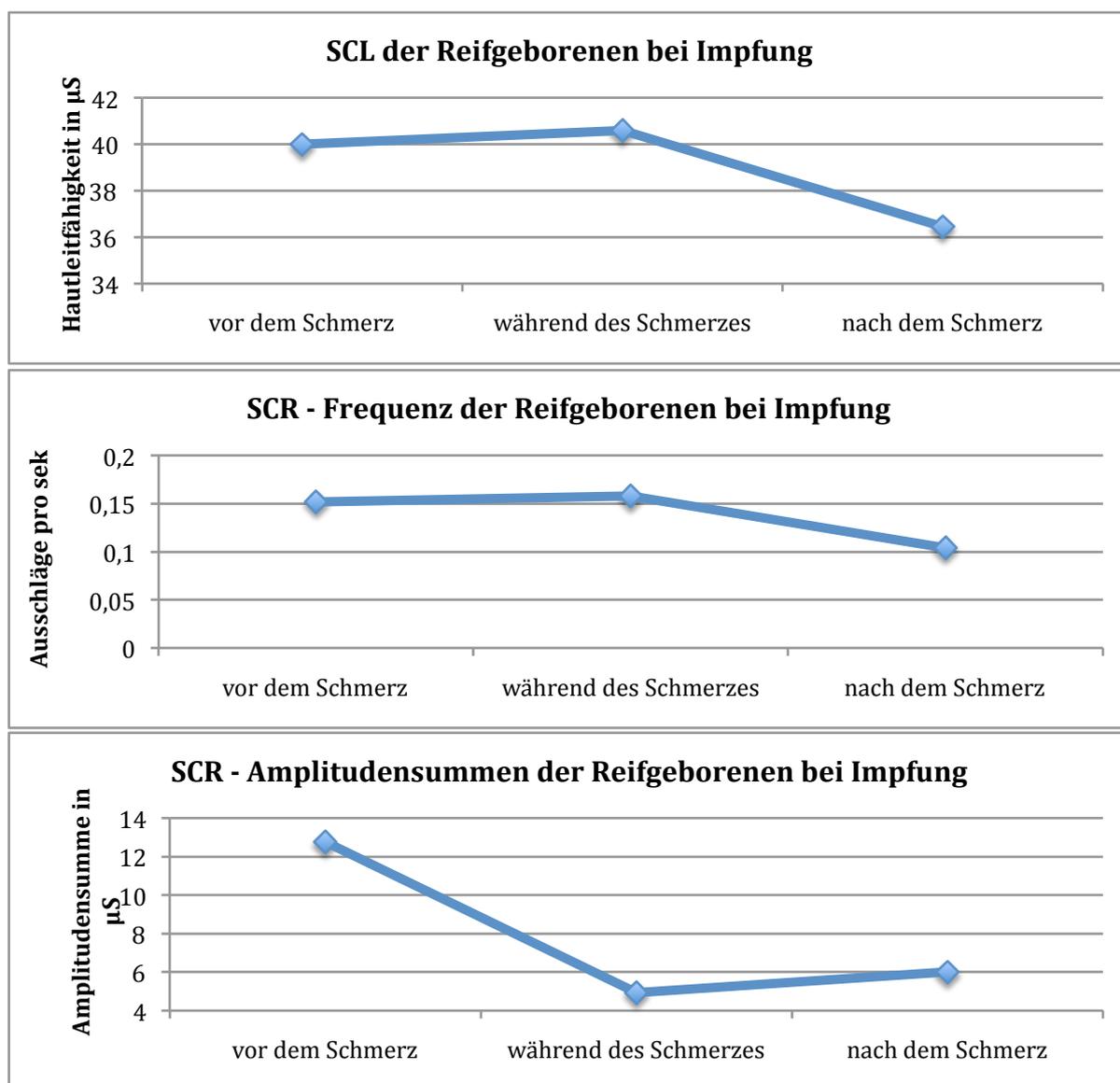
Grafik 27: Hautleitfähigkeits-Level der Reifgeborenen postpartal

Auch die Aktivitäts-Rate sank während der Blutentnahme ab (0,073 vs 0,061/sek) und stieg danach wieder an auf 0,065/sek. Diese Dynamik zeigte keine Signifikanz ($p=0,878$ bzw $p=1,000$). Die Amplitudensummen hingegen stiegen während der Blutentnahme signifikant an (0,977 vs 2,028 μS , $p=0,009$) und sanken danach wieder signifikant ab auf 0,552 μS ($p= 0,026$).



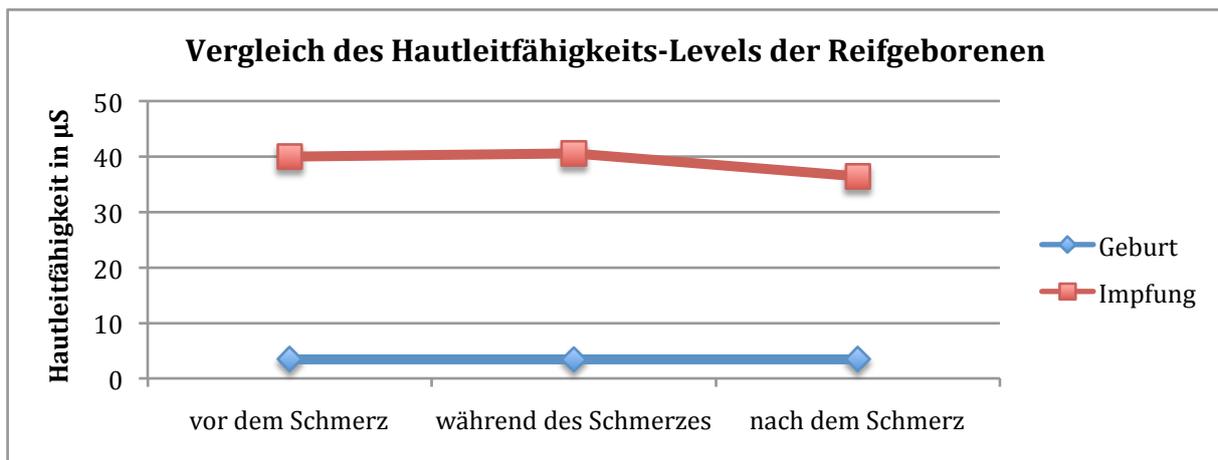
Grafiken 28 und 29: Hautleitfähigkeits-Aktivität als Frequenz und Amplitudensummen der Reifgeborenen postpartal

Bei der Impfung hatten die reifgeborenen Kinder ein Hautleitfähigkeits-Level von 39,995 μS . Dieses stieg während der Impfung auf 40,593 μS an und sank danach auf 36,451 μS ab. Hier zeigte sich keine Signifikanz in der Dynamik ($p=0,397$ bzw $0,092$). Bei der Hautleitfähigkeits-Aktivität zeigte die Aktivitätsrate einen Anstieg während des Schmerzereignisses, danach sank sie wieder auf Vorniveau ab. Die Amplitudensummen hingegen sanken während des Schmerzereignisses ab.



Grafiken 30-32: Hautleitfähigkeitswerte als -Level (30), -Aktivität i.S. von Frequenz (31) und Amplitudensummen (32) der Reifgeborenen zum Zeitpunkt der Impfung

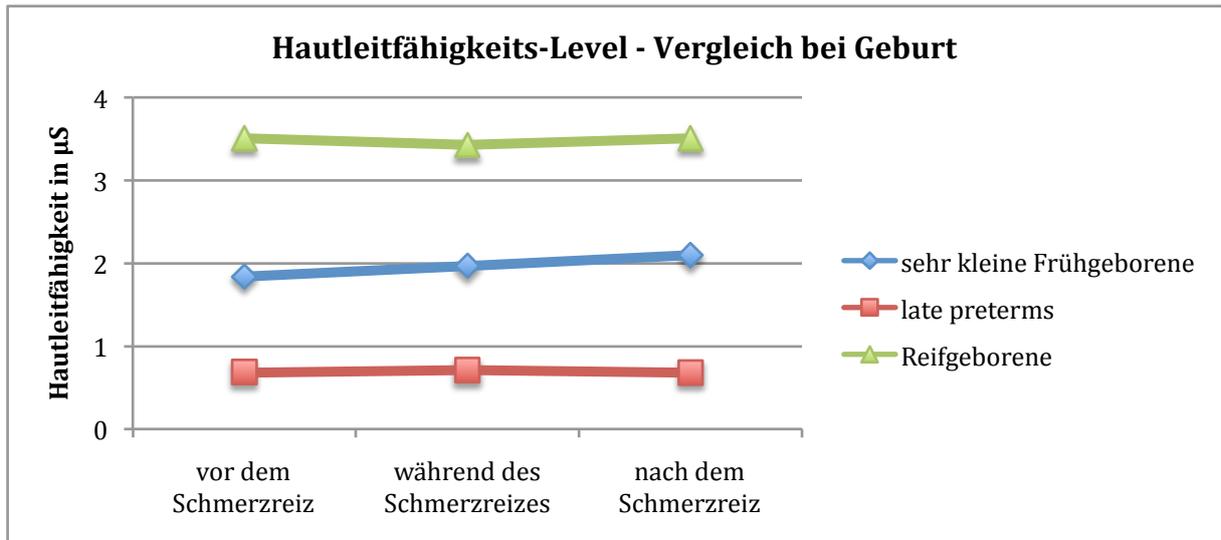
Im Vergleich zur Geburt hatten die Kinder bei der Impfung ein signifikant höheres Hautleitfähigkeitslevel ($p=0,028$). Auch die Aktivitäts-Rate und die Amplitudensummen während des Schmerzereignisses zeigten sich bei der Impfung signifikant höher als bei Geburt (für beides $p=0,043$). Vor und nach dem Schmerzereignis unterschieden sich diese Werte nicht signifikant. Die Dynamik vor, während und nach dem Schmerzereignis zeigte im Vergleich von der Geburt bis zum Impftermin in keinem gemessenen Parameter einen signifikanten Unterschied.



Grafik 33: Vergleich der Hautleitfähigkeits-Level der Reifgeborenen zu den beiden Beobachtungszeitpunkten

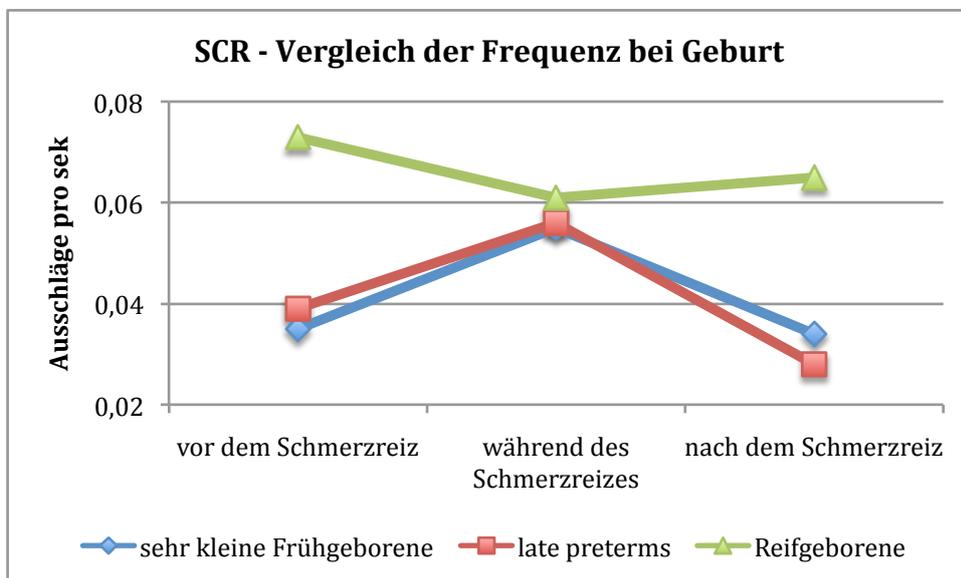
4.3.4 Vergleich der Gruppen untereinander bei Geburt

Die drei untersuchten Patientenkollektive zeigten in vielen Parametern signifikante Unterschiede. Bei der Geburt zeigten die Late Preterms die niedrigste Hautleitfähigkeit, sie war signifikant niedriger als die der Reifgeborenen und die der sehr kleinen Frühgeborenen, sowohl vor, als auch während und nach dem Schmerzereignis (Kruskall-Wallis $p=0,005$; $0,008$ und $0,007$). Die Reifgeborenen hatten bei Geburt das höchste Hautleitfähigkeits-Level, der Unterschied zu den kleinen Frühgeborenen zeigte sich nicht signifikant.



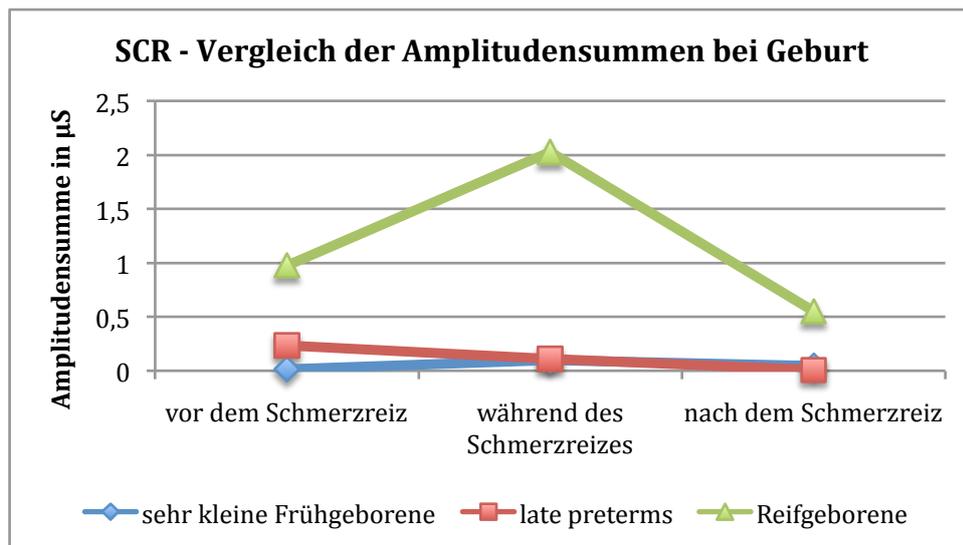
Grafik 34: Hautleitfähigkeits-Level der drei Gruppen bei Geburt

Die Aktivitäts-Rate der Hautleitfähigkeit (SCR-Frequenz) unterschied sich bei Geburt nicht signifikant unter den Gruppen. Während bei den Frühgeborenen-Gruppen ein Anstieg der Frequenz während des Schmerzereignisses beobachtet werden konnte, sank selbige bei den Reifgeborenen ab. Nach dem Schmerzereignis zeigte sich eine gegensätzliche Entwicklung.



Grafik 35: Hautleitfähigkeits-Aktivität als Frequenz der drei Gruppen postpartal

Bei den Amplitudensummen zeigten sich signifikante Unterschiede, die Reifgeborenen zeigten die höchsten Werte, sie waren signifikant höher als die der beiden Frühgeborenen-Gruppen (Kruskall-Wallis jeweils $p < 0,001$; Ausnahme ist der Unterschied der Amplitudensummen zwischen Late Preterms und Reifgeborenen vor dem Schmerzereignis $p = 0,225$). Die Amplitudensummen der Late Preterms zeigten sich höher als die der kleinen Frühgeborenen, allerdings ohne statistische Signifikanz.



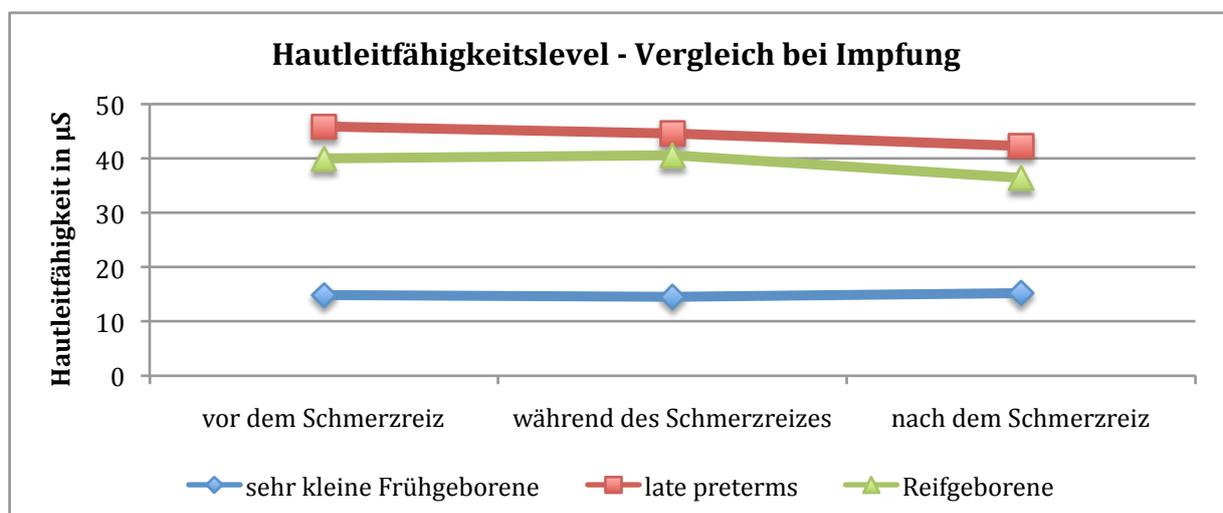
Grafik 36: Hautleitfähigkeits-Aktivität als Amplitudensummen der drei Gruppen postpartal
 Auch der Anstieg und Abfall der Hautleitfähigkeits-Parameter unterschied sich zwischen den Gruppen. Während des Schmerzereignisses stieg das Hautleitfähigkeits-Level der Reifgeborenen absolut stärker an als das der Frühgeborenenengruppen ($p = 0,015$ bzw $p < 0,001$). Das Level der Late Preterms stieg wiederum signifikant mehr an als das der kleinen Frühgeborenen ($p = 0,028$). Ins Verhältnis gesetzt zeigte sich kein signifikanter Unterschied mehr zwischen Reifgeborenen und Late Preterms, beide Gruppen zeigten aber weiterhin einen höheren Anstieg als die kleinen Frühgeborenen. Nach dem Schmerzereignis zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Dynamik des Hautleitfähigkeits-Levels. Bemerkenswert ist allerdings, dass das Hautleitfähigkeits-Level der kleinen Frühgeborenen nach dem Schmerzereignis weiter erhöht blieb, während das der Late Preterms und der Reifgeborenen wieder absank. In der Dynamik der Aktivitäts-Rate bei Geburt zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. In absoluten Zahlen stiegen die Amplitudensummen bei den Reifgeborenen signifikant höher an als bei den Frühgeborenen-Gruppen (jeweils $p < 0,001$). Nach dem Schmerzereignis fielen die Werte auch wieder signifikant stärker ab ($p = 0,002$ und $p = 0,003$). Im Verhältnis ergaben sich keine signifikanten Unterschiede diesbezüglich.

Daten bei Geburt	sehr kleine Frühgeborene	p1	late preterms	p2	Reifgeborene	p3	ANOVA/KW
SCL vor dem Schmerz in μS	1,84	0,002	0,69	0,019	3,51	0,527	0,005
SCL während des Schmerzes in μS	1,97	0,003	0,71	0,025	3,43	0,68	0,008
SCL nach dem Schmerz in μS	2,10	0,002	0,68	0,041	3,51	0,802	0,007
SCR Frequenz vor dem Schmerz in n/sek	0,035	0,68	0,039	0,29	0,073	0,017	0,054
SCR Frequenz während des Schmerzes in n/sek	0,055	n.s.	0,056	n.s.	0,061	n.s.	0,398
SCR Frequenz nach dem Schmerz in n/sek	0,034	0,718	0,028	0,365	0,065	0,025	0,077
SCR Amplitudensummen vor dem Schmerz in μS	0,014	0,191	0,235	0,225	0,977	<0,001	<0,001
SCR Amplitudensummen während des Schmerzes in μS	0,097	0,101	0,109	0,027	2,028	<0,001	<0,001
SCR Amplitudensummen nach dem Schmerz in μS	0,044	0,16	0,008	0,004	0,552	<0,001	<0,001

Grafik 37: Hautleitfähigkeitswerte der drei Gruppen bei Geburt in der Übersicht

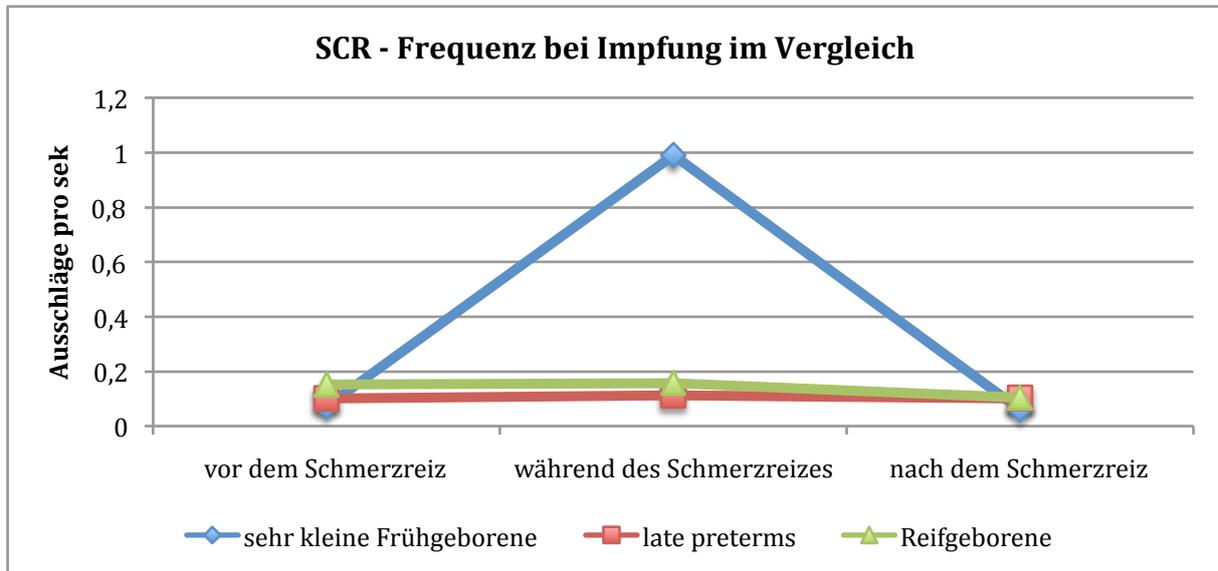
4.3.5 Vergleich der Gruppen untereinander bei der Impfung

Beim Impftermin besaßen die Late Preterms die höchste Hautleitfähigkeit, gefolgt von den Reifgeborenen und den kleinen Frühgeborenen. Hier war jeweils der Unterschied zu den kleinen Frühgeborenen signifikant ($p < 0,001$ bzw $p = 0,015$). Auch während und nach der Impfung änderte sich dieses Verhältnis nicht. Wie bereits bei der Geburt fiel das Level der sehr kleinen Frühgeborenen nach dem Schmerzreiz nicht ab sondern blieb erhöht während das Level der anderen beiden Gruppen absank.



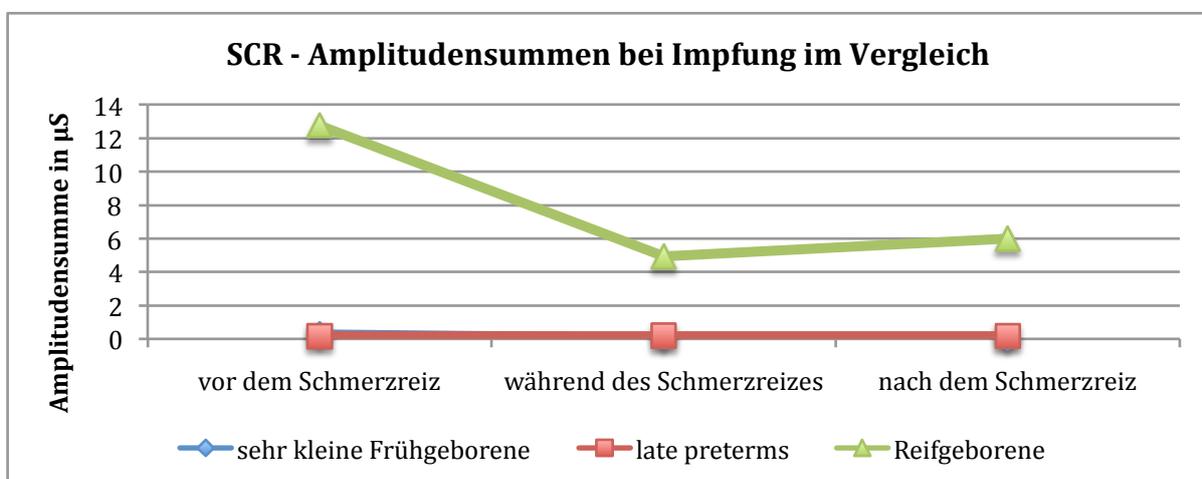
Grafik 38: Hautleitfähigkeits-Level der drei Gruppen bei der Impfung

Bezüglich der Aktivitäts-Rate zeigten die Reifgeborenen vor der Impfung signifikant höhere Werte als die Late Preterms und die kleinen Frühgeborenen. Während der Impfung war die Aktivitäts-Rate der kleinen Frühgeborenen am höchsten, signifikant höher als bei den Late Preterms und den Reifgeborenen. Nach der Impfung war die Verteilung wieder wie vor der Impfung.



Grafik 39: Hautleitfähigkeits-Aktivität als Frequenz der drei Gruppen bei der Impfung

Die Amplitudensummen waren bei den Reifgeborenen vor, während und nach der Impfung signifikant höher als bei den Frühgeborenen-Gruppen (jeweils $p < 0,001$). Vor der Impfung waren die Amplitudensummen bei den kleinen Frühgeborenen höher als bei den Late Preterms ($p = 0,009$). Während und nach der Impfung waren die Summen der Late Preterms höher als die der kleinen Frühgeborenen ($p = 0,002$ und $p < 0,001$).



Grafik 40: Hautleitfähigkeits-Aktivität als Amplitudensummen der drei Gruppen bei der Impfung

Daten bei Impfung	sehr kleine Frühgeborene	p1	late preterms	p2	Reifgeborene	p3	ANOVA/KW
SCL vor dem Schmerz in μS	14,821	<0,001	45,864	0,36	39,995	0,015	<0,001
SCL während des Schmerzes in μS	14,539	<0,001	44,636	0,644	40,593	0,006	<0,001
SCL nach dem Schmerz in μS	15,269	<0,001	42,317	0,198	36,451	0,015	<0,001
SCR Frequenz vor dem Schmerz in n/sek	0,072	0,066	0,101	0,033	0,152	0,001	0,002
SCR Frequenz während des Schmerzes in n/sek	0,991	0,002	0,113	0,094	0,158	0,002	<0,001
SCR Frequenz nach dem Schmerz in n/sek	0,06	0,001	0,103	0,817	0,104	0,077	0,004
SCR Amplitudensummen vor dem Schmerz in μS	0,285	0,009	0,163	<0,001	12,767	<0,001	<0,001
SCR Amplitudensummen während des Schmerzes in μS	0,132	0,002	0,191	0,001	4,934	<0,001	<0,001
SCR Amplitudensummen nach dem Schmerz in μS	0,069	<0,001	0,165	<0,001	6,003	<0,001	<0,001

Grafik 41: Hautleitfähigkeitswerte der drei Gruppen bei der Impfung als Übersicht

Betrachtet man das Ansteigen und Absinken der Parameter während der Impfung, zeigt sich kein Unterschied beim Anstieg des Hautleitfähigkeits-Levels zwischen den Gruppen. Nach der Impfung zeigen die kleinen Frühgeborenen einen Anstieg der Hautleitfähigkeit, während die anderen Gruppen einen Abfall selbiger zeigen ($p=0,030$). Bezüglich der Aktivitäts-Rate zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der Dynamik zwischen den Gruppen. Im Blick auf die Amplitudensummen ergab sich kein Unterschied zwischen den Late Preterms und den kleinen Frühgeborenen bezüglich der Dynamik. Die Reifgeborenen zeigten während der Impfung einen Abfall der Amplitudensummen, der signifikant unterschiedlich war zu den Frühgeborenen-Gruppen ($p=0,012$). Nach der Impfung zeigten die Reifgeborenen einen Anstieg der Amplitudensummen während die Frühgeborenen-Gruppen einen Abfall zeigten ($p=0,012$).

4.3.6 Entwicklung der Dynamik von der Geburt zur Impfung

Vergleicht man den Anstieg des Hautleitfähigkeits-Levels von der Geburt mit dem bei der Impfung, zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, ebenso verhält es sich beim Abfall der Hautleitfähigkeit nach dem Schmerzereignis. Bei der Aktivitätsrate der Hautleitfähigkeit zeigten die Reifgeborenen und die kleinen Frühgeborenen bei der Impfung einen stärkeren Anstieg als bei der Geburt. Die Late Preterms hingegen zeigen einen weniger starken Anstieg. Nach dem Schmerzereignis fallen die Aktivitätsraten der beiden Frühgeborenen-Gruppen bei der Impfung weniger stark ab als bei der Geburt, bei den Reifgeborenen fällt sie stärker ab. Die Amplitudensummen steigen bei den kleinen Frühgeborenen bei der Impfung stärker an als bei der Geburt, die Late Preterms und die Reifgeborenen zeigen hingegen einen weniger starken Anstieg. Bezüglich des Verlaufs nach dem Schmerzereignis zeigen alle Gruppen einen stärkeren Abfall der Amplitudensummen bei der Impfung als bei der Geburt. Alle Unterschiede zwischen den Gruppen zeigen sich hier nicht signifikant (Kruskall-Wallis zwischen $p=0,106$ und $p=0,867$).

4.4 Zusammenfassung Ergebnisteil

Einige Punkte der vorliegenden Ergebnisse können hervorgehoben werden. Die Berührungsschwelle nach Geburt zeigte sich in allen drei Patientengruppen signifikant unterschiedlich und abhängig vom Gestationsalter bzw Geburtsgewicht. Zum Impftermin zeigte sich diesbezüglich kein signifikanter Unterschied mehr zwischen Late Preterms und Reifgeborenen. Die kleinen Frühgeborenen hatten hingegen weiterhin signifikant niedrigere Berührungsschwellen. Beide Frühgeborenen-Gruppen hatten einen großen relativen Unterschied der Berührungsschwelle bei Geburt und Impfung, signifikant größer als bei den Reifgeborenen.

Die Hautleitfähigkeitsmessungen zeigten ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Das Hautleitfähigkeits-Level zeigte bei Geburt bei den Late Preterms die niedrigsten Werte. Sowohl die Reifgeborenen, als auch die kleinen Frühgeborenen zeigten signifikant höhere Werte. Beim Impftermin hingegen hatten die late preterms das höchste Hautleitfähigkeits-Level. Sie und die Reifgeborenen zeigten hier signifikant höhere Werte als die kleinen Frühgeborenen.

Die Frequenz der Hautleitfähigkeit zeigte bei Geburt bei beiden Frühgeborenen-Gruppen einen Anstieg während des Schmerzereignisses. Bei Impfung zeigten nur noch die kleinen Frühgeborenen diesen Anstieg. Die Reifgeborenen zeigten zu keiner Zeit einen Anstieg der SCR-Frequenz.

Die Amplitudensummen der Hautleitfähigkeit zeigten bei Geburt die höchsten Werte für die Reifgeborenen. Es folgten die Late Preterms und die kleinen Frühgeborenen zeigten die niedrigsten Werte. Nur die Reifgeborenen entwickelten einen signifikanten Anstieg der Summen während des Schmerzreizes. Bei Impfung hatten ebenfalls die Reifgeborenen die höchsten Amplitudensummen. Allerdings fielen die Werte dieses Mal während des Schmerzreizes ab. Die Frühgeborenengruppen zeigten insgesamt niedrigere Werte, die sich während des Schmerzereignisses nicht signifikant änderten.

5. Diskussion

5.1 Einordnung der Ergebnisse in die aktuelle Literatur

5.1.1 Berührungsschwelle

Die Testung der Reflexschwelle des kutanen Flexor-Reflexes ist ein validiertes und etabliertes Werkzeug, um die Berührungsempfindlichkeit als Maß für die individuelle Schmerzverarbeitung zu bestimmen [3, 4, 16]. In der aktuellen Literatur finden sich vor allem Querschnittsuntersuchungen unterschiedlicher Patientenkollektive. Zudem gibt es einige Untersuchungen, die einzelne Kollektive longitudinal untersucht haben [34]. In der von uns durchgeführten Untersuchung wurden erstmals Neugeborene mit einem Gestationsalter von 22 bis 42 Schwangerschaftswochen post menstruationem longitudinal bis zu einem postnatalen Alter von bis zu vier Monaten beobachtet. Die erhobenen Daten zeigen, dass Neugeborene je nach Gestationsalter eine unterschiedliche Berührungsschwelle besitzen. Extrem unreife Frühgeborene besitzen eine niedrigere Berührungsschwelle als Late Preterms. Diese wiederum haben eine niedrigere Schwelle als reifgeborene Kinder. Diese Ergebnisse sind kongruent mit denen vorheriger Untersuchungen, vor allem von Fitzgerald et al, in denen die Berührungsschwelle von Frühgeborenen ab der 27. Schwangerschaftswoche in der Neonatalzeit untersucht wurde [16][3][4]. Die Berührungsschwelle in diesen Untersuchungen lag höher als die unserer Erhebung. Dies könnte unter anderem am unterschiedlichen postnatalen Alter liegen. Fitzgerald et al untersuchten die Kinder vor allem in Querschnittsuntersuchungen, sie hatten ein postnatales Alter von bis zu 15 Wochen. Die Kinder unserer Erhebung hatten in der ersten Untersuchungsphase alle ein postnatales Alter von 36 bis 72 Stunden. Unsere Studie erweitert die Erkenntnisse vorheriger Untersuchungen zudem insofern, als dass zum einen Kinder in noch niedrigerem Gestationsalter ab 22 Schwangerschaftswochen untersucht wurden. Zum anderen wurde das Patientenkollektiv über die Neonatalphase hinaus beobachtet. Erwartungsgemäß zeigten die sehr unreifen Kinder noch geringere Berührungsschwellen als die Frühgeborenen in vorherigen Untersuchungen. Die noch sehr unreife Haut der Frühgeborenen mit der fehlenden dermo-epidermalen Differenzierung könnte ein Hauptgrund für die signifikanten Unterschiede der Berührungsempfindlichkeit sein [11]. Zudem haben Fitzgerald et al an Rattenversuchen

gezeigt, dass Frühgeborene eine sehr breite Projektion afferenter Nervenfasern in den dorsalen Hinterhörnern des Rückenmarks aufweisen, was ein weiterer Grund für eine herabgesetzte Reflexschwelle sein könnte [14]. Die longitudinale Entwicklung der Berührungsempfindlichkeit der verschiedenen Gruppen zeigte sich ebenfalls sehr unterschiedlich. Die beiden Frühgeborenen-Gruppen zeigten eine erheblich größere Veränderung in der Berührungsschwelle als die Reifgeborenen, die Berührungsempfindlichkeit nahm also in größerem Maße ab. Auch hier scheint das Nachreifen der Epidermis eine entscheidende Rolle zu spielen. Zum ersten Impftermin hatten die Late Preterms und die Reifgeborenen eine in etwa gleiche Berührungsschwelle. Die im Mittel 14 schmerzhaften Ereignisse, denen die Late Preterms unserer Studie in der Neonatalzeit unterzogen werden mussten, scheinen nicht zu einer Sensibilisierung des nozizeptiven Systems geführt zu haben. Die ehemals extrem unreifen Kinder zeigen allerdings auch bei der Impfung noch eine signifikant niedrigere Berührungsschwelle, sind also empfindlicher geblieben. Sehr kleine Frühgeborene durchleben einen langen Krankenhausaufenthalt mit einer Vielzahl schmerzhafter und unangenehmer Prozeduren. In unserer Erhebung waren dies durchschnittlich 139 und im Maximum über 1000 Prozeduren. Die höhere Anzahl an schmerzhaften Ereignissen könnte hier zu einer Sensibilisierung geführt haben. Die Unreife des zentralen Nervensystems der sehr kleinen Frühgeborenen könnte diese Sensibilisierung zudem verstärkt haben. Diese Annahme wird durch frühere Untersuchungen gestützt. So wurde bereits 1994 gezeigt, dass eine mehrfache kutane Stimulation bei Frühgeborenen unter 35 Schwangerschaftswochen zu einer Sensibilisierung führt und die Schwelle für den Rückzugreflex der unteren Extremität sinkt. Bei Kindern mit einem Gestationsalter über 35 Schwangerschaftswochen war dieser Effekt nicht nachweisbar. Fehlende hemmende Einflüsse des noch unreifen Nervensystems könnten hier eine wichtige Rolle spielen [3]. Neuere Tierexperimente stützen diese These ebenfalls. So zeigten Hathway et al, dass bestimmte Bereiche von Rückenmark und Hirnstamm bei Ratten in der Neonatalphase spezifischen Veränderungen unterliegen. Bis zu einem gewissen Alter zeigte die rostroventrale Medulla der Tiere nur afferente Aktivität bei schmerzhaften Reizen. Ab dem 21. Lebenstag konnten auch inhibitorische Einflüsse nachgewiesen werden. Exzitatorische, afferente Signalverarbeitung ist also vorhanden, bevor inhibitorische Einflüsse sie modifizieren [26]. Als Einschränkung zu diesen Aussagen ist anzumerken, dass sich

sowohl das chronologische als auch das korrigierte Alter der Patienten unserer Studie zwischen den Gruppen signifikant unterschied:

	Very preterm	Late preterm	term	p
Chronological age at vaccination (month, mean, SD)	3.6 (0.7)	3.5 (0.8)	2.7 (0.4)	< 0.001
Corrected age at vaccination (week ,mean, SD)	2 (3.9)	8 (2.6)	10 (2.8)	< 0.001

Das chronologische Alter betreffend zeigten sich die Reifgeborenen signifikant jünger. Dies ist hauptsächlich dadurch zu erklären, dass die Frühgeborenen leitliniengerecht erst nach Erreichen von 36 Gestationswochen und einem Gewicht von 1800g geimpft werden konnten und somit den zweiten Untersuchungszeitpunkt erreichten. Gleichzeitig zeigten sie sich zu diesem Zeitpunkt noch signifikant jünger als die Reifgeborenen, was das korrigierte Alter betrifft. Aus ethischen Gründen wurde die Impfung weder früher, noch später durchgeführt als bei Patienten, die nicht an der Studie teilnahmen. Dies ist ein bekanntes Problem bei Impf-Studien, die auch Frühgeborene einschließen und bis heute kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Altersunterschied Einfluss auf die Messwerte hat.

5.1.2 Hautleitfähigkeit

Die Hautleitfähigkeit als Maß für emotionales Schwitzen und damit für eine Stressreaktion des Körpers war bereits Gegenstand vieler vorheriger Untersuchungen und ist heute ein validiertes und bewährtes Verfahren um Reaktionen auf Stress und Schmerz zu messen [19, 49, 50]. Hierbei wird unterschieden zwischen einer Grundrate (Hautleitfähigkeits-Level) und wiederkehrenden Ausschlägen selbiger (Hautleitfähigkeits-Aktivität). Die Ergebnisse unserer Studie sind kongruent mit vielen vorherigen Untersuchungen und erweitern sie in einigen Gesichtspunkten.

Die drei verschiedenen Parameter der Hautleitfähigkeit scheinen unterschiedliche Aussagekraft zu besitzen.

Das Hautleitfähigkeits-Level repräsentiert in unserer Untersuchung vor allem den Reifegrad der untersuchten Patienten. Mit der Zeit zeigt sich ein kontinuierlicher Anstieg des Levels wie in vielen Voruntersuchungen [28, 35, 50]. Bei Geburt zeigten die Frühgeborenen-Gruppen niedrigere Hautleitfähigkeits-Level als die reifgeborenen Kinder. Dieses Ergebnis bestätigt vorherige Untersuchungen, vor allem von Storm et al und Gladman et al, die ähnliche Patientenkollektive untersuchten [19, 49, 50]. In unserer Untersuchung wurden noch kleinere Frühgeborene untersucht. Interessanterweise zeigten in unserer Studie sehr kleine Frühgeborene bei Geburt ein höheres Hautleitfähigkeits-Level als Frühgeborene mit einem höheren Gestationsalter. Dieses Phänomen scheint multifaktoriell zu sein. Zum einen scheint es den Untersuchungsbedingungen geschuldet zu sein, denn die Gruppe der kleinsten Frühgeborenen wurde bei Geburt in einem befeuchteten, gewärmten Inkubator untersucht. Dieser könnte die Hautleitfähigkeit beeinflusst haben. Hier zeigen Studien allerdings, dass der Temperaturunterschied keinen Einfluss auf die Hautleitfähigkeitsmessung hat [23]. Untersuchungen zu verschiedenen Luftfeuchtigkeiten liegen leider zur Zeit nicht vor. Die Late Preterms wurden auf einem gewöhnlichen Wickeltisch untersucht, genauso wie die reifgeborenen Kinder. Zudem zeigt sich die Haut der sehr kleinen Frühgeborenen in den ersten Tagen erfahrungsgemäß noch sehr feucht, was ebenfalls das Hautleitfähigkeits-Level beeinflusst haben könnte. In vorherigen Untersuchungen lag das postnatale Alter bei der Datenerhebung bei meist über einer Woche, sodass dieser Effekt dort nicht ins Gewicht fiel [19, 49]. Passend zu diesen Umständen veränderte sich das Hautleitfähigkeits-Level in unserer Studie bis zum Impftermin erheblich. Alle Gruppen zeigten beim Impftermin ein deutlich höheres Hautleitfähigkeits-Level als bei Geburt. Die Late Preterms zeigten hierbei nicht mehr das niedrigste, sondern das höchste Hautleitfähigkeit-Level. Ihr und das Level der Reifgeborenen zeigten sich deutlich höher als das der kleinen Frühgeborenen. Wie schon im Bereich der Berührungsempfindlichkeit haben die Late Preterms den Unterschied zu den Reifgeborenen aufgeholt. Storm et al haben für Reifgeborene in den ersten Lebenswochen einen ähnlichen Anstieg des Hautleitfähigkeit-Levels beschrieben [28]. Auch Schubach et al beschreiben einen kontinuierlichen Anstieg von Hautleitfähigkeits-Level (und -Aktivität) im ersten

Lebensjahr [48]. Langhammer et al zeigten kongruente Ergebnisse, zudem konnten sie auch bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht ab 1500g zeigen, dass diese in den ersten Tagen ein ansteigendes Hautleitfähigkeits-Level besitzen [35]. Demel et al konnten weiterführend zeigen, dass dies auch für Frühgeborene von im Mittel 26 Schwangerschaftswochen gilt. In ihren Untersuchungen konnten sie nicht nur eine ansteigende Baseline in den ersten Lebenswochen nachweisen, sondern auch eine Erhöhung in Stress- und Schmerzsituationen [12].

Die Dynamik des Hautleitfähigkeits-Levels während einer Intervention zeigte in unserer Untersuchung ein ähnliches Bild. Bei Geburt zeigten die Reifgeborenen die größte Dynamik im Hautleitfähigkeits-Level (und in der -Aktivität). Bei den Frühgeborenen-Gruppen war der Anstieg des Hautleitfähigkeits-Levels geringer ausgeprägt. Bei allen Gruppen war aber ein Anstieg zu verzeichnen.

Die ersten Untersuchungen diesbezüglich fanden Anfang der achtziger Jahre statt. Damals wurde konstatiert, dass Neugeborene erst ab einem Gestationsalter von 36 Schwangerschaftswochen die Fähigkeit zum emotionalen Schwitzen besitzen und mit einer Veränderung der Hautleitfähigkeit auf Stress und Schmerz reagieren können [19, 22]. Mit der Verfügbarkeit präziserer Messtechnik konnte später gezeigt werden, dass auch Frühgeborene ab einem Gestationsalter von mindestens 29 Schwangerschaftswochen mit Veränderungen der Hautleitfähigkeit auf einen Schmerzreiz reagieren können [27, 49]. In unserer Studie hatte die Gruppe der sehr kleinen Frühgeborenen ein durchschnittliches Gestationsalter von 27 Schwangerschaftswochen und auch diese reagierte während des Schmerzereignisses mit einem erhöhten Hautleitfähigkeits-Level. Wie in vorherigen Studien auch [49], blieb das Hautleitfähigkeits-Level vor allem bei den Frühgeborenen-Gruppen nach dem Schmerzereignis erhöht. Diese Beobachtung war beim Impftermin größer ausgeprägt als bei der Geburt. Vor allem die sehr kleinen Frühgeborenen zeigten beim Impftermin nach dem Schmerzereignis ein weiter erhöhtes Hautleitfähigkeits-Level. Die Late Preterms und die Reifgeborenen zeigten hingegen einen Abfall des selbigen. Dieses verzögerte Zurückkehren des Hautleitfähigkeits-Levels zum Ausgangswert kann ein Indiz dafür sein, dass Frühgeborene mit langem Krankenhausaufenthalt und vielen schmerzhaften Ereignissen im Verlauf ein ausgeprägteres und prolongiertes Schmerzempfinden aufweisen. Dieser Effekt war bei uns bereits nach wenigen Monaten nachweisbar.

Bezüglich der Hautleitfähigkeits-Aktivität muss zwischen –Amplitude und -Frequenz unterschieden werden. Die Amplitude der Hautleitfähigkeits-Aktivität hatte in unserer Untersuchung nur sehr eingeschränkte Aussagekraft und produzierte kaum signifikante Ergebnisse. Dies deckt sich mit Studien anderer Arbeitsgruppen [35, 48]. Die Amplituden der Frühgeborenenengruppen sind selbst als summierte Werte so klein, dass sie schwer zu messen und zu vergleichen sind.

Die Frequenz der Hautleitfähigkeit ist gerade in Schmerzstudien und Studien zur Frühgeburtslichkeit oftmals der wichtigste Parameter. In unserer Untersuchung reagierten explizit die Frühgeborenen-Gruppen nach einem Schmerzereignis mit einem Anstieg der Frequenz. Dies konnte auch Langhammer in ihrer Untersuchung zu Schmerzreaktionen bei oropharyngealem Absaugen beatmeter Patienten auf der neonatologischen Intensivstation zeigen [35]. Eriksson konnte hierzu ebenfalls zeigen, dass die Frequenz der Hautleitfähigkeit der sensibelste Parameter ist, um eine Schmerzreaktion bei Neugeborenen zu detektieren [13]. Wie komplex die Entwicklung der Hautleitfähigkeit ist und durch welche Parameter sie beeinflusst wird, zeigte vor allem Storm et al in vielen Untersuchungen. Hier wurde gezeigt, dass auch das postnatale Alter Einfluss auf die Hautleitfähigkeits-Reaktion nimmt. Je höher das postnatale Alter, desto ausgeprägter war die Reaktion der Hautleitfähigkeits-Aktivität [49]. Diese Beobachtung steht in Widerspruch mit den Ergebnissen unserer Untersuchung. Unsere Daten zeigen, dass Frühgeborene vor allem kurz postnatal mit einem Anstieg der Hautleitfähigkeits-Frequenz auf einen Schmerzreiz reagieren. Beim zweiten Untersuchungszeitpunkt war dieser Effekt nicht mehr so ausgeprägt nachweisbar, nur noch die kleinen Frühgeborenen reagierten mit einem Anstieg der Frequenz, die late preterms nicht mehr. Hingegen zeigte sich der Abfall der Frequenz nach dem Schmerzereignis weiterhin auffällig dahingehend, dass beide Frühgeborenen-Gruppen einen schwächeren Abfall zeigten als die Reifgeborenen. Sie brauchten also länger, um sich nach dem Schmerzereignis zu erholen. Gemeinsam ist also beiden Untersuchungen, dass Patienten, die vielen schmerzhaften Prozeduren unterzogen werden mussten, im Verlauf ein verändertes Hautleitfähigkeits-Aktivitätsmuster zeigten.

Storm et al haben in der Vergangenheit ähnliche Ergebnisse produziert. Auch dort zeigten Frühgeborene (und Reifgeborene), die schmerzhaften Prozeduren unterzogen werden mussten, im Verlauf eine veränderte Hautleitfähigkeits-Aktivität [49].

Insgesamt fügt sich unsere Untersuchung in die vielen Voruntersuchungen ein und zeigt nachdrücklich, dass Schmerz- und Stresssituationen schon nach wenigen Monaten bei Frühgeborenen zu veränderten Schmerzreaktionen führen.

5.2 Limitierende Faktoren

Die Ergebnisse unserer Studie unterlagen einigen limitierenden Faktoren. Zunächst war die Fallzahl mit 121 Patienten im Vergleich zu anderen großen Studien, vor allem in der Erwachsenen-Medizin, recht gering. Dadurch blieben häufig Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen ohne Signifikanz. Dies ist nicht zuletzt der geringen Inzidenz extremer Frühgeburtlichkeit geschuldet. Im Bereich der Neonatologie und besonders im Bezug auf extreme Frühgeburtlichkeit besitzt unsere Studie trotzdem eine große Fallzahl. Ein weiterer limitierender Faktor ergibt sich durch die Untersuchungszeitpunkte. Das Studiendesign sah vor, die Patienten im Follow-up bei der ersten planmäßigen Impfung zu beobachten. Da Frühgeborene erst nach klinischer Stabilisierung und mit einem ausreichenden Körpergewicht (meist 1800g) aktiv immunisiert werden können, ergab sich für unseren zweiten Beobachtungszeitpunkt ein signifikant unterschiedliches Alter, sowohl postnatal als auch korrigiert. Dieser Faktor lässt sich nicht vermeiden. Er wird allerdings dadurch abgemildert, als dass das chronische Alter der Frühgeborenen zwar höher war als der Reifgeborenen, das korrigierte Alter aber niedriger. Zuletzt könnten die Ergebnisse dadurch limitiert sein, dass die verschiedenen Gruppen durch verschiedene Untersucher beobachtet wurden. Um diesen Faktor zu minimieren begleiteten die weiteren Untersucher die leitende Ärztin bei den ersten Beobachtungen. So konnten sehr ähnliche Untersuchungsbedingungen geschaffen werden.

5.3 Ausblick

Die Berührungsempfindlichkeit und Hautleitfähigkeit sind komplexe Parameter, die helfen können, Schmerz und Distress bei Neugeborenen und Säuglingen besser zu verstehen. Die Berührungsempfindlichkeit, gemessen mit von-Frey Filamenten, scheint ein stabiler, gut zu messender Parameter zu sein. Sie könnte dazu beitragen, die Auswirkungen verschiedener Einflussfaktoren auf Patientengruppen besser einordnen zu können. Hier könnten neue Studien anschließen und zum Beispiel Patienten gleichen Gestationsalters mit verschiedenen Verläufen untersuchen, um zu untersuchen, welchen Einfluss diese auf die neonatalen Reflexschleifen haben.

Die Messung der Hautleitfähigkeit, gerade bei kleinen Frühgeborenen, stellt eine Herausforderung dar. Die kleinen Messgrößen und Veränderungen im μS -Bereich lassen sich mit den heutigen Methoden gut messen, sind aber störanfällig. Zudem ist die Interpretation der Ergebnisse komplex. Die verschiedenen Parameter der Hautleitfähigkeit verändern sich nicht gleichsinnig, signifikante Ergebnisse sind schwierig herauszuarbeiten. Das Hautleitfähigkeits-Level scheint der verlässlichste Parameter zu sein. Neue Studien mit noch größeren Patientenkollektiven sind notwendig, um hier weitere Erkenntnisse zu bringen.

Die Verknüpfung und Einordnung in den Kontext der Schmerzwahrnehmung ist noch weit schwieriger. Die Studienlage zu Langzeitfolgen von Stress und Schmerz in der Neonatalphase ist weiterhin uneinheitlich. Ob die beobachtbaren Merkmale eine adäquate Spiegelung des tatsächlich erlebten und gefühlten Schmerzes sind, bleibt unklar. Dass Schmerz- und Distress-Ereignisse in der Neonatalphase die Reaktionen auf Schmerzereignisse im späteren Leben beeinflussen, gilt als erwiesen. Die Ausprägung dieser Veränderung wird weiter Gegenstand intensiver Forschung bleiben. Bei Reifgeborenen mit einzelnen Schmerzereignissen oder kurzen Phasen von Distress-Ereignissen wie Operationen wurde in vielen Studien gezeigt, dass kurz- und langfristig eine verstärkte Reaktion auf Schmerzreize gemessen werden kann. Die Untersuchungen von Taddio et al zu Beschneidungen bei Säuglingen [51, 52] sowie weitere Studien zum Beispiel von Andrews et al [2] zeigen eindrücklich, dass auch Monate nach den schmerzhaften Ereignissen veränderte Reaktionen auf erneute Schmerzreize vorliegen. Bei Frühgeborenen mit langen Aufenthalten auf Intensivstationen mit maternaler Deprivation und vielen Schmerz- und Distress-Ereignissen über einen langen Zeitraum sind die Forschungsergebnisse bis heute sehr ambivalent. Bezogen auf kurzfristige

Folgen konnten viele Studien zeigen, dass eine primäre Hyperalgesie zu einer verstärkten Reaktion auf Schmerzreize führt [5, 53]. Nach Wochen bis Monaten sind die Ergebnisse sehr divers. So zeigten Grunau et al, dass ehemalige Frühgeborene im Alter von 32 Schwangerschaftswochen eine gedämpfte Reaktion auf Schmerzreize zeigten [20]. Oberlander et al wiederum konnten belegen, dass ehemalige extreme-low-birthweight-Frühgeborene im korrigierten Alter von vier Monaten keinen Unterschied in ihrem beobachtbaren Schmerzverhalten im Vergleich zu Reifgeborenen aufweisen [42]. Ließ man die Mütter das Schmerzverhalten ihrer Kinder einschätzen, so berichteten die Mütter von 18 Monate alten ELBW-Frühgeborenen über stärkere Schmerzreaktionen als die Mütter einer reifgeborenen Kontrollgruppe [21]. Je älter die Kinder werden, desto mehr Faktoren können das Schmerzverhalten beeinflussen. Erlernte Verhaltensweisen, die Erziehung der Eltern, familiäre Interaktionen und Einflüsse von Außen nehmen dann einen immer größeren Stellenwert ein und Studien, die das Verhalten der Kinder analysieren sollen, sind dadurch schwerer zu gestalten [17].

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie haben wir die Entwicklung von Hautleitfähigkeit und Berührungsschwelle frühgeborener und reifgeborener Kinder von der Geburt bis zum ersten Impftermin untersucht. Insgesamt 121 Patienten aus drei Kollektiven wurden in die Studie eingeschlossen. Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500g, sogenannte Late Preterms mit einem Geburtsgewicht über 1500g und reifgeborene Kinder. An zwei Zeitpunkten, zu denen alle Kinder einer schmerzhaften Prozedur unterzogen wurden (Abnahme des Neugeborenen-Stoffwechselscreenings und erste aktive Immunisierung) untersuchten wir die Berührungsempfindlichkeit mit sogenannten von-Frey-Filamenten. Zudem maßen wir die Hautleitfähigkeit vor, während und nach dem Schmerzereignis. Die sehr kleinen Frühgeborenen zeigten bei Geburt die größte Berührungsempfindlichkeit mit den niedrigsten von-Frey-Werten, gefolgt von den Late Preterms. Die Reifgeborenen zeigten die geringste Berührungsempfindlichkeit. Alle Gruppen zeigten bei der Impfung signifikant höhere von-Frey-Werte als bei Geburt. Beim Impftermin zeigten die kleinen Frühgeborenen weiter die größte Berührungsempfindlichkeit. Zwischen den Late Preterms und den Reifgeborenen ergab sich kein Unterschied, die Late Preterms haben den Rückstand von

der Geburt also aufgeholt. Auch bezogen auf die Hautleitfähigkeit zeigten die Late Preterms bei Geburt signifikant niedrigere Werte als die Reifgeborenen. Bis zur Impfung holten sie auch diesen Rückstand auf. Alle Gruppen zeigten bei der Impfung signifikant höhere Hautleitfähigkeits-Level als bei Geburt und alle Gruppen zeigten bei Geburt während des Schmerzereignis einen Anstieg des Levels, auch die kleinsten Frühgeborenen ab einem Gestationsalter von 22 Schwangerschaftswochen. Die Gruppe der kleinsten Frühgeborenen zeigte nach dem Schmerzereignis ein erhöhtes Hautleitfähigkeits-Level, während das der beiden anderen Gruppen absank. Zum einen konnte also gezeigt werden, dass auch extrem frühgeborene Kinder auf einen Schmerzreiz mit einer Veränderung des Hautleitfähigkeits-Niveaus reagieren können. Zum anderen lassen sich die Unterschiede, die bei Geburt zwischen Late Preterms und Reifgeborenen bestehen, nach einigen Monaten nicht mehr nachweisen, während der Unterschied zu den sehr kleinen Frühgeborenen weiter bestehen bleibt. Diese Ergebnisse sollten zum Anlass genommen werden, das Schmerzempfinden frühgeborener Kinder weiter zu erforschen und umfassende Konzepte zum Umgang mit neonatalen Schmerzereignissen zu entwickeln.

7. Literaturverzeichnis

1. Anand KJ, Craig KD (1996) New perspectives on the definition of pain. *Pain* 67:3–6; discussion 209–211
2. Andrews KA, Desai D, Dhillon HK, Wilcox DT, Fitzgerald M (2002) Abdominal sensitivity in the first year of life: comparison of infants with and without prenatally diagnosed unilateral hydronephrosis. *Pain* 100:35–46
3. Andrews K, Fitzgerald M (1994) The cutaneous withdrawal reflex in human neonates: sensitization, receptive fields, and the effects of contralateral stimulation. *Pain* 56:95–101
4. 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* 41:696–703
5. Andrews K, Fitzgerald M (2002) Wound sensitivity as a measure of analgesic effects following surgery in human neonates and infants. *Pain* 99:185–195
6. Baccei ML, Bardoni R, Fitzgerald M (2003) Development of nociceptive synaptic inputs to the neonatal rat dorsal horn: glutamate release by capsaicin and menthol. *J Physiol* 549:231–242. doi: 10.1113/jphysiol.2003.040451
7. Baranauskas G, Nistri A (1998) Sensitization of pain pathways in the spinal cord: cellular mechanisms. *Prog Neurobiol* 54:349–365
8. Bayer SA, Altman J, Russo RJ, Zhang X (1993) Timetables of neurogenesis in the human brain based on experimentally determined patterns in the rat. *Neurotoxicology* 14:83–144
9. Boland RA, Davis PG, Dawson JA, Doyle LW, Victorian Infant Collaborative Study Group (2013) Predicting death or major neurodevelopmental disability in extremely preterm infants born in Australia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 98:F201–204. doi: 10.1136/archdischild-2012-301628
10. Boucsein W, Fowles DC, Grimnes S, Ben-Shakhar G, Roth WT, Dawson ME, Filion DL, Society for Psychophysiological Research Ad Hoc Committee on Electrodermal Measures (2012) Publication recommendations for electrodermal measurements. *Psychophysiology* 49:1017–1034. doi: 10.1111/j.1469-8986.2012.01384.x
11. Chiou YB, Blume-Peytavi U (2004) Stratum corneum maturation. A review of neonatal skin function. *Skin Pharmacol Physiol* 17:57–66. doi: 10.1159/000076015
12. Demel A, Hünseler C, Kribs A, Schaefer F, Roth B (2007) Elektrodermale Aktivität bei Frühgeborenen – Ein Parameter zur Erfassung emotional-affektiver Zustände. *Z Für Geburtshilfe Neonatol* 211. doi: 10.1055/s-2007-983104
13. Eriksson M, Storm H, Fremming A, Schollin J (2008) Skin conductance compared to a combined behavioural and physiological pain measure in newborn infants. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 97:27–30. doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00586.x
14. Fitzgerald M, Butcher T, Shortland P (1994) Developmental changes in the laminar termination of a fibre cutaneous sensory afferents in the rat spinal cord dorsal horn. *J Comp Neurol* 348:225–233. doi: 10.1002/cne.903480205
15. 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
16. Fitzgerald M, Shaw A, MacIntosh N (1988) Postnatal development of the cutaneous flexor reflex: comparative study of preterm infants and newborn rat pups. *Dev Med Child Neurol* 30:520–526
17. Fitzgerald M, Walker S The Role of Activity in Developing Pain Pathways. In: *Proceedings of the 10th World Congress on Pain, Progress in Pain Research and Management*. IASP Press, Seattle
18. Fritsch P (2004) *Dermatologie und Venerologie, 2. Auflage*. Springer Verlag

19. Gladman G, Chiswick ML (1990) Skin conductance and arousal in the newborn. *Arch Dis Child* 65:1063–1066
20. Grunau RE, Oberlander TF, Whitfield MF, Fitzgerald C, Lee SK (2001) Demographic and therapeutic determinants of pain reactivity in very low birth weight neonates at 32 Weeks' postconceptional Age. *Pediatrics* 107:105–112
21. Grunau RV, Whitfield MF, Petrie JH (1994) Pain sensitivity and temperament in extremely low-birth-weight premature toddlers and preterm and full-term controls. *Pain* 58:341–346
22. Harpin VA, Rutter N (1982) Development of emotional sweating in the newborn infant. *Arch Dis Child* 57:691–695
23. 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* 82:603–608. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2005.12.008
24. Hartley C, Goksan S, Poorun R, Brotherhood K, Mellado GS, Moultrie F, Rogers R, Adams E, Slater R (2015) The relationship between nociceptive brain activity, spinal reflex withdrawal and behaviour in newborn infants. *Sci Rep* 5:12519. doi: 10.1038/srep12519
25. Hatch DJ (1987) Analgesia in the neonate. *Br Med J Clin Res Ed* 294:920
26. Hathway GJ, Koch S, Low L, Fitzgerald M (2009) The changing balance of brainstem–spinal cord modulation of pain processing over the first weeks of rat postnatal life. *J Physiol* 587:2927–2935. doi: 10.1113/jphysiol.2008.168013
27. Hellerud BC, Storm H (2002) Skin conductance and behaviour during sensory stimulation of preterm and term infants. *Early Hum Dev* 70:35–46
28. Hernes KG, Mørkrid L, Fremming A, Ødegården S, Martinsen ØG, Storm H (2002) Skin conductance changes during the first year of life in full-term infants. *Pediatr Res* 52:837–843. doi: 10.1203/00006450-200212000-00005
29. Jackman A, Fitzgerald M (2000) Development of peripheral hindlimb and central spinal cord innervation by subpopulations of dorsal root ganglion cells in the embryonic rat. *J Comp Neurol* 418:281–298
30. Johnston CC, Collinge JM, Henderson SJ, Anand KJ (1997) A cross-sectional survey of pain and pharmacological analgesia in Canadian neonatal intensive care units. *Clin J Pain* 13:308–312
31. Johnston MV (1995) Neurotransmitters and vulnerability of the developing brain. *Brain Dev* 17:301–306. doi: 10.1016/0387-7604(95)00079-Q
32. Klimach VJ, Cooke RW (1988) Maturation of the neonatal somatosensory evoked response in preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 30:208–214
33. Klinker R, Silbernagl S (2003) *Lehrbuch der Physiologie*, 4. ed. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
34. Kühne B, Stützer H, Roth B, Welzing L (2012) The flexion withdrawal reflex reveals an increasing threshold during the first year of life and is influenced by the infant's state of consciousness. *Klin Pädiatr* 224:291–295. doi: 10.1055/s-0031-1301328
35. Langhammer K (2016) Die Entwicklung der Hautleitfähigkeitsparameter bei Frühgeborenen über 1500g in den ersten Lebensstagen und der Einfluss des oropharyngealen Absaugens am CPAP. Dissertation, Universität zu Köln
36. Lee HC, Green C, Hintz SR, Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Gould JB (2010) Prediction of death for extremely premature infants in a population-based cohort. *Pediatrics* 126:e644–650. doi: 10.1542/peds.2010-0097
37. Lee SJ, Ralston HJP, Drey EA, Partridge JC, Rosen MA (2005) Fetal pain: a systematic multidisciplinary review of the evidence. *JAMA* 294:947–954. doi: 10.1001/jama.294.8.947
38. Lloyd-Thomas AR, Fitzgerald M (1996) Do fetuses feel pain? Reflex responses do not necessarily signify pain. *BMJ* 313:797–798

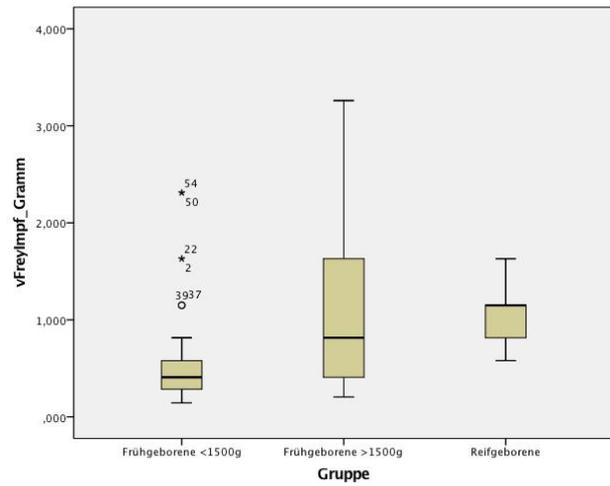
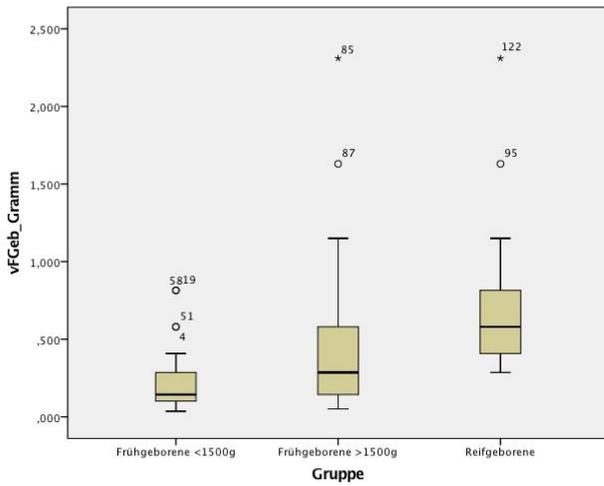
39. Martakis K, Hünseler C, Thangavelu K, Kribs A, Roth B (2016) Pain-Related Reactions among Premature Infants with Gestational Age Less than 26 Weeks: An Observational Cohort Study. *Neonatology* 110:261–266. doi: 10.1159/000446172
40. Maxwell LG, Malavolta CP, Fraga MV (2013) Assessment of pain in the neonate. *Clin Perinatol* 40:457–469. doi: 10.1016/j.clp.2013.05.001
41. Merskey H, Bogduk N (1994) Classification of Chronic Pain, Second Edition. Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage. Seattle, pp 209–214
42. Oberlander TF, Grunau RE, Whitfield MF, Fitzgerald C, Pitfield S, Saul JP (2000) Biobehavioral pain responses in former extremely low birth weight infants at four months' corrected age. *Pediatrics* 105:e6
43. Raeside L (2011) Physiological measures of assessing infant pain: a literature review. *Br J Nurs Mark Allen Publ* 20:1370–1376. doi: 10.12968/bjon.2011.20.21.1370
44. Reynolds ML, Fitzgerald M (1992) Neonatal sciatic nerve section results in thiamine monophosphate but not substance P or calcitonin gene-related peptide depletion from the terminal field in the dorsal horn of the rat: the role of collateral sprouting. *Neuroscience* 51:191–202
45. Schleußner E (2013) The prevention, diagnosis and treatment of premature labor. *Dtsch Ärztebl Int* 110:227–235; quiz 236. doi: 10.3238/arztebl.2013.0227
46. Schmelzle-Lubiecki BM, Campbell KAA, Howard RH, Franck L, Fitzgerald M (2007) Long-term consequences of early infant injury and trauma upon somatosensory processing. *Eur J Pain Lond Engl* 11:799–809. doi: 10.1016/j.ejpain.2006.12.009
47. Schmidt RF, Schaible H-G (2006) Nozizeption und Schmerz. In: *Neuro- und Sinnesphysiologie*. Springer, pp 229–234
48. Schubach NE, Mehler K, Roth B, Korsch E, Laux R, Singer D, von der Wense A, Treszl A, Hünseler C (2016) Skin conductance in neonates suffering from abstinence syndrome and unexposed newborns. *Eur J Pediatr* 175:859–868. doi: 10.1007/s00431-016-2716-8
49. Storm H (2000) Skin conductance and the stress response from heel stick in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 83:F143–147
50. Storm H (2001) Development of emotional sweating in preterms measured by skin conductance changes. *Early Hum Dev* 62:149–158
51. Taddio A, Goldbach M, Ipp M, Stevens B, Koren G (1995) Effect of neonatal circumcision on pain responses during vaccination in boys. *Lancet Lond Engl* 345:291–292
52. Taddio A, Katz J, Ilersich AL, Koren G (1997) Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet Lond Engl* 349:599–603. doi: 10.1016/S0140-6736(96)10316-0
53. Taddio A, Shah V, Gilbert-MacLeod C, Katz J (2002) Conditioning and hyperalgesia in newborns exposed to repeated heel lances. *JAMA* 288:857–861
54. Taylor MJ, Boor R, Ekert PG (1996) Preterm maturation of the somatosensory evoked potential. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 100:448–452
55. Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD, National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (2008) Intensive care for extreme prematurity--moving beyond gestational age. *N Engl J Med* 358:1672–1681. doi: 10.1056/NEJMoa073059
56. Valeri BO, Holsti L, Linhares MBM (2015) Neonatal pain and developmental outcomes in children born preterm: a systematic review. *Clin J Pain* 31:355–362. doi: 10.1097/AJP.0000000000000114
57. Wilke K, Martin A, Terstegen L, Biel SS (2007) A short history of sweat gland biology. *Int J Cosmet Sci* 29:169–179. doi: 10.1111/j.1467-2494.2007.00387.x
58. Willcockson HH, Taylor-Blake B, Light AR (1995) Induction of fos-like immunoreactivity by electrocutaneous stimulation of the rat hindpaw. *Somatosens Mot Res*

12:151–161

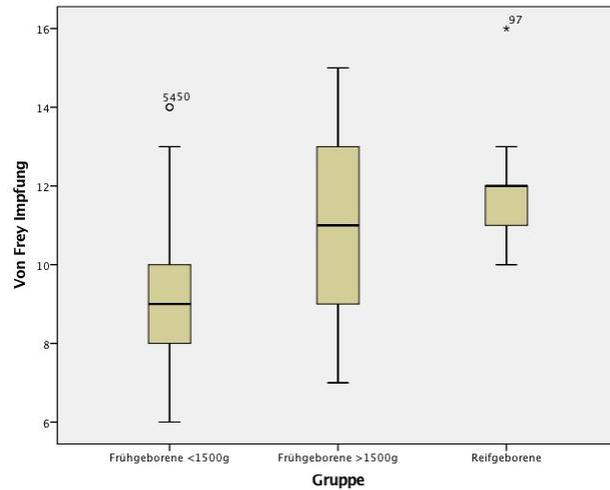
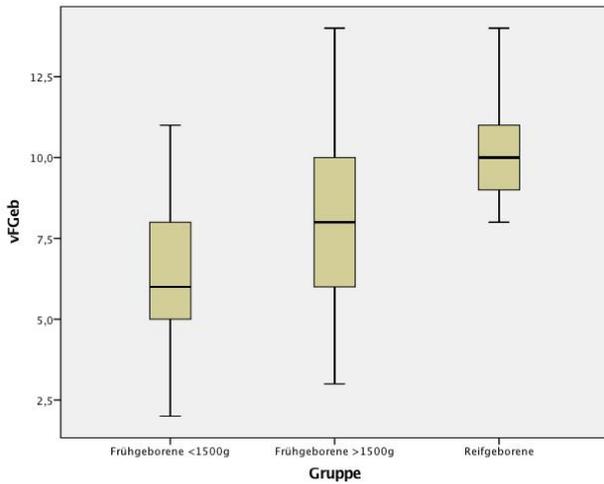
59. Wollgarten-Hadamek I, Hohmeister J, Demirakça S, Zohsel K, Flor H, Hermann C (2009) Do burn injuries during infancy affect pain and sensory sensitivity in later childhood? *Pain* 141:165–172. doi: 10.1016/j.pain.2008.11.008

60. Woolf CJ, Thompson SW (1991) The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 44:293–299

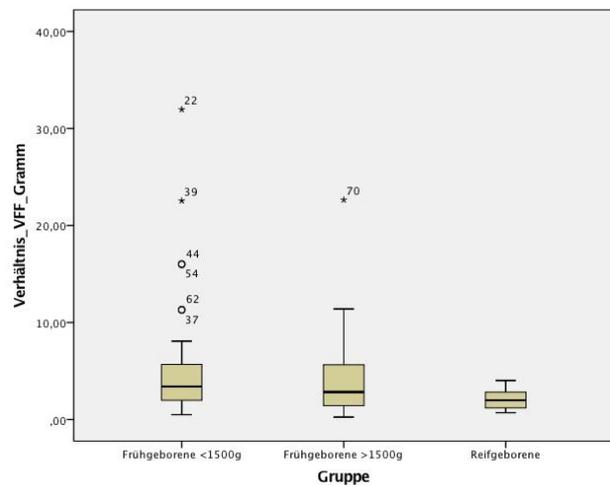
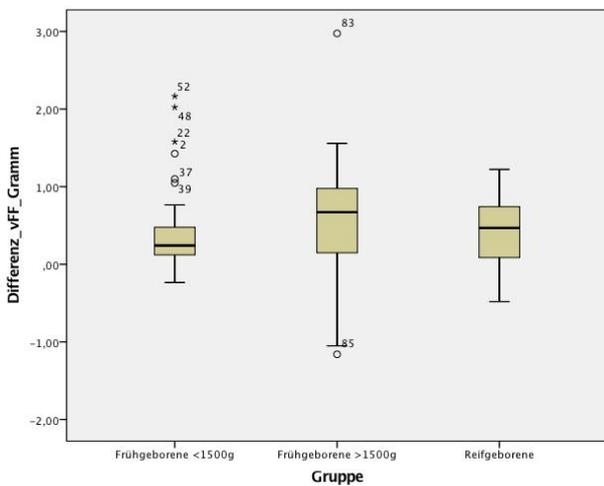
8. Anhang: Tabellen und Graphiken



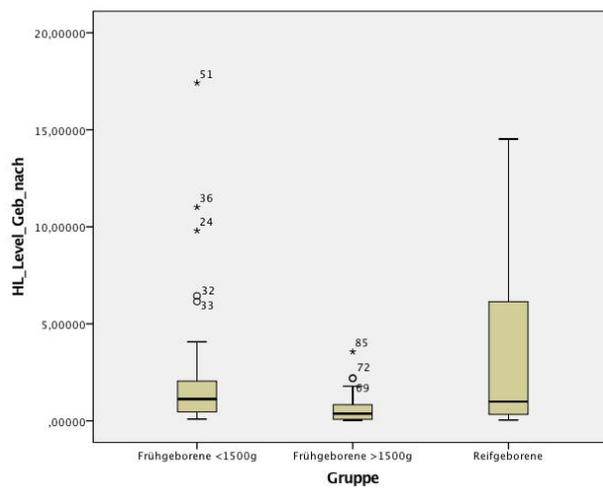
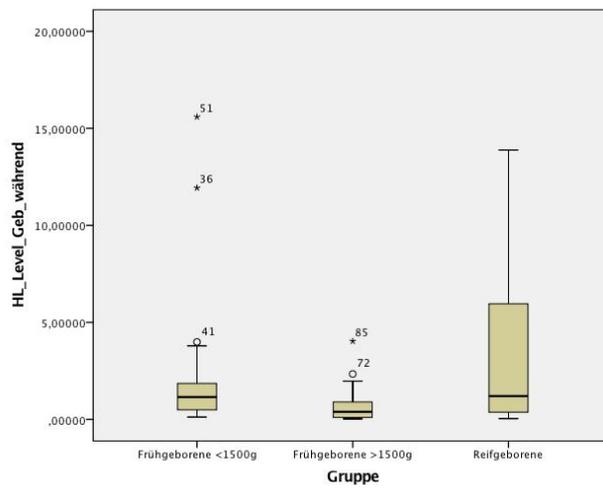
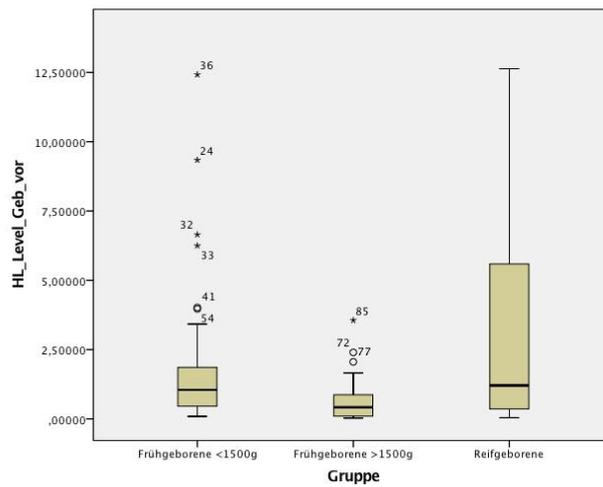
Abbildungen 1 & 2 – Reflexschwelle bei Geburt bzw. Impfung in Gramm



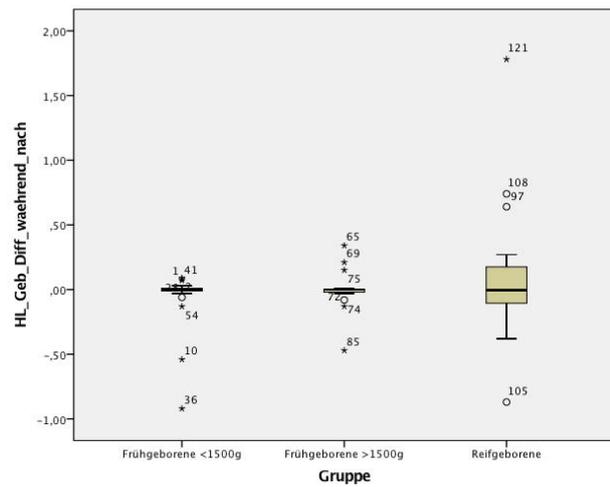
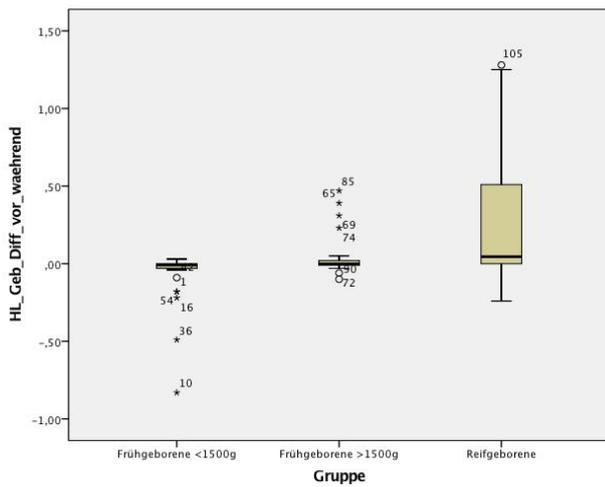
Abbildungen 3 & 4 – Reflexschwelle bei Geb. bzw. Impfung in abs. von-Frey-Werten



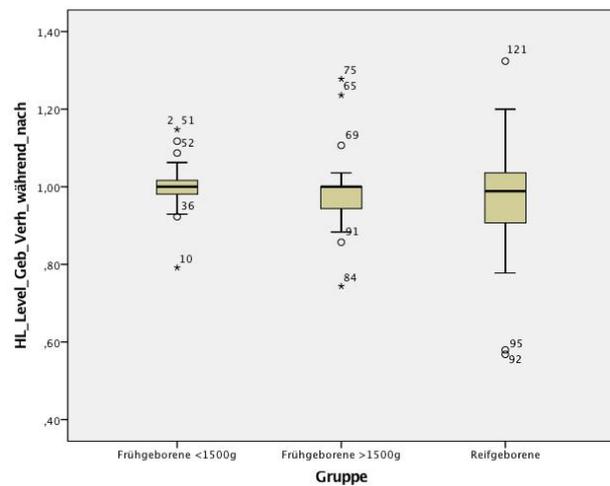
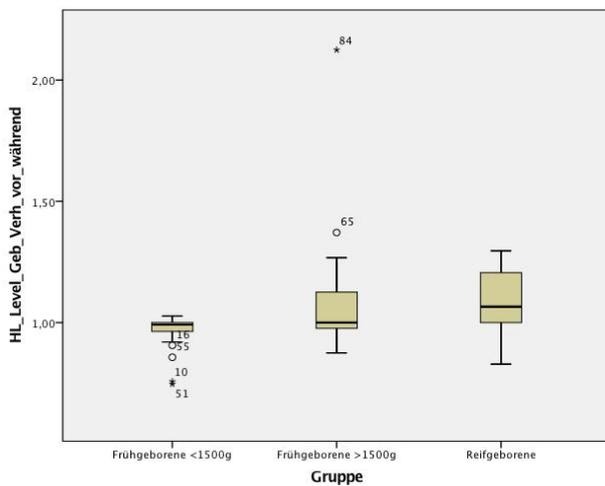
Abbildungen 5 & 6 – Differenz bzw. Verhältnis der Reflexschwellen bzgl Impfung : Geb.



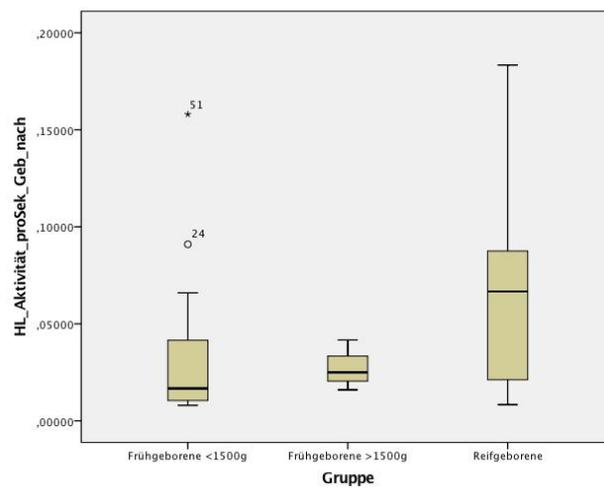
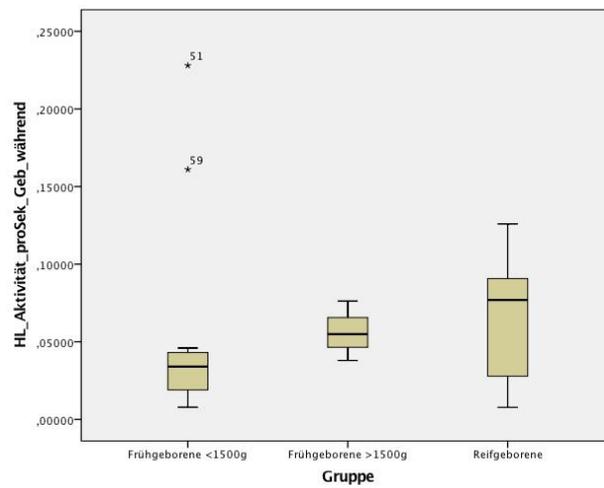
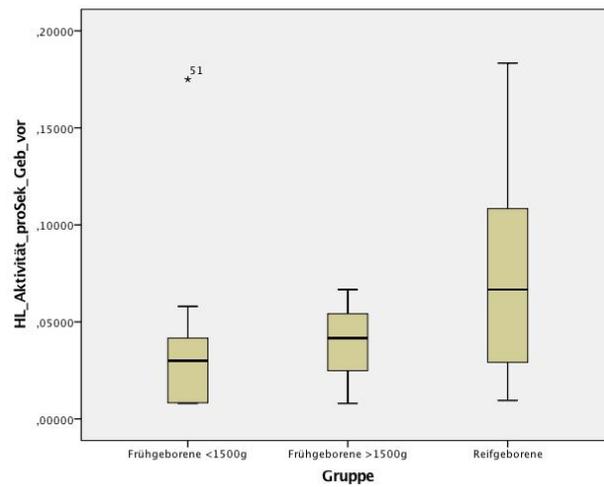
Abbildungen 7 bis 9 – Hautleitfähigkeits-Level bei Geburt vor, während und nach dem Schmerzereignis



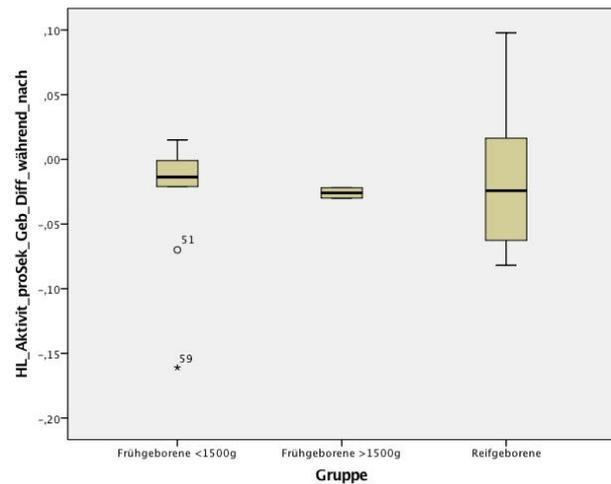
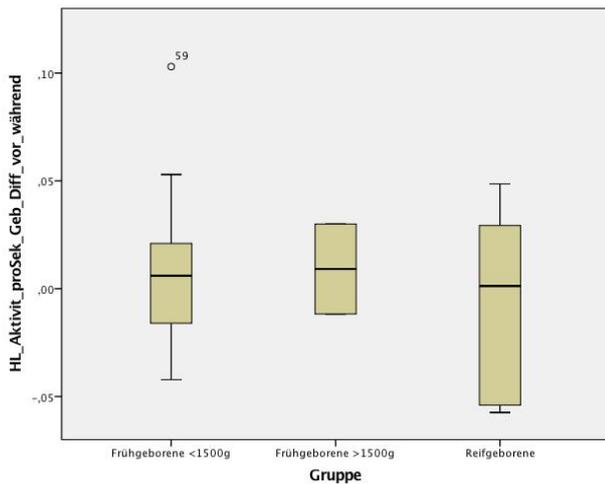
Abbildungen 10 & 11 – Differenz der Hautleitfähigkeits-Level vor und während bzw. während und nach dem Schmerzereignis.



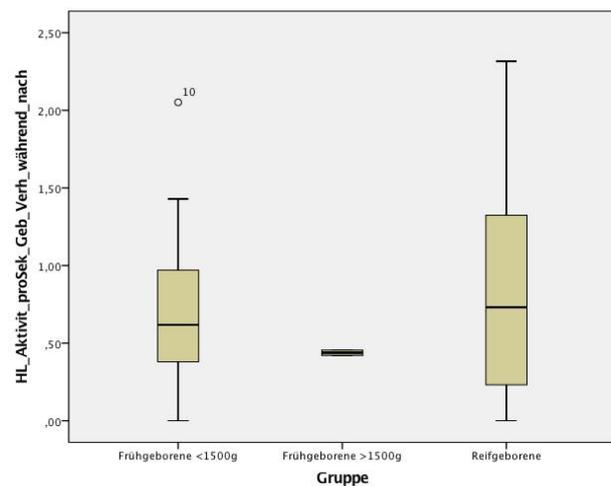
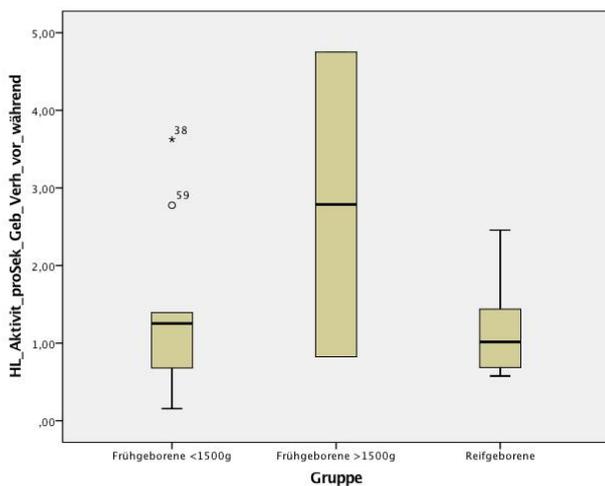
Abbildungen 12 & 13 – Verhältnis der Hautleitfähigkeits-Level vor und während bzw. während und nach dem Schmerzereignis



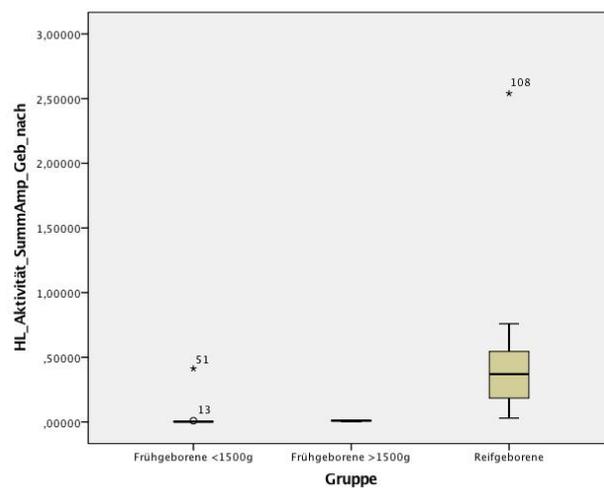
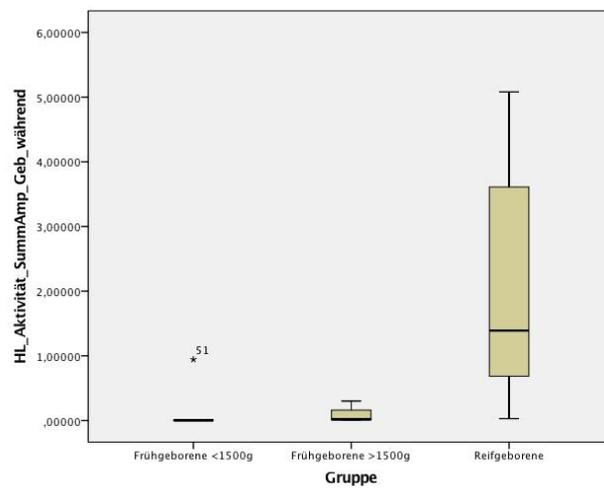
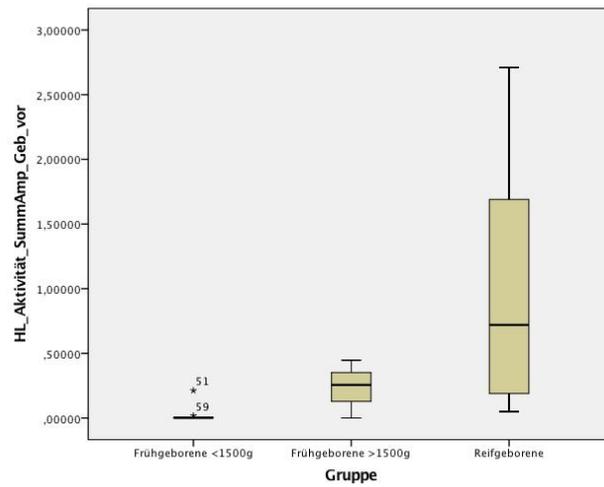
Abbildungen 14 bis 15 – Hautleitfähigkeits-Aktivität in Ausschlägen pro Sekunde bei Geburt vor, während und nach dem Schmerzereignis.



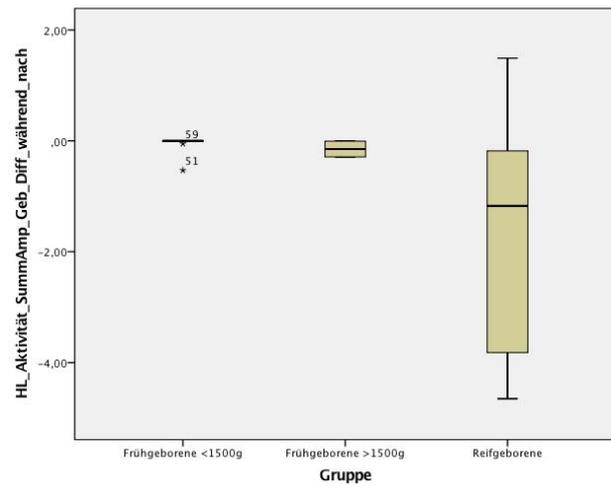
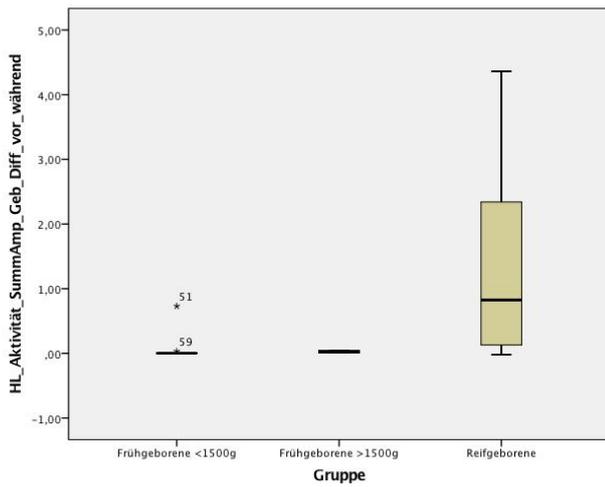
Abbildungen 16 & 17 – Differenz der Hautleitfähigkeits-Aktivität pro Sekunde vor und während bzw. während und nach dem Schmerzereignis.



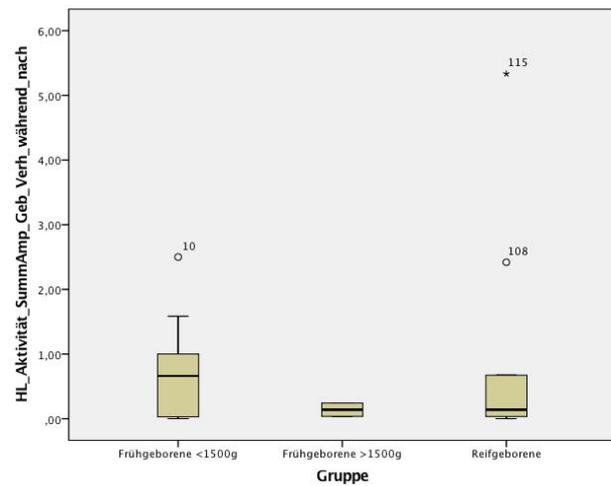
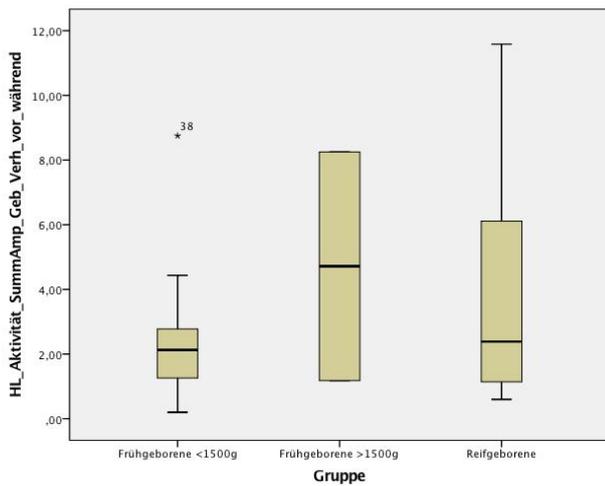
Abbildungen 18 & 19 – Verhältnis der Hautleitfähigkeits-Aktivität pro Sekunde vor und während bzw. während und nach dem Schmerzereignis.



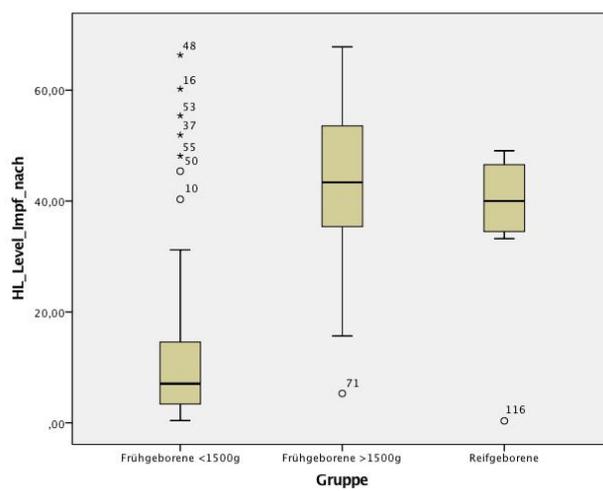
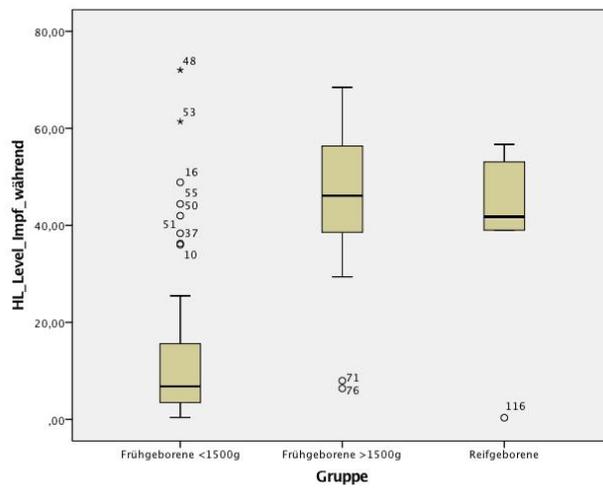
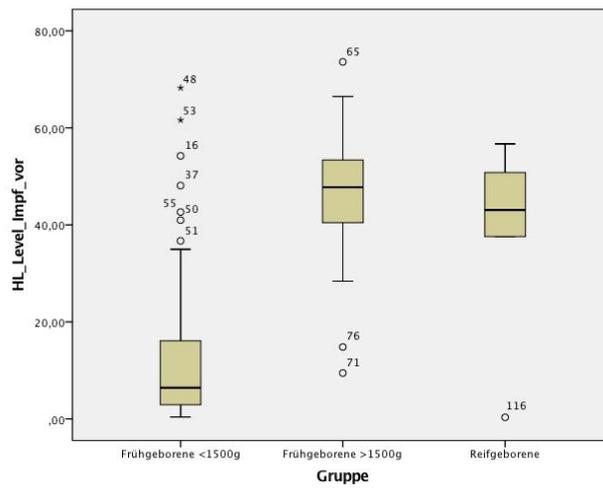
Abbildungen 20 bis 22 – Amplitudensummen der Hautleitfähigkeits-Aktivität bei Geburt vor, während und nach dem Schmerzereignis.



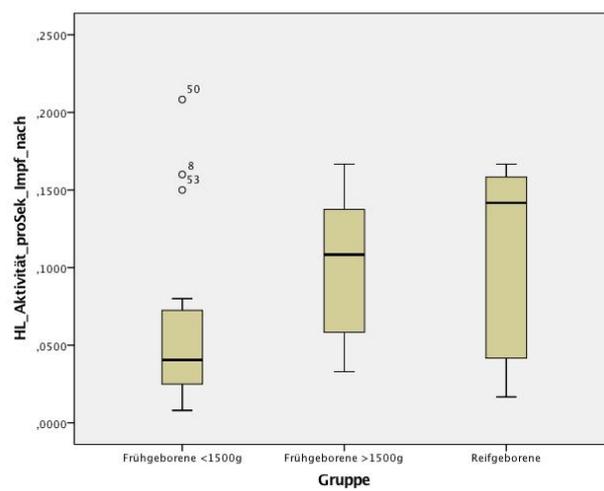
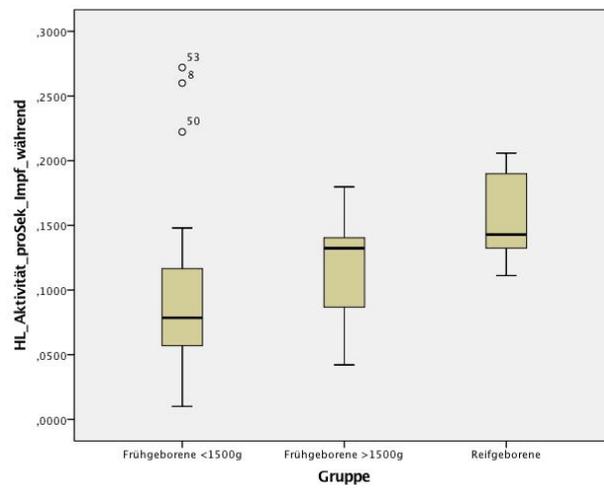
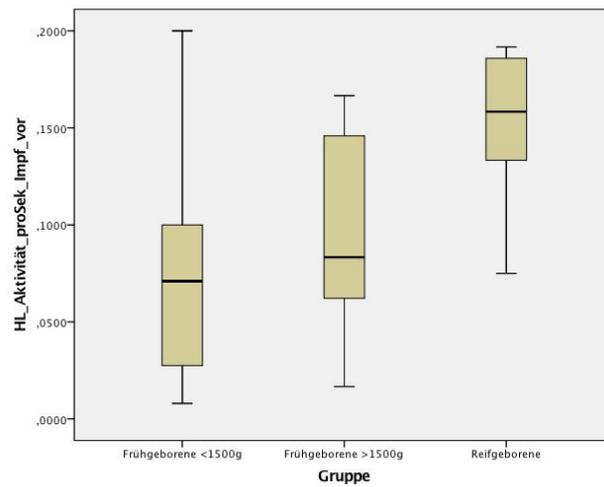
Abbildungen 23 & 24 – Differenz der Amplitudensummen der Hautleitfähigkeits-Aktivität bei Geburt vor und während bzw. während und nach dem Schmerzereignis.



Abbildungen 25 & 26 – Verhältnis der Amplitudensummen der Hautleitfähigkeits-Aktivität bei Geburt vor und während bzw. während und nach dem Schmerzereignis.



Abbildungen 27 bis 29 – Hautleitfähigkeits-Level bei Impfung vor, während und nach dem Schmerzereignis.



Abbildungen 34 bis 36 – Hautleitfähigkeits-Aktivität pro Sekunde bei Impfung vor, während und nach dem Schmerzereignis.

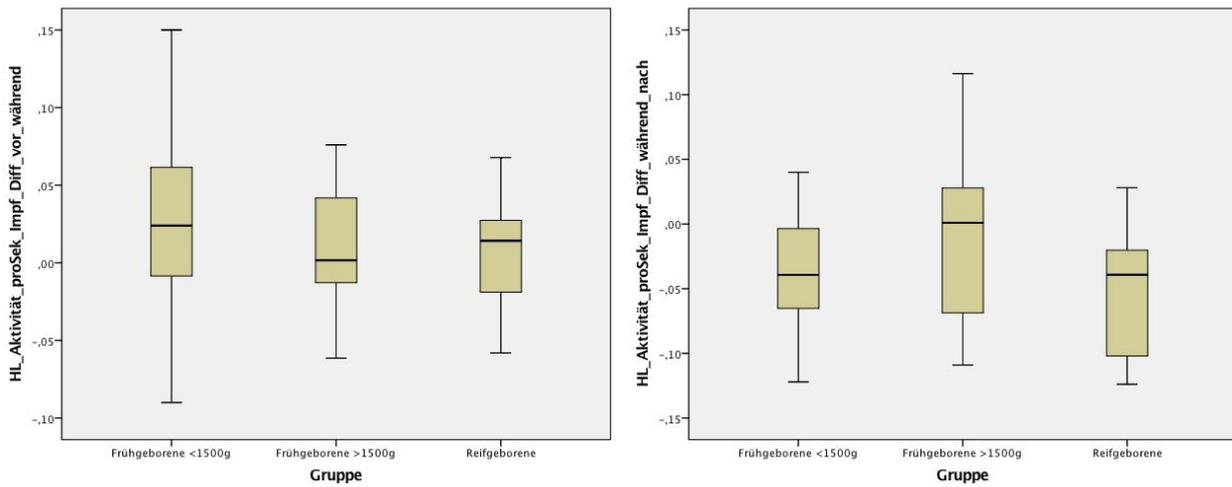


Abbildung 37 & 38 – Differenz der Hautleitfähigkeits-Aktivität pro Sekunde bei Impfung vor und während bzw. während und nach dem Schmerzereignis.

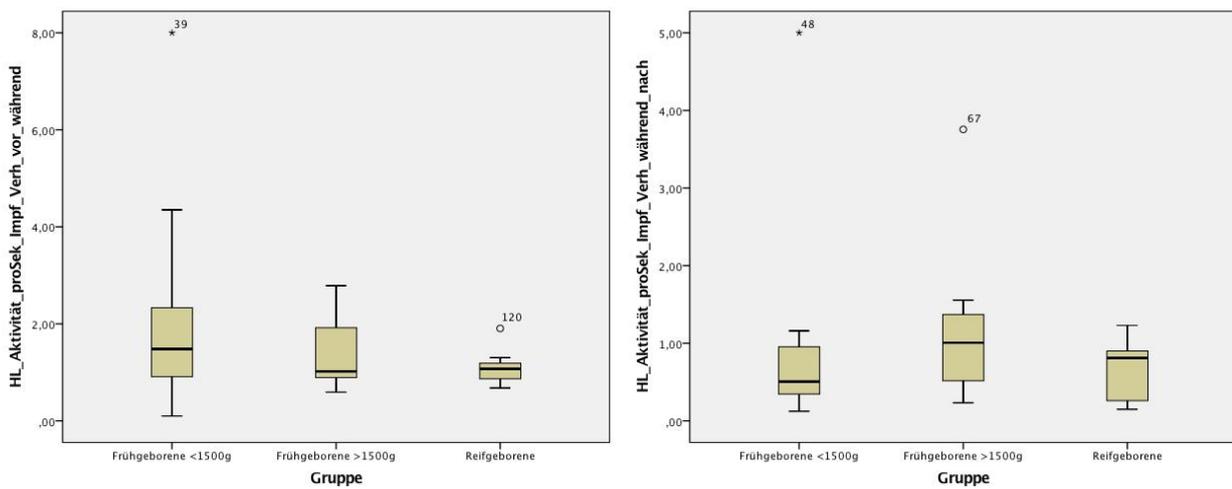
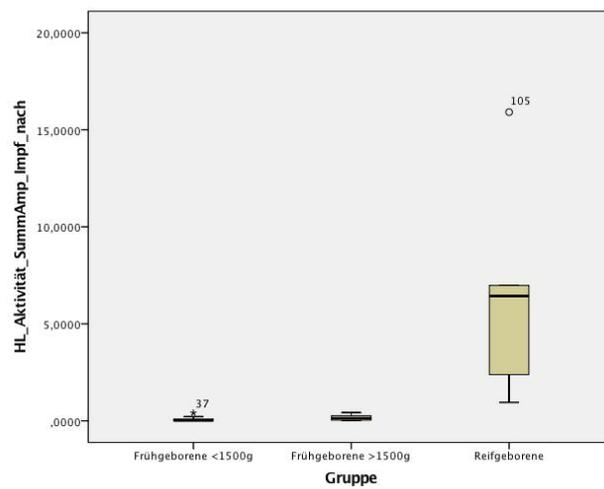
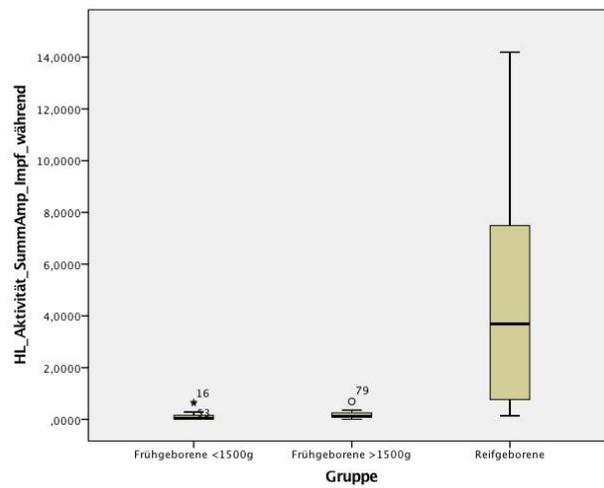
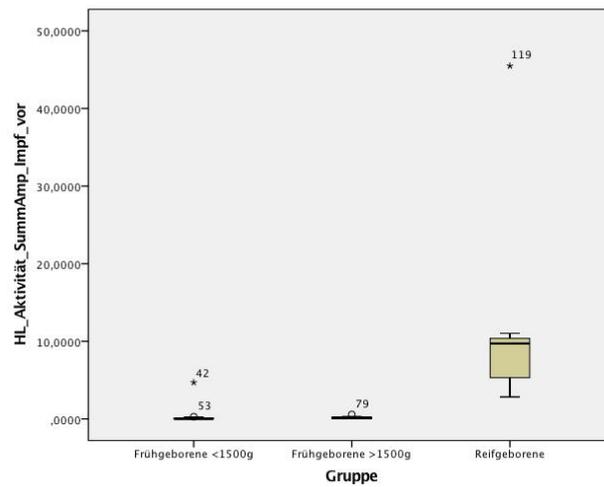
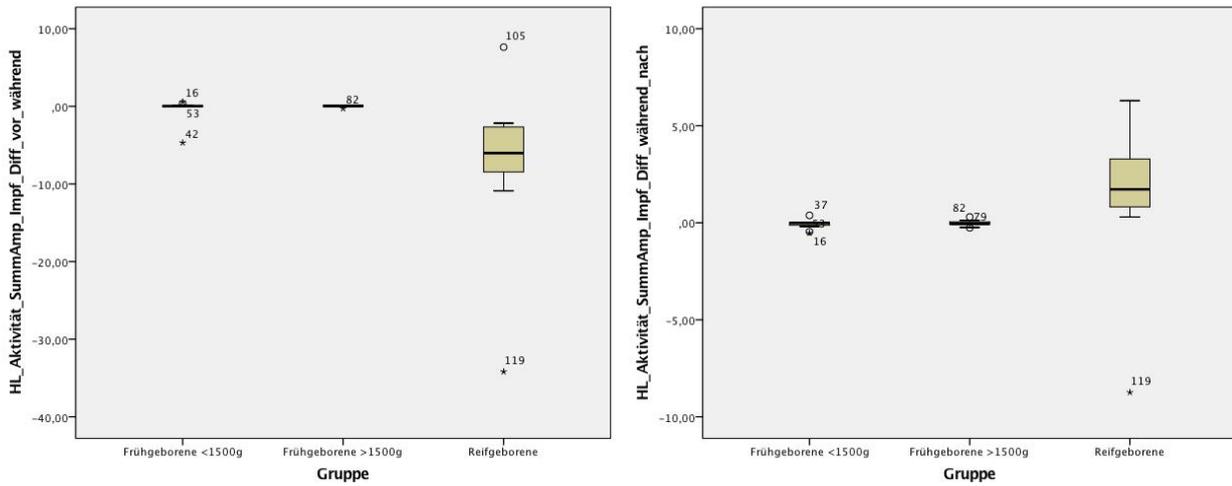


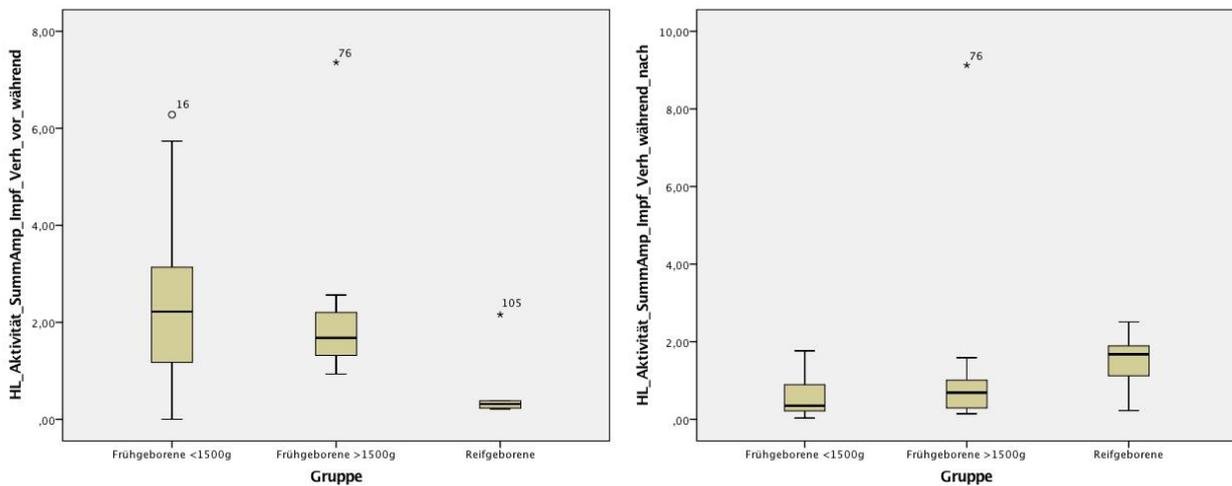
Abbildung 39 & 40 – Verhältnis der Hautleitfähigkeits-Aktivität pro Sekunde bei Impfung vor und während bzw. während und nach dem Schmerzereignis.



Abbildungen 41 bis 43 – Amplitudensummen der Hautleitfähigkeits-Aktivität bei Impfung vor, während und nach dem Schmerzereignis.



Abbildungen 44 & 45 – Differenz der Amplitudensummen der Hautleitfähigkeits-Aktivität bei Impfung vor und während bzw. während und nach dem Schmerzereignis.



Abbildungen 46 & 47 – Verhältnis der Amplitudensummen der Hautleitfähigkeits-Aktivität bei Impfung vor und während bzw. während und nach dem Schmerzereignis.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Geburtsdatum	04.03.1986
Geburtsort	Essen
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch
Eltern	Dr. med. Klaus Thomas Joachim, Arzt Martina Joachim, MTA

Schule

1992 - 1996	Grundschule am Schmachtenberg, Essen-Kettwig
1996 - 2005	Theodor-Heuss-Gymnasium, Essen-Kettwig
03 / 2005	Allgemeine Hochschulreife Theodor-Heuss-Gymnasium Essen Abiturnote: 1,4

Studium

04 / 2006 bis 12 / 2012	Humanmedizin, Universität zu Köln 03 / 2008 – Physikums-Äquivalent; Note 2,0 12 / 2012 – Ärztliche Prüfung; Note 2,0
-------------------------	--

Ärztliche Tätigkeit

Seit 01 / 2013	Universitätsklinikum Köln Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendmedizin, Prof. Dr. J. Dötsch
03 / 2018	Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin

Alexander Joachim

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln 2018