

# Erkennung, Therapieansätze, Langzeitfolgen Schmerzen bei Früh- und Neugeborenen

KATRIN MEHLER, BERNHARD ROTH

Schmerzen treten bei intensivmedizinisch betreuten Neugeborenen und Frühgeborenen einerseits im Rahmen ihrer jeweiligen Grunderkrankung oder einer entstandenen Komplikation (z.B. nekrotisierende Enterokolitis) auf, andererseits bei einer Vielfalt medizinischer Prozeduren. Schmerzen müssen erkannt und möglichst vermieden werden.



**Abb. 1:** Mimische Schmerzreaktion beim Frühgeborenen

Eine Schweizer Studie zeigte kürzlich, dass kleine Frühgeborene in den ersten 14 Lebenstagen im Mittel 17 schmerzhaften Prozeduren täglich ausgesetzt waren. Die Anzahl schmerzhafter Maßnahmen war umso höher, je unreifer und jünger die Kinder waren [1]. Nicht nur die Anzahl der schmerzhaften Ereignisse, sondern auch der Kontext, in dem die Ereignisse stattfinden, können die Schmerzwahrnehmung beeinflussen. Die Kombination aus repetitiven Schmerzereignissen und Trennung von der Mutter kann im Tierexperiment aufgrund der neonatalen Neuroplastizität zu einer veränderten Organisation des ZNS und späteren Verhaltensauffälligkeiten führen [2].

## Schmerzbeurteilung in der Neonatologie

Die Erkennung von Schmerzen und „distress“ ist bei Frühgeborenen besonders anspruchsvoll. Die Anwendung üblicher Schmerzskalen, wie der visuellen Analogskala oder der Gesichterskala, ist in der Neonatologie nicht möglich. Zur Bestimmung stehen Instrumente der Fremdbeurteilung zur Verfügung. Es existieren mehr als 40 Scores für die Erfassung von Schmerzreaktionen im Neugeborenenalter. Dies zeigt die Komplexität der Schmerzbeurteilung in einer Altersstufe, in der sprachliche Äußerungen nicht möglich sind. Signale, wie „Weinen“ sind kontextabhängig und Abgrenzungen zu Hunger oder Müdigkeit schwierig (Abb. 1). Die meisten Scores sind multidimensional, d. h. sie erfassen sowohl Verhaltensparameter wie mimische Äußerungen, Veränderungen der Körperhaltung und Weinen als auch physiologische Parameter z. B. Änderungen der Herzfrequenz, des Blutdrucks, der Sauerstoffsättigung oder des Atemmusters.

Die Beurteilung von Schmerzen und „distress“ bei Früh- und Neugeborenen mittels geeigneter und möglichst einfacher Scores sollte regelhaft durchgeführt und als weiterer Vitalparameter erfasst werden. Für die Beurteilung beatmeter Neugeborener eignen sich dabei der in deutscher Fassung vorliegende Sedie-

rungsbogen nach Hartwig et al. [3] oder der im englischsprachigen Raum häufig verwendete COMFORT-Score [4]. Für die postoperative Schmerzüberwachung nicht-beatmeter reifer Neugeborener und Säuglinge wurde die kindliche Unbehagens- und Schmerz Skala (KUSS) [5] in deutscher Sprache entwickelt und validiert.

Die Neonatal Pain and Sedation Scale (N-PASS® [6]) wiederum erfasst chronische Schmerzen und „distress“ bei Frühgeborenen, d. h. zu einem bestimmten Zeitpunkt werden für die vorangegangenen Stunden das Wohlbefinden oder das Vorliegen von Schmerzen beurteilt. Die Skala ist bisher nicht deutschsprachig verfügbar. Sie enthält einen „Korrekturfaktor“ für unreife Frühgeborene und versucht damit den Beobachtungen Rechnung zu tragen, dass unreife Frühgeborene bei schmerzhaften Ereignissen seltener mit mimischen Veränderungen reagieren und die mimischen Reaktionen mit einer deutlichen Latenz nach dem schmerzhaften Stimulus auftreten [7, 8]. Das Fehlen sichtbarer Reaktionen der Kinder machen die Schmerzbeurteilung bei den sehr unreifen Frühgeborenen < 26 SSW äußerst schwierig. Es existieren bisher keine Scores für die Schmerzbeurteilung bei diesem Kollektiv.

Das Erkennen von Schmerzen ist Voraussetzung für eine effiziente Schmerztherapie und es ist zu vermuten, dass Schmerzen bei extrem unreifen Frühgeborenen aufgrund mangelnder kindlicher Signale häufig nicht wahrgenommen werden. Diese Kinder scheinen jedoch besonders empfindlich für die akuten Probleme und die Entwicklung von Langzeitfolgen chronischer Schmerz- und „distress“-Ereignisse zu sein, da das

nozizeptive System in diesem Alter zwar voll ausgebildet ist, Modulation und endogene Schmerzhemmung jedoch kaum vorhanden sind. Dies zeigt sich z. B. an einer erhöhten Empfindlichkeit für Berührungen und Schmerz, die das gesamte erste Lebensjahr persistiert [9].

### Langzeitfolgen chronischer Schmerzexposition

Neben zahlreichen Studien zu Langzeitfolgen chronischer Schmerzexposition im Tiermodell wurden in den letzten Jahren auch Untersuchungen am Menschen publiziert. Untersucht wurden kranke Neugeborene mit intensivmedizinischer Behandlung, Frühgeborene, Kinder mit operativen Eingriffen in der Neonatalzeit sowie Kinder diabetischer Mütter.

Die Schmerzreaktion von reifen Neugeborenen, die Schmerzerfahrungen durch im Mittel neun kapillären Blutentnahmen zur Blutzuckertestung bei mütterlichem Diabetes gemacht hatten, war bei der venösen Blutentnahme für das Neugeborenencreening signifikant ausgeprägter [10]. Zudem lernten diese Kinder, Schmerzen zu antizipieren und reagierten bereits auf die Desinfektion der Haut mit Grimassieren und Weinen.

Taddio wies bereits 1995 nach, dass sich das Schmerzverhalten durch vorausgegangene schmerzhafte Ereignisse über Monate ändern kann. Männliche Säuglinge, die ohne Analgesie zirkumzidiert worden waren, reagierten auf eine Routineimpfung mit einer längeren Schreidauer und höheren Schmerzscores [11]. Dieser Effekt war geringer ausgeprägt, wenn die Zirkumzision unter Lokalanästhesie durchgeführt worden war. Eine weitere Studie konnte zeigen, dass bei einer nach mehreren Monaten durchgeführten Folgeoperation im selben Dermatom, in dem eine OP im Alter von drei Monaten durchgeführt worden war, eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit besteht, die zu einem erhöhten peri- und postoperativen Analgetikabedarf führt [12].

Bei unreifen Frühgeborenen mit multiplen schmerzhafte Ereignissen bleibt eine erhöhte Schmerz- und Berührungsempfindlichkeit im gesamten ersten Lebensjahr bestehen [9]. Bei unreifen Frühgeborenen stellt die Anzahl der erlebten schmerzhafte Stimuli den größten prädiktiven Faktor für die neurokognitive

Entwicklung im Alter von acht und 18 Monaten dar [13].

Schmerzhafte Ereignisse in der Neonatalzeit haben Effekte, die auch nach vielen Jahren noch nachgewiesen werden können. Drei Gruppen von Jugendlichen im Alter von elf bis 16 Jahren (ehemalige Frühgeborene, intensivmedizinisch behandelte Neugeborene und eine Kontrollgruppe mit ungestörter Neonatalzeit) wurden mittels funktioneller Magnetresonanztomographie nachuntersucht [14]. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen intensivmedizinisch behandelten Termingeborenen und der Kontrollgruppe. Die ehemaligen Frühgeborenen jedoch zeigten ein signifikant größeres aktiviertes Hirnvolumen, mit stärkerer Aktivierung in Bereichen der affektiven Schmerzverarbeitung sowie in Bereichen, die sensorische, affektive und kognitive Aspekte des Schmerzerlebens sowie die motorische Antwort betreffen. Diese Arbeit gab erste Hinweise darauf, dass eine perinatale Bahnung durch Schmerzerfahrungen besteht, die im Jugendalter erfassbar ist.

Molekulargenetische Untersuchungen lassen darauf schließen, dass frühkindliche Schmerz- und Stressereignisse durch Methylierung von Promotoren zu einer veränderten Reaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse mit veränderter Cortisolausschüttung führen und damit die individuelle Reaktion auf Stress langfristig verändern können [15]. Eine erhöhte Reaktivität der HPA-Achse wurde mit emotionalen und Verhaltensauffälligkeiten sowie einer verminderten Resilienz, d.h. der Fähigkeit Krisen durch Einsatz persönlicher Ressourcen zu meistern, in Verbindung gebracht.

### Analgesie: Erhöhung der Apoptose-Rate?

Es besteht derzeit eine große Unsicherheit bezüglich der Anwendung von Analgetika und Sedativa bei unreifen Neugeborenen. Eine suffiziente Analgesie ist insbesondere für die perioperative Phase unverzichtbar. Durch adäquate Schmerztherapie werden Kurzzeitfolgen akuter Schmerzen wie Hyperglykämie, schlechte Nahrungsverträglichkeit und/oder erhöhtes Infektionsrisiko reduziert. Perioperative Cortisolspiegel als Stressindika-

tor sind unter tieferer Analgosedierung niedriger [19]. Der Idee mittels suffizienter Analgesie und Sedierung auch die Langzeitfolgen chronischer Schmerz- und „distress“-Ereignisse zu reduzieren, steht die wachsende Datenflut aus Tierexperimenten bezüglich der die pathologische Apoptose fördernden Wirkung zahlreicher Analgetika und Sedativa gegenüber.

Der neuronale programmierte Zelltod ist ein wichtiger Bestandteil der Entwicklung des zentralen Nervensystems. Die Rate der physiologischen Apoptose im Nervensystem bis zum Zeitpunkt der Geburt liegt bei 30–70% [20, 21]. Stress, Schmerzen sowie mangelnde Stimulation können die Apoptoserate zusätzlich erhöhen, sodass eine adäquate Schmerztherapie hier neuroprotektiv wirken kann.

Für eine Vielzahl häufig angewandter Analgetika und Sedative wie Barbiturate, Benzodiazepine, Ketamin, Propofol und die volatilen Anästhetika Isofluran und Sevofluran konnte in Tierexperimenten jedoch eine erhöhte Neuroapoptose sowie eine verminderte Neurogenese nachgewiesen werden [22]. Die Sicherheit der Anwendung von Analgetika und Sedativa bei unreifen Neugeborenen gibt es bisher keine abschließende Klärung. In diesem Zusammenhang gewinnt die nicht-pharmakologische Schmerztherapie einen hohen Stellenwert.

### Prävention von Schmerz und „distress“

Die verschiedenen Maßnahmen zur Reduktion von Schmerzen bei unterschiedlichen Einriffen sind in **Tabelle 1** zusammengefasst.

#### 1. Vermeidung invasiver Beatmung

In den letzten Jahren entwickelte sich ein deutlicher Trend zur Anwendung von CPAP und nicht-invasiven Formen der Surfactantapplikation und eine damit einhergehende Reduktion der Beatmungszeiten auch bei sehr unreifen Frühgeborenen. Dies führte zu einer signifikanten Reduktion der Blutentnahmen („skin breaks“) und einem Rückgang des Analgetika- und Sedativaverbrauchs bei diesen Kindern [16, 17]. Die Anzahl dieser „skin breaks“ und untrennbar damit verbunden, die Dauer der maschinellen Beatmung, stellen ei-

Tabelle 1

Wirksamkeit analgetischer Maßnahmen bei Früh- und Neugeborenen						
	Endotracheales Absaugen	kapilläre Blutentnahme	venöse Blutentnahme	Lumbalpunktion	Drainageanlage	schwierige Beatmung
„Facilitated tucking“	+	+	+			
Nicht-nutritives Saugen	?	+	+	+		
Zuckerstoffe	?	+	+	+		
EMLA®/ Lokalanästhesie		-	+	+	+	
Opiode	(+)	-	-	-	+	+



Abb. 2: Nicht-pharmakologische Schmerztherapie und Comfort-Maßnahmen bei venöser Blutentnahme

nen wichtigen prädiktiven Faktor für das neurokognitive Outcome im Alter von acht bis 18 Monaten dar [13].

## 2. Comfort-Maßnahmen

Die Durchführung von Comfort-Maßnahmen z. B. im Gesamtkonzept einer entwicklungsfördernden Pflege kann dazu beitragen, durch eine schmerz- und stressvermeidende Behandlung die Langzeitfolgen chronischer Schmerzen zu reduzieren. Diese sehr personal- und zeitintensive Behandlung umfasst die genaue Beobachtung des Kindes und die zeitliche Abstimmung der schmerzhaften Ereignisse mit Phasen der aufmerksamen Wachheit des Kindes sowie die Koordination von ärztlichen und pflegerischen Maßnahmen.

Schmerzhafte Prozeduren werden stets zu zweit durchgeführt, eine Person hält dabei das Kind in einer komfortablen Beugeposition („facilitated tucking“). Nach der Intervention wird dem Kind Zeit gegeben, sich von der Maßnahme zu erholen und selbst zu regulieren, bevor weitere medizinische Handlungen folgen.

Heidelise Als entwickelte das „neonatal individualized developmental care and assessment program“ (NIDCAP). Es beruht auf der entwicklungsneurologischen Grundlage, dass die Gehirnentwicklung von äußeren Reizen und der Fähigkeit, diese zu verarbeiten, abhängt. NIDCAP führte zu einer Zunahme der Kohärenz zwischen frontalen und okzipitalen Gehirnregionen sowie einer hö-

heren Anisotropie der linken Capsula interna und einem verbesserten neurokognitiven Outcome der Kinder [18].

Abbildung 2 zeigt, wie die optimale Kombination nicht-pharmakologischer Maßnahmen mit Anwendung von „facilitated tucking“, Zuckerstoffen und nicht-nutritivem Saugen vor einer venösen Punktion zur Abnahme des Neugeborenen Screenings aussehen kann.

## Orale Zuckerstoffe und nicht-nutritives Saugen

Die Gabe von oralen Zuckerstoffen häufig in Kombination mit dem sogenannten nicht-nutritiven Saugen, führte in zahlreichen Studien zu einer Reduktion der Schmerzäußerungen bei der Durchführung von kapillären oder venösen Blutentnahmen, intramuskulären Injektionen oder bei der augenärztlichen Untersuchung zum Screening der Frühgeborenenretinopathie [23].

Die Applikation oraler Zuckerstoffe hat aufgrund der zahlreichen Belege ihrer Wirksamkeit weite Verbreitung gefunden, auch wenn einige Fragen bzgl. der Nebenwirkungen und Effektivität bei prolongierter Anwendung noch nicht geklärt sind. Im Jahr 2010 zeigten Slater et al. [24], dass die nozizeptive spezifische Hirnaktivität durch Gabe von Zuckerstoffen nicht reduziert werden konnte, während die mittels Schmerzscores gemessenen Schmerzäußerungen nach Gabe von Glukose deutlich niedriger waren. Dies spricht gegen eine zentrale analgetische Wirkung.

Untersuchungen mittels funktioneller Magnetresonanztomographie zeigten hingegen bei Erwachsenen eine Reduktion schmerzinduzierter Aktivierungen nach oraler Glukosegabe [25]. Zuckerstoffe scheinen einen analgetischen Effekt durch zentrale Modulation zu erreichen, die bisher nicht geklärt werden konnte. Aufgrund von Berichten über ein schlechteres neurokognitives Outcome bei Frühgeborenen, denen sehr häufig Glukose verabreicht wurden [26], sollte die Applikation bei extrem unreifen Frühgeborenen nur bei festgelegter Indikation (z. B. kapilläre Blutentnahme) erfolgen und eine Gesamtmenge von 1 ml/d Glukose 20 % nicht überschritten werden. Es bleibt allerdings unklar, ob das schlechte neurologische Outcome auf die Zuckerstoffe

an sich oder das plötzliche Absetzen im Sinne einer Entzugssymptomatik zurückzuführen ist [27].

### Lokalanästhetika

Lokalanästhetika verhindern die Nervenzelldepolarisation der Dorsalhornneurone, unterbrechen so die Reizweiterleitung und stellen damit die einzige Maßnahme dar, die die Schmerzweiterleitung komplett blockiert. In der Neonatologie finden Lokalanästhetika z. B. in Form der EMLA® Creme mit einer Mischung aus Lidocain und Prilocain Anwendung. Die Wirkung ist für Lumbalpunktion, Venenpunktionen und subkutane Injektionen nachgewiesen. Eine Zulassung besteht ab der 37. SSW, die Anwendung bei unreiferen Kindern entspricht einem Off-label-Use. Die Sicherheit in der Anwendung bei Frühgeborenen wurde mehrfach untersucht [20]. Zu beachten ist eine Dosisreduktion sowie eine verkürzte Einwirkzeit bei der Anwendung bei Frühgeborenen und ein Verzicht auf die Okklusionsfolie.

Vor Anlage einer Drainage kann durch die lokale Infiltration mit Lokalanästhetika z. B. mit Lidocain in einer Dosierung von maximal 6 mg/kg eine suffiziente Analgesie erreicht werden.

### Pharmakologische Schmerztherapie

#### 1. Intravenöses Paracetamol

Intravenöses Paracetamol (Perfalgan®) ist ab dem Neugeborenenalter für die Kurzzeitbehandlung von postoperativen Schmerzen zugelassen. Neugeborene und Säuglinge erhalten 7,5 mg/kg als Einzeldosis (max. 30 mg/kg/d), Kinder ab einem Jahr 15 mg/kg (max. 60 mg/kg/d) i. v. als Kurzinfusion über 15 Minuten. Der maximale analgetische Effekt tritt nach einer Stunde ein. Bartocci et al. [28] beschreiben, dass die regelmäßige Anwendung von intravenösem Paracetamol nach chirurgischen Eingriffen bei reifen Neu- und Frühgeborenen zu einer Reduktion des Morphinbedarfs führt. Zunehmende Evidenz über den Zusammenhang von Paracetamol und Asthma [29] führten zu einer im letzten Jahr publizierten Empfehlung, diese Substanz bei Kindern mit familiärer Asthmabelastung möglichst nicht einzusetzen. Dies schränkt womöglich auch

### Fazit für die Praxis

- Schmerzhaftere Ereignisse in der Neonatologie sind sehr häufig. Geeignete Score-Systeme zur Erkennung sollten implementiert sein.
- Die Vermeidung schmerzhafter Maßnahmen muss im Vordergrund stehen, nicht-pharmakologische Schmerztherapie mittels Zuckerstoffen und nicht-nutritivem Saugen sollte angewendet werden.
- Eine Schmerztherapie sollte anhand eines Stufenschemas durchgeführt werden, beginnend mit der Vermeidung schmerzhafter Prozeduren und der regelhaften Durchführung von Comfort-Maßnahmen.
- Weitere Stufen umfassen die Anwendung nicht-pharmakologischer Maßnahmen sowie Lokalanästhetika, die Einzelgabe von Nicht-Opioiden und als oberste Stufe den Einsatz von Opioiden zum Erreichen einer tiefen Analgosedierung [34].
- Neonatale Schmerzerfahrungen führen zu einer veränderten Organisation des schmerzverarbeitenden Systems. Schon wenige schmerzhaftere Maßnahmen sind ausreichend, diese Veränderungen anzustoßen.
- Neonatale Schmerzerfahrungen können zu veränderter Schmerzwahrnehmung im späteren Leben führen. Eine Assoziation mit Verhaltensauffälligkeiten im späteren Leben ist möglich.

**Tabelle 2**  
**Opiode bei Frühgeborenen > 34 SSW und Neugeborenen [27, 28]**

	Einzeldosis (µg/kg)	Dauerinfusion (µg/kg x h)
Morphin*	50–100	10–50
Piritramid*	25–150	
Fentanyl	1–5	0,5–8
Sufentanil	0,1–0,5	0,1–0,4
Remifentanyl	1–2	0,075–0,15
Tramadol*	2 mg/kg	0,2–0,4 mg/kg/h

\*auch ohne Beatmung

den Einsatz bei Frühgeborenen ein, da bei diesen Kindern ein durch die Unreife bedingtes erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Asthma besteht [30].

#### 2. Opioid-Analgetika

Opioid-Analgetika sollten bei beatmeten, unreifen Frühgeborenen < 32 SSW nicht routinemäßig eingesetzt werden. Durch die Gabe wird nicht immer eine Schmerzreduktion bei beatmeten Kindern erreicht und es treten vermehrt unerwünschte Nebenwirkungen, wie eine schlechte Nahrungsverträglichkeit und arterielle Hypotension, auf [31]. Für Frühgeborene > 34 SSW und reife Neugeborene ist der Einsatz von Opioid-Analgetika sinnvoll und sicher, sollte jedoch auch bei dieser Gruppe nicht routinemäßig, sondern präemptiv, abhängig von der klinischen Situation und nach Eva-

luation mittels geeigneter Schmerzscores erfolgen. Der sedierende Effekt kann genutzt werden, um auf andere Substanzgruppen mit ungünstigerem Nebenwirkungsprofil zu verzichten.

Die Effektivität von Tramadol im Vergleich zu Fentanyl wurde bei Neugeborenen nachgewiesen, das Medikament ist jedoch für starke Schmerzen wahrscheinlich nicht ausreichend [32]. Für Remifentanyl gibt es Hinweise für eine schnellere Entwöhnung von der Beatmung nach Absetzen bei gleicher Effektivität im Vergleich zu Morphin [33].

Dosierungsempfehlungen für die Anwendung von Opioid-Analgetika bei Frühgeborenen > 34 SSW und reifen Neugeborenen finden Sie in **Tabelle 2**.

### Literatur

Der Beitrag inklusive Literatur ist als PDF-Datei unter [www.springermedizin.de/paediatric-hautnah](http://www.springermedizin.de/paediatric-hautnah) abrufbar.

#### Dr. med. Katrin Mehler

Bereich für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin  
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Uniklinik Köln  
Kerpener Straße 62  
50937 Köln

#### Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren erklären, dass bei der Erstellung des Beitrags kein Interessenkonflikt vorlag.

## Literatur

1. Cignacco E, Hamers J, van Lingen RA, Stoffel L, Büchi S, Müller R, Schütz N, Zimmermann L, Nelle M. Neonatal procedural pain exposure and pain management in ventilated preterm infants during the first 14 days of life. *Swiss Med Wkly*. 2009 Apr 18;139(15-16):226-32.
2. Anand KJ, Scalzo FM. Can adverse neonatal experiences alter brain development and subsequent behavior? *Biol Neonate*. 2000 Feb;77(2):69-82.
3. Hartwig S, Roth B, Theisohn M. Clinical experience with continuous intravenous sedation using midazolam and fentanyl in the paediatric intensive care unit. *Eur J Pediatr*. 1991 Sep;150(11):784-8.
4. Ambuel B, Hamlett KW, Marx CM, Blumer JL. Assessing distress in pediatric intensive care environments: the COMFORT scale. *J Pediatr Psychol*. 1992 Feb;17(1):95-109.
5. Büttner W, Finke W, Hilleke M, Reckert S, Vsianska L, Brambrink A. Development of an observational scale for assessment of postoperative pain in infants. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 1998 Jun;33(6):353-61.
6. Hummel P, Puchalski M, Creech SD, Weiss MG. Clinical reliability and validity of the N-PASS: neonatal pain, agitation and sedation scale with prolonged pain. *J Perinatol*. 2008 Jan;28(1):55-60. Epub 2007 Oct 25.
7. Gibbins S, Stevens B, McGrath PJ, Yamada J, Beyene J, Breau L, Camfield C, Finley A, Franck L, Johnston C, Howlett A, McKeever P, O'Brien K, Ohlsson A. Comparison of pain responses in infants of different gestational ages. *Neonatology*. 2008;93(1):10-8. Epub 2007 Jul 12.
8. Slater R, Cantarella A, Yoxen J, Patten D, Potts H, Meek J, Fitzgerald M. Latency to facial expression change following noxious stimulation in infants is dependent on postmenstrual age. *Pain*. 2009 Nov;146(1-2):177-82. Epub 2009 Aug 13.
9. Abdulkader HM, Freer Y, Garry EM, Fleetwood-Walker SM, McIntosh N. Prematurity and neonatal noxious events exert lasting effects on infant pain behaviour. *Early Hum Dev*. 2008 Jun;84(6):351-5. Epub 2007 Oct 25.
10. Taddio A, Shah V, Gilbert-MacLeod C, Katz J. Conditioning and hyperalgesia in newborns exposed to repeated heel lances. *JAMA*. 2002 Aug 21;288(7):857-61.
11. Taddio A, Goldbach M, Ipp M, Stevens B, Koren G. Effect of neonatal circumcision on pain responses during vaccination in boys. *Lancet*. 1995 Feb 4;345(8945):291-2.
12. Peters JW, Schouw R, Anand KJ, van Dijk M, Duivenvoorden HJ, Tibboel D. Does neonatal surgery lead to increased pain sensitivity in later childhood? *Pain*. 2005 Apr;114(3):444-54.
13. Grunau RE, Whitfield MF, Petrie-Thomas J, Synnes AR, Cepeda IL, Keidar A, Rogers M, Mackay M, Hubber-Richard P, Johannesen D. Neonatal pain, parenting stress and interaction, in relation to cognitive and motor development at 8 and 18 months in preterm infants. *Pain*. 2009 May;143(1-2):138-46.
14. Hohmeister J, Kroll A, Wollgarten-Hadamek I, Zohsel K, Demirakça S, Flor H, Hermann C. Cerebral processing of pain in school-aged children with neonatal nociceptive input: an exploratory fMRI study. *Pain*. 2010 Aug;150(2):257-67. Epub 2010 May 14.
15. Radtke KM, Ruf M, Gunter HM, Dohrmann K, Schauer M, Meyer A and Elbert T. Transgenerational impact of intimate partner violence on methylation in the promoter of the glucocorticoid receptor. *Transl Psychiatry* (2011) 1, e21,1-6.
16. Göpel W, Kribs A, Ziegler A, Laux R, Hoehn T, Wieg C, Siegel J, Avenarius S, von der Wense A, Vochem M, Gronck P, Weller U, Möller J, Härtel C, Haller S, Roth B, Herting E; German Neonatal Network. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2011 Nov 5;378(9803):1627-34. Epub 2011 Sep 29.
17. Axelin A, Ojajarvi U, Viitanen J, Lehtonen L. Promoting shorter duration of ventilator treatment decreases the number of painful procedures in preterm infants. *Acta Paediatr*. 2009 Nov;98(11):1751-5.
18. Als H, Duffy FH, McAnulty GB, Rivkin MJ, Vajapeyam S, Mulkern RV, Warfield SK, Huppi PS, Butler SC, Conneman N, Fischer C, Eichwald EC. Early experience alters brain function and structure. *Pediatrics*. 2004 Apr;113(4):846-57.
19. Anand KJ, Hickey PR. Halothane-morphine compared with high-dose sufentanil for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery. *N Engl J Med*. 1992 Jan 2;326(1):1-9.
20. Anand KJS, Stevens BJ, McGrath PJ. Pain in neonates and infants. Third edition;2007 El Servier; London
21. Hays SR, Deshpande JK. Newly postulated neurodevelopmental risks of pediatric anesthesia. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011 Apr;11(2):205-10.
22. Loepke AW. Developmental neurotoxicity of sedatives and anesthetics: a concern for neonatal and pediatric critical care medicine? *Pediatr Crit Care Med*. 2010 Mar;11(2):217-26.
23. Harrison D, Bueno M, Yamada J, Adams-Webber T, Stevens B. Analgesic effects of sweet-tasting solutions for infants: current state of equipoise. *Pediatrics*. 2010 Nov;126(5):894-902. Epub 2010 Oct 11.
24. Slater R, Cornelissen L, Fabrizi L, Patten D, Yoxen J, Worley A, Boyd S, Meek J, Fitzgerald M. Oral sucrose as an analgesic drug for procedural pain in newborn infants: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Oct 9;376(9748):1225-32.
25. Kakeda T, Ogino Y, Moriya F, Saito S. Sweet taste-induced analgesia: an fMRI study. *Neuroreport*. 2010 Apr 21;21(6):427-31.
26. Johnston CC, Filion F, Snider L, Majnemer A, Limperopoulos C, Walker CD, Veilleux A, Pe-lausa E, Cake H, Stone S, Sherrard A, Boyer K. Routine sucrose analgesia during the first week of life in neonates younger than 31 weeks' postconceptional age. *Pediatrics*. 2002 Sep;110(3):523-8.
27. Holsti L, Grunau RE. Considerations for using sucrose to reduce procedural pain in preterm infants. *Pediatrics*. 2010 May;125(5):1042-7.
28. Bartocci M, Lundeberg S. Intravenous paracetamol: the „Stockholm protocol“ for postoperative analgesia of term and preterm neonates. *Paediatr Anaesth*. 2007 ;17:1111-1112.
29. McBride JT. The association of acetaminophen and asthma prevalence and severity. *Pediatrics*. 2011 Dec;128(6):1181-5.
30. Jaakkola JJ, Ahmed P, Ieromnimon A, Goepfert P, Laiou E, Quansah R, Jaakkola MS. Preterm delivery and asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Oct;118(4):823-30.
31. Bellù R, de Waal K, Zanini R. Opioids for neonates receiving mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010 Jul;95(4):F241-51.
32. Alencar AJ, Sanudo A, Sampaio VM, Góis RP, Benevides FA, Guinsburg R. Efficacy of tramadol versus fentanyl for postoperative analgesia in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012 Jan;97(1):F24-9.
33. Giannantonio C, Sammartino M, Valente E, Cota F, Fioretti M, Papacci P. Remifentanyl analgesia in preterm newborns during mechanical ventilation. *Acta Paediatr*. 2009 Jul;98(7):1111-5.
34. Durrmeyer X, Vutskits L, Anand KJ, Rimensberger PC. Use of analgesic and sedative drugs in the NICU: integrating clinical trials and laboratory data. *Pediatr Res* 2010 Feb;67(2):117-27.