

Schmerz 2014 · 28:25–30  
 DOI 10.1007/s00482-014-1389-3  
 Online publiziert: 19. Februar 2014  
 © Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.  
 Published by Springer-Verlag Berlin Heidelberg -  
 all rights reserved 2014

W. Jaksch<sup>1</sup> · B. Messerer<sup>2</sup> · B. Keck<sup>3</sup> · A. Lischka<sup>4</sup> · B. Urlesberger<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Abteilung für Anästhesie, Intensiv- und Schmerzmedizin, Wilhelminenspital der Stadt Wien

<sup>2</sup> Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, LKH-Universitätsklinikum Graz

<sup>3</sup> Zentrum für Kinder- und Jugendheilkunde, St. Anna Kinderspital, Wien

<sup>4</sup> Abteilung für Kinder und Jugendheilkunde, Wilhelminenspital der Stadt Wien

<sup>5</sup> Klinische Abteilung für Neonatologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Graz

# Pharmakodynamische und pharmakokinetische Besonderheiten der Schmerztherapie bei Neugeborenen

## Österreichische interdisziplinäre Handlungsempfehlungen zum perioperativen Schmerzmanagement bei Kindern

### Physiologische Grundlagen

Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit einer aktuellen oder potenziellen Gewebeschädigung einhergeht oder als solche beschrieben wird [1]. Schmerz hat eine wichtige Warn- und Schutzfunktion. Unter Nozizeption versteht man die Aufnahme, Weiterleitung und zentralnervöse Verarbeitung schädlicher (noxischer) Reize. Im Gehirn erfolgt die Perzeption, die aufgrund vorheriger Erlebnisse zu einem Schmerzerlebnis verarbeitet wird.

Nachdem bis Ende der 1980er-Jahre das Schmerzempfinden von jungen Kindern – insbesondere von Früh- (FG) und Neugeborenen (NG) – noch infrage gestellt wurde, steht diese Tatsache, auch bei FG, nicht mehr zur Diskussion [2 – 7]. Da jedoch auch noch postnatal massive funktionelle und strukturelle Veränderungen der Schmerzverarbeitung stattfinden, ist das durch Schmerz verursachte Aktivitätsmuster im Zentralnervensystem bei Kindern unterschiedlich [8]. Damit sind wir mit der Herausforderung konfrontiert, Schmerzen in dieser breit gefächerten Patientengruppe von FG über Kinder

bis zu Jugendlichen effektiv zu behandeln [9 – 11].

Ab der 20. bis 22. Woche post conceptionem ist eine Nozizeption durch zunehmende Vernetzung von afferenten Fasern mit dem Rückenmark über Synapsen und Neurotransmitter vorhanden.

Ab der 24. Woche post conceptionem kommt es durch Ausbildung der Projektionsbahnen vom Thalamus zum primär sensorischen Kortex zur Verarbeitung dieser nozizeptiven Informationen [12]. Erst das führt zum Schmerzerlebnis mit seinen affektiven Komponenten.

Bereits in der 26. Woche können ein deutlicher Wegziehreflex auf schmerzhafte Reize sowie auch Grimassieren und Tachykardie beobachtet werden. Bei jüngeren FG fehlt das Grimassieren, wahrscheinlich weil das komplexe Zusammenspiel mit den Motoneuronen noch nicht ausgereift ist.

Die Reizschwelle und Entladungsfrequenz polymodaler, d. h. auf Druck und Temperatur reagierender Nozizeptoren entsprechen zum Zeitpunkt der Geburt jenen von Erwachsenen. Allerdings sind die zentralen synaptischen Verbindungen zum dorsalen Hinterhorn noch unreif. Durch niederschwellige, schnell leitende

A-Fasern, wobei primär A $\beta$ -Fasern bis in die Laminae I und II des Hinterhorns ziehen, kommt es zu einer gesteigerten Reaktion auf Schmerzreize. Dies dauert solange an, bis die C-Fasern ausgereift sind. Bis dahin ist aber das Unterscheidungsvermögen zwischen verletzenden und nicht-verletzenden Stimuli schlechter entwickelt und periphere Stimuli können über das größere rezeptive Feld des Hinterhorns durch zentrale Sensibilisierung zu einer verstärkten Reizantwort der Hinterhornneurone führen [13].

Bei FG und NG sind die Mechanismen der Schmerzhemmung durch descendierende inhibitorische Leitungsbahnen und inhibitorische Netzwerke im Hinterhorn noch nicht ausgereift [14]. Damit sind die Schmerzschwellen bei FG und NG generell niedriger und die Schmerzreaktionen stärker ausgeprägt [8, 15].

Starke Schmerzreize und Gewebeschädigungen können in der Neonatalperiode die normale Entwicklung des nozizeptiven und antinozizeptiven Systems verhindern und bleibende Veränderungen im Schmerzempfinden bewirken [16, 17].

Tatsache ist, dass eine adäquate Schmerztherapie zum Zeitpunkt des initialen Schmerzreizes die negativen Lang-

zeitauswirkungen abschwächen, wenn nicht sogar abwenden kann [18, 19].

Nicht oder unzureichend behandelte Schmerzen führen bei FG und NG unmittelbar zur Widerstands- und Druckerhöhung im pulmonalen Kreislauf und zur Ausschüttung von Stresshormonen. Anti-insulinäre Hormone steigern die Glukoneogenese und die Glykolyse, wobei die periphere Glukoseaufnahme in die Zelle gestört ist. Folgen sind ein hypermetaboler Zustand sowie eine resultierende kataboliebedingte Immunsuppression und Hyperkoagulabilität. Ungenügend behandelte Schmerzen erhöhen die perioperative Morbidität und Mortalität und haben zudem längerfristige Auswirkungen auf die Entwicklung und das Verhalten der Kinder [20].

### Pharmakodynamische und pharmakokinetische Besonderheiten im Kindesalter

Unterschiede in Pharmakodynamik und Pharmakokinetik sind v. a. in den ersten 6 Monaten nach der Geburt von Bedeutung [21]. Die Verteilungsvolumina sind anders als bei Erwachsenen und die Unreife von Leber und Niere beeinflusst die Metabolisierung und Ausscheidung [22, 23]. Nach dieser Phase sind Kinder häufiger stoffwechselaktiver und brauchen in Relation zum Körpergewicht meist höhere Dosierungen als Erwachsene [22, 24]. Diese Besonderheiten müssen bei der Dosierung von Arzneimitteln berücksichtigt werden [25 – 31]. Ziel ist immer der Therapieeffekt [27]. Pharmakokinetische Kenntnisse bestimmen die Dosis, die zusätzlich von Größe, Reifung und Organfunktionen beeinflusst wird [27].

Die Pharmakodynamik ist die Lehre von der Wirkung von Arzneistoffen im Organismus. Eine Reihe von Wirkungsmechanismen, die bei FG, NG und Säuglingen noch erhebliche Einschränkungen aufweisen, können unterschieden werden [23, 32]:

- Wechselwirkung mit Rezeptoren (Stimulation, Blockade)
- Beeinflussung spannungsabhängiger Ionenkanäle (Öffnung, Blockade), z. B. Lokalanästhetika
- Beeinflussung von Transportsystemen

- Hemmung von Biosynthesen in Mikroorganismen

Es gibt mehr pharmakokinetische Studien bei Kindern als pharmakodynamische [27]. Diese wären aber notwendig, um die Zielkonzentration und damit Dosierung einer Arznei zu klären [27]. Die Pharmakokinetik beschreibt die Gesamtheit aller Prozesse, denen ein Arzneistoff im Körper unterliegt. Dazu gehören [22, 26, 33]

- die Aufnahme des Arzneistoffs (Absorption, Resorption),
- die Verteilung im Körper (Distribution),
- die Verstoffwechslung im Organismus (Metabolisierung) und
- die Ausscheidung (Exkretion).

### Absorption/Resorption

Darunter versteht man die Aufnahme des Arzneistoffs vom Applikationsort in die Blutbahn. Dies kann erfolgen über

- die Schleimhäute (Magen-Darm-Trakt, Nasenschleimhaut),
- die Haut oder
- die Alveolen.

Die Resorption wird durch zahlreiche Faktoren beeinflusst. Neben den chemisch-physikalischen Eigenschaften des Arzneistoffs sind Größe, Zustand und Durchblutung der Resorptionsfläche sowie die Kontaktzeit mit dieser von Bedeutung.

Die intravenöse Applikation zeigt die höchste Bioverfügbarkeit und das klarste pharmakokinetische Profil [22]. Die gastrointestinale Absorption kann, abhängig vom pH-Wert des Magensafts und einer verzögerten bzw. verlangsamten Magenpassagezeit sowie bedingt durch einen ausgeprägten hepatischen First-Pass-Effekt bis zu einem Alter von 2–3 Jahren beeinträchtigt sein [24, 34]. Entsprechend sind bei oraler Gabe mitunter deutlich höhere Dosen eines Arzneimittels einzusetzen [15]. Die rektale Absorption ist substanzabhängig (für Diclofenac beispielsweise gut) und kaum vorhersagbar [26]. Die rektale Applikationsfläche ist klein, die direkte Instillation hinter den Analsphinkter verhindert die Aufnahme über die Vv. rectales superiores und damit die Aufnahme über das Pfortaderblut, sodass

dann ein First-Pass Effekt unwahrscheinlich wird [22]. Subkutane und intramuskuläre Applikationen sind schmerzhaft und damit beim Kind absolut abzulehnen [37].

### Distribution

Die Verteilung zwischen verschiedenen Körperflüssigkeiten und Geweben beginnt, sobald der Arzneistoff im Blutkreislauf zirkuliert. Wichtig dabei ist ein Konzentrationsgefälle zwischen den Verteilungsräumen [22]. Die Distribution ist abhängig von [28]

- der Löslichkeit (lipophile Substanzen neigen beispielsweise aufgrund ihrer Fettlöslichkeit zur Anreicherung im Fettgewebe),
- der chemischen Struktur,
- dem Bindungsvermögen an Plasmaproteinen,
- physiologischen Gegebenheiten wie
  - der Organ- bzw. Gewebedurchblutung,
  - dem pH-Wert im Gewebe bzw. in der Körperflüssigkeit,
  - der Durchlässigkeit der zu durchdringenden Membranen, z. B. der Blut-Hirn-Schranke, und
- dem enterohepatischen Kreislauf: Der im Blut gelöste Arzneistoff bzw. seine Stoffwechselprodukte verteilen sich beim Passieren der Leber in die Galle, welche in den Darm abgesondert wird. Von dort werden die Substanzen wieder in die Blutbahn rückresorbiert. Sie zirkulieren u. U. mehrfach und recht lang.

Die meisten Analgetika sind an Plasmaproteine gebunden. Pharmakologisch wirksam ist nur der freie Anteil des Arzneimittels. Beim FG und NG ist die Konzentration der Bindungsproteine, an die die meisten Analgetika gebunden sind, vermindert, der freie Anteil des Arzneimittels entsprechend höher [34]. So sind speziell Opioide an saure  $\alpha$ 1-Glykoproteine und Albumin gebunden. Auch der Transport von Lokalanästhetika erfolgt an sauren  $\alpha$ 1-Glykoproteinen. Sind diese vermindert, so steigt die Konzentration der nichtgebundenen Lokalanästhetika und damit die Gefahr der Toxizität [34]. Zusätzlich kann besonders bei sau-

ren Arzneimitteln die Bindung durch die Konzentration der freien Fettsäuren und des unkonjugierten Bilirubins beeinflusst werden [35]. Vom Grad der Proteinbindung wird auch das Verteilungsvolumen mitbestimmt. Ist die Plasmaeweißbindung sehr hoch, wie beispielsweise bei den nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR; >95%), resultiert daraus ein kleines Verteilungsvolumen von 0,1–0,2 l/kgKG [36].

Eine wesentliche Determinante für die Passage durch biologische Membranen ist der Ladungszustand der Wirkstoffe. Ob diese in ionisierter oder nichtionisierter Form vorliegen, wird hauptsächlich vom pH-Wert des Bluts bestimmt [36]. So ist bei Azidose der nichtionisierte Anteil der NSAR erhöht, was eine bessere Diffusion des Medikaments vom Plasma ins Gewebe bedeutet [35].

Bei FG und NG ist die Blut-Hirn-Schranke weniger entwickelt. Dadurch gelangen ionisierte und wasserlösliche Arzneimittel ähnlich schnell wie fettlösliche Substanzen ins Gehirn. Auch die Myelinisierung der peripheren Nerven ist bei NG geringer, sodass deren Empfindlichkeit gegenüber Lokalanästhetika stärker ist [36].

Im Laufe der Entwicklung unterliegen die Verteilungsräume starken Veränderungen [26, 36, 38]. Der Anteil des Gesamtkörperwassers nimmt vom Zeitpunkt der Geburt an ab: FG bestehen zu 80–84% aus Wasser, NG zu 75%, Säuglinge zu 60% und Erwachsene zu 50%. Die Muskelmasse nimmt jedoch zu (FG: 15%; NG: 20%; Erwachsene: 20–25% [22]). Zusätzlich kommt es zu einem Absinken des extrazellulären Volumens (FG: 60%; NG: 50%; Erwachsene: 20%) und zu einer Zunahme des Fettgewebsanteils (FG: 12%; NG: 10%; Erwachsene: 20–30% [22]). Es liegen bei NG also unterschiedliche Verteilungsvolumina vor. Durch Krankheitszustände, die den Flüssigkeitshaushalt (Hyper-/Dehydratation, Nierenversagen, kardiale Störungen, hepatische Insuffizienz) oder den Gehalt an Plasmaproteinen verändern, entstehen mitunter in kurzer Zeit starke Veränderungen der Verteilungsvolumina [36].

Schmerz 2014 · 28:25–30 DOI 10.1007/s00482-014-1389-3

© Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. Published by Springer-Verlag Berlin Heidelberg - all rights reserved 2014

W. Jaksch · B. Messerer · B. Keck · A. Lischka · B. Urlsberger

## Pharmakodynamische und pharmakokinetische Besonderheiten der Schmerztherapie bei Neugeborenen. Österreichische interdisziplinäre Handlungsempfehlungen zum perioperativen Schmerzmanagement bei Kindern

### Zusammenfassung

Die falsche Annahme, dass Neugeborene weniger Schmerzen empfinden als Erwachsene, hat lange Zeit eine vernünftige Schmerztherapie bei Kindern behindert. Auch wenn die Grundlagen der Schmerzentstehung, Schmerzweiterleitung und Schmerzwahrnehmung im Früh- und Neugeborenenalter noch nicht gänzlich erforscht sind, zeigen Studien deutlich, dass ab der 22. Schwangerschaftswoche Schmerz empfunden werden kann. Aus dieser Erkenntnis ergibt sich die Notwendigkeit, auch Früh- und Neugeborenen eine adäquate Schmerztherapie zukommen zu lassen. Bei der Verwendung von Medikamenten im frühen Kindesalter sind allerdings pharmakodynamische und pharmakokinetische Besonderheiten zu berücksich-

tigen. Die Organunreife von Leber und Niere schränkt sowohl die Metabolisierung als auch die Ausscheidung ein. Die unterschiedlichen Körperproportionen modifizieren zusätzlich die Dosierung von Medikamenten. Kinder im ersten Lebensjahr unterscheiden sich somit von Erwachsenen wesentlich in Physiologie, Pharmakodynamik und Pharmakokinetik. Ihre Betreuung erfordert spezielle Kenntnisse, die im vorliegenden Beitrag dargestellt werden.

### Schlüsselwörter

Säuglinge · Frühgeborene · Schmerzwahrnehmung · Nozizeption · Nervenbahnen

## Pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics of pain therapy in neonates. Austrian interdisciplinary recommendations on pediatric perioperative pain management

### Abstract

The false assumption that neonates are less sensitive to pain than adults led to a long delay in the introduction of a reasonable pain therapy for children. Even if the basic principles of the development, transmission and perception of pain in premature infants and neonates are not completely understood, the results of studies have clearly shown that pain can be perceived from 22 weeks of gestation onwards. This knowledge results in the necessity to also administer an adequate pain therapy to premature and newly born infants. However, for the use of pharmaceuticals in neonates and infants the pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics must

also be considered. The immaturity of the organs liver and kidneys limits the metabolism and also excretion processes. The different physical proportions also modify the dosing of pharmaceuticals. Children in the first year of life differ substantially from adults in physiology, pharmacodynamics and pharmacokinetics. The care of neonates and infants requires specialist knowledge which is described in this article.

### Keywords

Infant, newborn · Infant, premature · Pain perception · Nociception · Neural pathways

## Metabolisierung

Im Körper kommt es an verschiedenen Orten zu biochemischen Um- und Abbauprozessen. Hauptort ist die Leber [33]. Die Metabolisierung und Ausscheidung zahlreicher Arzneistoffe verändert sich mit der Entwicklung der Leber [26]. Die Clearance, das Plasmavolumen, das pro Zeiteinheit von einem Arzneistoff befreit wird, ist somit ein entwicklungsabhängi-

ger Parameter [29]. Sie zeigt einen deutlichen Anstieg am Ende des ersten Lebensmonats (LMo), mit weiterer Zunahme während des Säuglings- und Kleinkindesalters.

Durch Oxidationsreaktionen, Reduktionsreaktionen oder Hydrolyse kann die Wirkung von Medikamenten abnehmen oder ein Umbau zu aktiven Metaboliten erfolgen (Phase-I-Reaktion; Funktionalisierung). Die Phase-I-Enzyme gehö-

**Tab. 1** Altersbezogene physiologische Veränderungen, die relevant für die Dosierung von Analgetika sind. (Modifiziert nach [43])

Physiologisches System	Altersbezogene Änderung	Klinische Konsequenz
<b>Körperkompartimente</b>	Neugeborene – Weniger Fett – Weniger Muskulatur – Größerer Extrazellularraum → Größeres Verteilungsvolumen für wasserlösliche Medikamente	– Initialdosierung ↑ – Dosisintervall verlängern
<b>Plasmaproteinbindung</b>	Neugeborene Geringere Konzentration von: – Albumin – α1-Glykoprotein	Höhere Konzentration von Substanzen mit hoher Proteinbindung → Erhöhtes Risiko für Überdosierung und Toxizität
<b>Leberenzyme, Metabolisierung</b>	Neugeborene, Säuglinge Unreif: – Cytochrom-P <sub>450</sub> -System – Glucuronyltransferase	– Infusionsrate ↓ – Dosisintervall ↑
	2.–6. Lebensjahr – Lebervolumen ↑ – Metabolische Clearance ↑	– Infusionsrate ↑ – Dosisintervall ↓
<b>Nierenfunktion</b>	Neugeborene, Säuglinge – Glomeruläre Filtrationsrate ↓ – Ausscheidung von Medikamenten und aktiven Metaboliten ↓	– Dosis bzw. Infusionsrate ↓ – Dosisintervall ↑
<b>Sauerstoffverbrauch und respiratorische Funktion</b>	Neugeborene, Säuglinge – Sauerstoffbedarf ↑ – ↓ Funktionelle Residualkapazität ↓ – Atemarbeit ↑	– Atempausen oder Apnoe führt schneller zu Hypoxie – Erhöhtes Risiko einer Hypoventilation durch Kombination reduzierter Atemreflexe und der Wirkung von Opioiden und Sedativa

ren zum Cytochrom-P<sub>450</sub>-System, einem komplexen Enzymsystem, das den Abbau von Medikamenten steuert [22]. Beim Erwachsenen liegt eine sehr inhomogene Enzymausstattung vor [22, 28, 39]:

- „Poor metabolizer“: Medikamente werden nicht oder sehr langsam ab- bzw. umgebaut, mit der Gefahr der Kumulation oder abgeschwächten Wirkung!
- „Normal metabolizer“: Medikamente werden wie bei 80% aller Menschen abgebaut. Unter Berücksichtigung der Dosierungsintervalle besteht keine Gefahr der Kumulation.
- „(Ultra-)rapid metabolizer“: Medikamente werden so rasch ab- bzw. umgebaut, dass keine oder nur eine

schwache Wirkung entsteht, oder hohe, potenziell gefährliche Konzentrationen des aktiven Metaboliten (Codein → Morphin) gebildet werden [40].

Bei FG und NG erreichen die Phase-I-Enzyme schon nach 3–4 Wochen eine dem Erwachsenenalter entsprechende Aktivität [22].

Konjugationsreaktionen (Glukuronidierung, Sulfatisierung und Acetylierung) erfolgen über Phase-II-Enzyme. Insbesondere bis zum Ende des ersten LMo ist die hepatische Glukuronidierungs- und Hydroxylierungskapazität eingeschränkt. So ist mit einer längeren Halbwertszeit zu rechnen. Die Glukuronidierung erreicht

zumeist ab dem dritten LMo ein dem Erwachsenen vergleichbares Niveau. Ab dem vierten bis sechsten LMo erreichen alle Phase-II-Enzyme die erwachsenentypische Aktivität [22].

Die hepatische Metabolisierung hängt speziell bei FG und NG auch von Normoxie und hepatischem Blutfluss ab. Durch Shunts (z. B. offener Ductus arteriosus Botalli) und intraabdominale Drucksteigerung (z. B. Ileus, Verschluss einer Omphalozele) kann sie deutlich herabgesetzt sein und damit Einfluss auf die Arzneimittelmetabolisierung nehmen [36]. Kleinkinder metabolisieren Arzneimittel häufig schneller als Erwachsene und benötigen in Relation zum Körpergewicht höhere Dosierungen, um vergleichbare Arzneistoffspiegel zu erreichen [24].

Fettlösliche Medikamente wie Opiode unterliegen bei Kleinkindern verglichen mit älteren Kindern und Erwachsenen einer deutlich schnelleren Elimination (2- bis 6-mal schneller [36]). Dies führt dazu, dass Opiode altersabhängig variierende Plasmahalbwertszeiten aufweisen [20]. Aus Morphin wird durch Glukuronidierung in der Leber das analgetisch wirksame Morphin-6-Glukuronid. Diese Fähigkeit ist beim FG noch eingeschränkt und erreicht mit etwa 6 Monaten das Niveau Erwachsener. Die mittlere Plasmahalbwertszeit für Morphin liegt beim FG bei 8,9 h, beim Säugling bei 2 h und bei Erwachsenen bei 2,8 h [41]. Die Plasmahalbwertszeit von Fentanyl kann bei kleinen FG auf 17,7±9,3 h verlängert sein; bei Erwachsenen beträgt sie im Mittel 2 h [20].

## Exkretion

Die Ausscheidung eines Arzneistoffs bzw. seiner Metaboliten aus dem Blutkreislauf erfolgt zum größten Teil über die Nieren und den Urin (renale Ausscheidung). Ein geringer Teil wird über die Gallenflüssigkeit in den Dünndarm und im Weiteren mit dem Stuhl ausgeschieden. Wird die wirksame Substanz anschließend aus dem Darm wieder resorbiert (Rückresorption), spricht man vom enterohepatischen Kreislauf. Von untergeordneter Bedeutung ist die Exkretion über Haut (Schweiß) oder Schleimhaut (Darmschleimhaut, intestinale Ausscheidung) sowie über die Lunge (pulmonale Ausscheidung). Arzneistoffe

---

können auch mit der Muttermilch ausgeschieden werden. Das muss bei gestillten Kindern beachtet werden.

Bei FG und NG sind die Anzahl und Funktion der Nephronen und damit die glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion noch unreif. Die renale Clearance ist bis zum sechsten LMo eingeschränkt. Die differenzierten Tubulusfunktionen erreichen erst knapp vor Abschluss des ersten Lebensjahrs die erwachsenentypische Leistungsfähigkeit [2, 14]. Die Fähigkeit der Niere, Arzneimittelmetaboliten auszuscheiden, erreicht erst im Alter von 2–3 Jahren ihr Maximum [15]. Entsprechend müssen Dosierungen und Dosierungsintervalle von renal ausgeschiedenen Arzneistoffen bei NG und Säuglingen reduziert bzw. verlängert werden [41, 42].

Altersbezogene physiologische Veränderungen, die für die Dosierung von Analgetika relevant sind, finden sich in **Tab. 1** [43].

---

### Fazit für die Praxis

- Selbst kleinste Frühgeborene reagieren nach der Geburt auf nozizeptive Reize und haben die Fähigkeit, Schmerzen zu empfinden. (Empfehlungsgrad A\*)
- In der frühen Entwicklungsphase reagieren Kinder schon auf geringe Reizstärken mit einer eher generalisierten Schmerzantwort. (Empfehlungsgrad A\*)
- Vor allem rezidivierende Schmerzreize können besonders in der Entwicklungsphase des Nervensystems negative Langzeitauswirkungen haben. (Empfehlungsgrad A\*)
- Pharmakodynamik und Pharmakokinetik sind v. a. in den ersten 6 Monaten nach der Geburt von Bedeutung. (Empfehlungsgrad A)
- Die Verteilungsvolumina sind bei Frühgeborenen, Neugeborenen und Säuglingen anders als bei Erwachsenen. Die Unreife von Leber und Niere beeinflusst Metabolisierung und Ausscheidung. (Empfehlungsgrad A)
- Diese Besonderheiten müssen bei der Dosierung von Arzneimitteln berücksichtigt werden. (Empfehlungsgrad A\*)

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

## Korrespondenzadresse

### Dr. B. Messerer

Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, LKH-Universitätsklinikum Graz Auenbruggerplatz 29, 8036 Graz Österreich  
brigitte.messerer@medunigraz.at

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** B. Messerer, B. Keck, A. Lischka und B. Urlesberger geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. W. Jaksch hielt in der Vergangenheit bezahlte Vorträge für die Fa. Grünenthal, MSD, CSC, Pfizer sowie Rüsich-Teleflex und übte eine Beratertätigkeit für die Fa. Grünenthal aus.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

- Merskey H, ISAP (1986) Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Pain Suppl* 3:S215–S221
- Swafford L, Allen D (1968) Pain relief in the pediatric patient. *Med Clin N Am* 52(1):131–136
- Anand KJ, Sippell WG, Aynsley-Green A (1987) Randomised trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects on the stress response. *Lancet* 1:62–66
- Slater R, Cantarella A, Gallella S et al (2006) Cortical pain responses in human infants. *J Neurosci* 26:3226–3666
- Bartocci M, Bergqvist LL, Lagercrantz H, Anand KJ (2006) Pain activates cortical areas in the preterm newborn brain. *Pain* 122:109–117
- Lippmann M, Nelson RJ, Emmanouilides GC et al (1976) Ligation of patent ductus arteriosus in premature infants. *Br J Anaesth* 48:365–369
- Taddio A, Katz J, Ilersich AL, Koren G (1976) Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet* 349:599–603
- Fitzgerald M, Walker SM (2009) Infant pain management: a developmental neurobiological approach. *Nat Clin Pract Neurol* 5:35–50
- Stevens B, Johnston C, Petryshen P, Taddio A (1996) Premature infant pain profile: development and initial validation. *Clin J Pain* 12:13–22
- Stevens B, Franck LS (2001) Assessment and management of pain in neonates. *Paediatr Drugs* 3:539–558
- Walker SM (2008) Pain in children: recent advances and ongoing challenges. *Br J Anaesth* 101:101–110
- Lee SJ, Ralston HJ, Drey EA et al (2005) Fetal pain: a systematic multidisciplinary review of the evidence. *JAMA* 294:947–954
- Fitzgerald M (2005) The development of nociceptive circuits. *Nat Rev Neurosci* 6:507–520
- Pattinson D, Fitzgerald M (2004) The neurobiology of infant pain: development of excitatory and inhibitory neurotransmission in the spinal dorsal horn. *Reg Anesth Pain Med* 29:36–44
- 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
- Fitzgerald M, Walker S (2003) The role of activity in developing pain pathways. In: Dostrovsky DB, Carr DB, Koltzenburg M (Hrsg) *Proceedings of the 10th World Congress on Pain. Progress in pain research and management*. IASP, Seattle
- Taddio A, Goldbach M, Ipp M et al (1995) Effect of neonatal circumcision on pain responses during vaccination in boys. *Lancet* 345:291–292
- Peters JW, Koot HM, Boer JB de et al (2003) Major surgery within the first 3 months of life and subsequent biobehavioral pain responses to immunization at later age: a case comparison study. *Pediatrics* 111:129–135
- Taddio A, Shah V, Gilbert-MacLeod C, Katz J (2002) Conditioning and hyperalgesia in newborns exposed to repeated heel lances. *JAMA* 288:857–861
- Kaufmann J, Laschat M, Wappler F (2012) Perioperative pain management for preterm babies, infants and toddlers. *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 53:656–669
- Tayman C, Rayyan M, Allegaert K (2011) Neonatal pharmacology: extensive interindividual variability despite limited size. *J Pediatr Pharmacol Ther* 16:170–184
- Kretz F-J (2007) Pharmakokinetische Besonderheiten. *Anästhesie und Intensivmedizin bei Kindern*, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart
- Allegaert K, Verbesselt R, Naulaers G et al (2008) Developmental pharmacology: neonates are not just small adults... *Acta Clin Belg* 63:16–24
- Kearn GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW et al (2003) Developmental pharmacology – drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 349:1157–1167
- Anderson BJ, Holford NH (2013) Understanding dosing: children are small adults, neonates are immature children. *Arch Dis Child* 98:737–744
- Bartelink IH, Rademaker CM, Schobben AF, Anker JN van den (2006) Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 45:1077–1097
- Anderson GD, Lynn AM (2009) Optimizing pediatric dosing: a developmental pharmacologic approach. *Pharmacotherapy* 29:680–690
- Dotta A, Chukhlantseva N (2012) Ontogeny and drug metabolism in newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med* 25(Suppl 4):83–84
- Smits A, Kulo A, Hoon JN de, Allegaert K (2012) Pharmacokinetics of drugs in neonates: pattern recognition beyond compound specific observations. *Curr Pharm Des* 18:3119–3146
- Brian F, Nunn AJ, Rieutord A (2003) Extemporaneous (magistral) preparation of oral medicines for children in European hospitals. *Acta Paediatr* 92:486–490
- Conroy S, Peden V (2001) Unlicensed and off label analgesic use in paediatric pain management. *Paediatr Anaesth* 11:431–436
- Reimann B, Kretz F-J (2007) Pharmakologische Besonderheiten im Kindesalter. *Anästhesie und Intensivmedizin bei Kindern*, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart
- Allegaert K, Anker JN van den, Naulaers G, Hoon J de (2007) Determinants of drug metabolism in early neonatal life. *Curr Clin Pharmacol* 2:23–29
- Yokoi T (2009) Essentials for starting a pediatric clinical study (1): pharmacokinetics in children. *J Toxicol Sci* 34(Suppl 2):SP307–SP312
- Hünseler C, Roth B, Michel E et al (2009) Klinisch-pharmakologische Grundlagen der Schmerztherapie. *Schmerztherapie bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen*, 4. Aufl. Springer, Berlin
- Gäbler RP (2008) Analgesia in neonates, infants and toddlers. *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 49:407–418
- Rakow H, Finke W, Mutze K et al (2007) Handlungsempfehlung zur perioperativen Schmerztherapie bei Kindern. Vom Wissenschaftlichen Arbeitskreis Kinderanästhesie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI). *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 48:99–103
- Allegaert K, Simons SH, Vanhole C, Tibboel D (2007) Developmental pharmacokinetics of opioids in neonates. *J Opioid Manag* 3:59–64
- Kirchheiner J, Seeringer A (2007) Clinical implications of pharmacogenetics of cytochrome P450 drug metabolizing enzymes. *Biochim Biophys Acta* 1770:489–494
- <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm356221.htm>
- Arant BS Jr (1978) Developmental patterns of renal functional maturation compared in the human neonate. *J Pediatr* 92:705–712
- Anker JN van den, Schoemaker RC, Hop WC et al (1995) Ceftazidime pharmacokinetics in preterm infants: effects of renal function and gestational age. *Clin Pharmacol Ther* 58:650–659
- Berde CB, Sethna NF (2002) Analgesics for the treatment of pain in children. *N Engl J Med* 347:1094–1103



Kommentieren Sie diesen Beitrag auf [springermedizin.de](http://springermedizin.de)

► Geben Sie hierzu den Beitragstitel in die Suche ein und nutzen Sie anschließend die Kommentarfunktion am Beitragsende.