

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

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. J. Dötsch

Multidimensionale Analyse des Schmerzverhaltens reifgeborener Kinder diabetischer
Mütter im Alter von drei Monaten

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

vorgelegt von
Julia Christina Giebisch
aus Köln

promoviert am
20. September 2021

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachterin: Privatdozentin Dr. med. K. Mehler

2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. rer. nat. T. Hucho

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:

PD Dr. med. Katrin Mehler und Dr. med. Julia Abele (Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universität zu Köln)

PhD Till Baar (Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie, 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, den 01.03.2021

Unterschrift:

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten habe ich eigenständig aus den Krankenakten sowie mittels hierfür bereits erstellter Dokumentationsbögen auf der Säuglingsstation der Frauenklinik der Universitätsklinik zu Köln erhoben. Die beschriebenen Untersuchungen und Messungen wurden nach Anleitung von Frau PD Dr. med. Katrin Mehler von mir selbst durchgeführt. Die Daten der reifgeborenen Kinder der Kontrollgruppe wurden im Zeitraum von Oktober 2008 bis Januar 2012 bereits erhoben. Die Impfungen erfolgten durch die ärztlichen Mitarbeiter des Perinatalzentrums sowie der Säuglingsstation.

Zudem habe ich die Berechnungen mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 25 durchgeführt. Die statistische Beratung erfolgte am Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie der Universität zu Köln durch PhD Till Baar.

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt meiner Doktormutter Frau Privatdozentin Katrin Mehler, die mir mit Ihrer Expertise und Ihren Ratschlägen zur Verfassung meiner Promotionschrift eine großartige Hilfe war. Ihre Positivität und Begeisterungsfähigkeit waren stets motivierend.

Zudem danke ich Herrn Professor Dötsch und der Kinderklinik der Universitätsklinik zu Köln für die Möglichkeit zur Durchführung meiner Dissertationsarbeit. Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Kinderzimmers sowie den Ärztinnen und Ärzten, welche die Impfungen durchführten, danke ich für die praktische Unterstützung – insbesondere Frau Dr. Julia Abele danke ich für die angenehme Zusammenarbeit und den fachlichen Austausch.

Ein besonderes Dankeschön gilt meinen Eltern, Elke und Dr. med. Ulrich Giebisch, die mir mein Medizinstudium und den Weg zur promovierten Ärztin mit Ihrem Glauben an mich erst möglich gemacht haben.

Zuletzt danke ich dem wichtigsten Menschen, meinem Verlobten Thomas, für seine nie endende Geduld, Motivation und stetige Unterstützung.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abkürzungsverzeichnis..... | 9 |
| 1. Einleitung..... | 10 |
| 1.1. Diabetes mellitus Typ I in der Schwangerschaft | 10 |
| 1.2. Gestationsdiabetes..... | 10 |
| 1.3. Perinatale Auswirkungen auf das Kind..... | 11 |
| 1.3.1. Diabetische Embryopathie | 11 |
| 1.3.2. Diabetische Fetopathie | 11 |
| 1.3.3. Neonatale Hypoglykämien | 12 |
| 1.4. Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde-Achse (HPA) | 12 |
| 1.4.1. Physiologische Regulation der kortikotropen Achse..... | 12 |
| 1.4.2. Beeinflussung der HPA | 14 |
| 1.4.3. Alterationen der HPA unter besonderer Berücksichtigung der diabetogenen Stoffwechsellage | 14 |
| 1.5. Schmerzen bei Neugeborenen..... | 15 |
| 1.5.1. Schmerzwahrnehmung bei Neugeborenen | 15 |
| 1.5.2. Schmerzerfahrungen bei Neugeborenen diabetischer Mütter..... | 16 |
| 1.6. Ziele und Fragestellung | 18 |
| 2. Material und Methoden..... | 19 |
| 2.1. Studiendesign und Patientenkollektiv | 19 |
| 2.2. Klinische Evaluation und Datenerhebung | 20 |
| 2.2.1. Sensibilitätsprüfung durch von Frey Filamente | 20 |
| 2.2.2. Kortisol Bestimmung im Speichel..... | 21 |
| 2.2.3. General Movements Assessment Score nach Prechtl..... | 21 |
| 2.2.4. Berner Schmerz Score | 22 |
| 2.2.5. Physiologische Schmerzreaktion | 23 |
| 2.3. Ablauf der Untersuchung und Impfung | 23 |
| 2.4. Statistik..... | 24 |
| 3. Ergebnisse | 26 |
| 3.1. Patientenmerkmale..... | 26 |
| 3.2. Baseline Parameter beider Populationen | 26 |

| | |
|---|----|
| 3.3. Vergleich der Parameter innerhalb der Studienpopulation..... | 28 |
| 3.3.1. Geschlechterspezifische Unterschiede | 28 |
| 3.3.2. Auswirkungen unterschiedlichen Geburtsgewichtes..... | 28 |
| 3.3.3. Auswirkung unterschiedlichen Gestationsalters..... | 29 |
| 3.3.4. Auswirkungen unterschiedlichen Impfalters | 30 |
| 3.3.5. Auswirkung der Anzahl an Schmerzreizen | 31 |
| 3.3.6. Auswirkung unterschiedlichen mütterlichen HbA1c..... | 31 |
| 3.3.7. Diabetes mellitus Typ I versus Gestationsdiabetes..... | 32 |
| 3.3.8. Analyse nach Behandlungsart des Gestationsdiabetes | 33 |
| 3.4. Vergleich der Populationen..... | 34 |
| 3.4.1. Physiologische Parameter | 34 |
| 3.4.2. Behaviorale Parameter..... | 34 |
| 3.4.3. Hormonelle Parameter..... | 35 |
| 3.5. Primär populationsunabhängige Analyse | 35 |
| 3.5.1. Geschlechterspezifische Unterschiede | 35 |
| 3.5.2. Auswirkungen unterschiedlichen Impfalters | 36 |
| 3.6. Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse | 37 |
| 3.6.1. Innerhalb der Studienpopulation | 37 |
| 3.6.2. Vergleich der Populationen..... | 38 |
| 3.6.3. Geschlechterspezifische populationsunabhängige Analyse | 40 |
| 4. Diskussion..... | 41 |
| 4.1. Einführung | 41 |
| 4.2. Interpretation der Ergebnisse | 41 |
| 4.2.1. Innerhalb der Studienpopulation | 41 |
| 4.2.2. Vergleich der Populationen..... | 42 |
| 4.2.2.1. Schmerzsensitivität/Flexorreflexschwelle..... | 42 |
| 4.2.2.2. Physiologische Schmerzreaktion | 44 |
| 4.2.2.3. Behaviorale Schmerzreaktion | 45 |
| 4.2.2.4. Hormonelle Schmerzreaktion | 48 |

| | |
|--|----|
| 5. Limitationen | 51 |
| 5.1. Limitationen der Rekrutierung | 51 |
| 5.2. Limitationen der Durchführung | 51 |
| 5.3. Limitationen der Evaluation | 52 |
| 6. Zusammenfassung..... | 53 |
| 7. Literaturverzeichnis..... | 54 |
| Tabellenverzeichnis..... | 62 |
| Abbildungsverzeichnis..... | 63 |
| Lebenslauf | 64 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------------|--|
| ACTH | adrenokortikotropes Hormon |
| ADH | antidiuretisches Hormon |
| BPS | Berner Schmerzscore |
| BZ | Blutzucker |
| CRH | cortison releasing hormon |
| dGDM | diätetisch kontrollierter Gestationsdiabetes |
| DM | Diabetes mellitus |
| GA | Gestationsalter |
| GG | Geburtsgewicht |
| GMA | General Movement Assessment |
| HF | Herzfrequenz |
| HPA | Hypothalamus–Hypophysen–Nebennierenrinde–Achse |
| IA | Impfalter |
| iGDM | insulinpflichtiger Gestationsdiabetes |
| LGA | large for gestational age |
| mN | Millinewton |
| SaO ₂ | Sauerstoffsättigung |
| SGA | small for gestational age |
| SSW | Schwangerschaftswoche |
| STIKO | Ständige Impfkommission |
| PVN | Nucleus paraventricularis |
| vFF | von-Frey-Filamente |

1. Einleitung

1.1. Diabetes mellitus Typ I in der Schwangerschaft

Laut der aktuellen Leitlinie „Diabetes und Schwangerschaft“ (07/2014) liegt die Prävalenz für einen mütterlich präkonzeptionellen Diabetes mellitus bei 1%. Es erfolgt hierbei keine Unterscheidung zwischen einem Diabetes mellitus Typ I und Typ II. Dass eine Schwangerschaft bei mütterlichem Diabetes besondere Herausforderungen an die Mutter bezüglich ihrer Blutzucker (BZ)-Einstellung darstellt ist bekannt, da sich der Insulinbedarf im Laufe der Schwangerschaft mehrfach ändert. Im ersten Trimenon kommt es zu einem reduzierten Insulinbedarf beziehungsweise einer erhöhten Insulinsensitivität [1]. Dies erhöht das Risiko für, vor allem nächtliche, Hypoglykämien der Mutter [2]. Ab dem zweiten Trimenon ist ein 40 bis 60%ig erhöhter Insulinbedarf möglich, welcher postpartal wiederum rapide fällt [3, 4]. Grund dafür ist der sich verändernde Hormonhaushalt in der Schwangerschaft. Es kommt zu einem Anstieg der plazenta-abhängigen Hormone. Dazu zählen Östrogen, Progesteron, Prolaktin und das humane Plazentalaktogen, welche antagonistisch zum Insulin wirken [4]. Zusätzlich kann es zu akuten Schwangerschaftskomplikationen für die Mutter kommen weshalb eine Schwangerschaft bei bestehendem Diabetes immer als Risiko-Schwangerschaft gilt. Zu den Komplikationen zählen unter anderem die Präeklampsie, Eklampsie oder eine neu aufgetretene Hypertonie [5].

1.2. Gestationsdiabetes

Unter einem Gestationsdiabetes versteht man eine erstmals in der Schwangerschaft aufgetretene Glukosetoleranzstörung [6]. International ist die Prävalenz als stark divergent mit Werten zwischen 1,9% bis hin zu 16,9% und die Inzidenz allgemein als steigend zu betrachten. Daten des Instituts für Qualität und Transparenz im Gesundheitswesen ergaben, dass die Prävalenz des Gestationsdiabetes in Deutschland im Jahre 2016 bei 5,4% lag [7-11]. Pathophysiologisch spielen hierbei sowohl eine

genetische Prädisposition als auch verschiedene Umwelteinflüsse beziehungsweise Lebensstilfaktoren eine Rolle [9, 12-15].

1.3. Perinatale Auswirkungen auf das Kind

1.3.1. Diabetische Embryopathie

Die diabetische Stoffwechsellage der Mutter erhöht das Risiko zur Entstehung von Fehlbildungen [16], welche wiederum zu einer erhöhten perinatalen Mortalität und Morbidität beiträgt [17]. Zu unterscheiden sind unspezifische Fehlbildungen (wie Neuralrohrdefekte, Omphalozele, Herzfehler oder urogenitale Fehlbildungen) [18, 19] von charakteristischen, jedoch sehr seltenen, Fehlbildungen wie dem kaudalen Regressionssyndrom [20, 21], welches etwa 200x häufiger bei Kindern diabetischer Mütter auftritt [22], sowie das small-left-colon-Syndrom [23, 24]. Das Ausmaß beziehungsweise Auftreten der Fehlbildungen korreliert hierbei mit dem mütterlichen HbA1c [16, 25-27].

1.3.2. Diabetische Fetopathie

Pränatal ist das Risiko der Frühgeburtlichkeit und des intrauterinen Fruchttodes erhöht [17, 28]. Postnatal leiden die Neugeborenen unter einem Hyperinsulinismus, bedingt durch die Hyperglykämie des mütterlichen Stoffwechsels [29, 30]. Insulin wirkt unter anderem wachstumssteigernd, insbesondere auf die Adipozyten, wodurch es zu einer Makrosomie (Geburtsgewicht >4000 g) des Neugeborenen kommen kann [14, 29, 31-33]. Der kindliche Hyperinsulinismus führt zudem zu einer Hypertrophie fetaler Inselzellen und dadurch konsekutiv zur Entstehung von Hypoglykämien und Polyglobulie [28, 34]. Klinisch können sich weitere Symptome der diabetischen Fetopathie zeigen. Dazu zählt beispielsweise die Ausbildung einer hypertrophen Kardiomyopathie [35] durch eine Deposition von Glykogen in die Kardiomyozyten. Bei bis zu 5% der Kinder kommt es zum Atemnotsyndrom aufgrund unzureichender und durch den Hyperinsulinismus verzögerter endogener Surfactantproduktion [29].

1.3.3. Neonatale Hypoglykämien

Die quantitativ höchste Gefahr für das Neugeborene sind die postnatalen Hypoglykämien. Als neonatale Hypoglykämie gelten, laut der aktuellen Leitlinie „Betreuung von Neugeborenen diabetischer Mütter“ (07/2017), BZ-Werte <25 mg/dl in den ersten beiden Lebensstunden und Werte <35-45 mg/dl in den folgenden 24h. Neugeborene von Müttern deren Diabetes insulinpflichtig war weisen höhere Raten postnataler Hypoglykämien auf, als Neugeborene deren Mütter ihren BZ diätetisch kontrollierten [36, 37]. Eine der wichtigsten Komplikationen stellen vor allem mögliche Krampfanfälle dar [29], in deren Folge es zu bleibenden zerebralen Schädigungen kommen kann [36, 38, 39].

1.4. Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde-Achse (HPA)

1.4.1. Physiologische Regulation der kortikotropen Achse

Die HPA ist die größte Homöostase regulierende neuroendokrine Achse bei Säugetieren [40]. Sie reguliert unter anderem die Ausschüttung von Mineralkortikoiden, Glukokortikoiden und Androgenen aus der Nebennierenrinde. Für die Regulation stress- oder schmerzhafter Zustände ist, neben davon unabhängigen Regulationsmechanismen, besonders die kortikotrope Achse von Bedeutung. Diese folgt neben einer zirkadianen Rhythmik auch einer ultradianen, verändert sich also tageszeitenabhängig [41]. Der Höhepunkt der körpereigenen Kortisol-Synthese liegt in den frühen Morgenstunden. Von da an flacht die Kortisol-Konzentration langsam ab und nähert sich um Mitternacht ihrem Tiefpunkt [42]. Der zirkadiane Rhythmus stellt hierbei keinen fließenden Verlauf dar, vielmehr resultiert er aus der sich etwa stündlich ändernden pulsatilen ultradianen Rhythmik [41].

Bei Neugeborenen und Säuglingen unterscheidet sich die Physiologie jedoch noch in den ersten drei Lebensmonaten. Durch den noch nicht vorhandenen Tag-Nacht-Rhythmus und unvollständig ausgebildete negative Rückkopplungsmechanismen sind die Kinder besonders anfällig für Reize und Stressoren. Im Alter von 6-12 Wochen scheint sich die Rhythmik jedoch derer Erwachsener anzupassen [43].

Auf hypothalamischer Ebene heißt dies vereinfacht dargestellt, dass es durch Aktivierung, durch afferente neuronale Wege, unter anderem zu einer Ausschüttung und Sekretion des „corticotropin-releasing-hormones“ (CRH) aus dem Nucleus paraventricularis (PVN) des Hypothalamus kommt [40]. CRH stimuliert im Hypophysenvorderlappen die Synthese und Freisetzung vom adrenokortikotropen Hormon (ACTH). ACTH wiederum aktiviert nach Freisetzung in den Blutkreislauf die Glukokortikoidsynthese und -sekretion aus der Zona fasciculata der Nebennierenrinde [41, 44, 45]. Im Blutkreislauf wirkt Kortisol an verschiedenen Zielzellen, wie beispielsweise der Leber, dem Herz und dem Gehirn. Ziel ist die Steigerung kataboler Stoffwechselprozesse wie der Glukoneogenese, der Lipolyse oder Glykogenolyse. Besonders im Gehirn unterstützen Glukokortikoide kognitive Vorgänge, um dem erhöhten Energiebedarf in Stresssituationen gerecht zu werden [41, 44-46]. Zusätzlich wirkt Kortisol antiinflammatorisch und aktiviert das Immunsystem [46]. Die neuroendokrine Achse wirkt autoregulativ. Bei steigenden ACTH- [42] und Kortisol-Spiegeln kommt es im Verlauf zur negativen Rückkopplung auf hypothalamischer und hypophysärer Ebene. ACTH wirkt über einen „short-feedback“-Mechanismus inhibierend auf die hypothalamische Ausschüttung von CRH. Kortisol selber wirkt über einen „long-feedback“-Mechanismus ebenfalls inhibierend auf die hypothalamische Ausschüttung von CRH, sowie zusätzlich auf die hypophysäre Ausschüttung von ACTH. Die Regulation über ACTH erfolgt hierbei schneller als die des Kortisols [45, 47, 48]. In akuten Stresszuständen kann diese negative Rückkopplung jedoch übergangen werden, um eine adäquate Stressreaktion zu gewährleisten und den Körper leistungsfähiger zu machen [46]. Physiologisch ist dieser Feedback-Mechanismus sinnvoll, da prolongierte Stressreaktionen dem Körper schaden und zur Erschöpfung führen [44].

Indirekt reguliert Kortisol die Aktivität der HPA durch Modulation anderer Hirnstrukturen wie dem Hippocampus, der Amygdala und dem präfrontalen Kortex, welche ihrerseits die Aktivität des PVN regulieren [41]. Die Intensität und Ausprägung der Stressantwort ist maßgeblich von der aktuellen Kortisol-Konzentration abhängig. Bei steigender Kortisol-Konzentration ist die Stressantwort ausgeprägter, es kommt zu einer deutlich höheren Ausschüttung von Kortisol, als bei fallenden Konzentrationen [49].

1.4.2. Beeinflussung der HPA

Stressoren führen allgemein zu einer Aktivitätssteigerung der HPA. Diese können biologischer, physischer, emotionaler oder psychischer Natur sein [44]. Es gibt viele verschiedene Faktoren, die die HPA beeinflussen. Selbst allgemeine Grunderkrankungen, benigner oder maligner Genese, können zu Alterationen führen. Für die vorliegende Studie besonders relevant ist vor allem die Anzahl der Schmerzreize in der Neonatalperiode. Es ist nachgewiesen, dass sowohl repetitive als auch singuläre Schmerzreize, wie eine perinatale Zirkumzision, zu einer langfristigen Änderung der HPA führen können [50, 51]. Die kurzfristig gesteigerte Stressantwort konnte bei reifgeborenen Kindern, die vermehrt Schmerzreizen ausgesetzt waren, im Rahmen der Lanzettenpunktion für das Neugeborenenenscreening am 3. Lebenstag nachgewiesen werden [52]. Zudem wurde insbesondere bei frühgeborenen Kindern eine langfristige Dämpfung der HPA durch repetitive Schmerzreize beschrieben [53, 54], da diese Kinder im Rahmen ihrer Frühgeburtlichkeit länger stationär im Krankenhaus versorgt werden müssen [55]. Beatmung, Absaugen, die invasive Untersuchung von Laborparametern etc. stellen hierbei Schmerzreize für die Neugeborenen dar, die initial zu einer Aktivierung der HPA mit hohen Kortisolspiegeln führen, langfristig jedoch zu einer Dämpfung der Reaktivität [54, 56]. Sogar noch im Erwachsenenalter ist die geringere Stressantwort, bei ehemaligen Frühgeborenen, nachweisbar [57]. Der Zusammenhang zwischen neonatalen Schmerzreizen und einer veränderten Stressantwort konnte in einer in 50% der Fälle positiven Vorhersage des Kortisol Anstiegs bei ehemaligen Frühgeborenen zum Zeitpunkt der Impfung belegt werden [58].

1.4.3. Alterationen der HPA unter besonderer Berücksichtigung der diabetogenen Stoffwechsellage

Das Grundgerüst der HPA-Regulation unterscheidet sich bei diabetischen Patienten nicht verglichen von dem Nicht-diabetischer. Jedoch gibt es einige Faktoren, die auf die HPA wirken und zu Alterationen führen können, sowohl bei diabetischen Müttern als

auch konsekutiv bei ihren Kindern. Vor allem Alterationen der Adipokin Konzentration, wie sie bei diabetischen Patientinnen zu finden ist wirkt sich auf die HPA aus. Hierzu zählen unter anderem Leptin und Adiponektin. Leptin ist ein pleiotrop wirkendes Hormon, das hauptsächlich von Adipozyten des weißen Fettgewebes sezerniert wird. In einer Schwangerschaft dient jedoch auch die Plazenta als zusätzliche Leptin-Quelle [45]. Gerade bei diabetischen Müttern ist die Genexpression des Leptins in der Plazenta erhöht. Dies führt beim Neugeborenen zu drei- bis fünffach erhöhten Leptin-Spiegeln. Grund dafür ist unter anderem der, als Folge des mütterlichen Diabetes, bestehende kindliche Hyperinsulinismus. Insulin fördert die endogene Leptin Synthese, Leptin hingegen reagiert über einen Feedback-Mechanismus supprimierend auf Insulin [50, 59]. Es beeinflusst unter anderem die HPA [50, 60]. Vor allem im Hypothalamus bindet es an Leptin-Rezeptoren und inhibiert dadurch unter anderem die Ausschüttung von CRH und Kortisol [61]. Bei chronischen Stresszuständen, beispielsweise im Sinne repetitiver Schmerzreize, kommt es zu einer Runterregulation der Leptin-Rezeptoren, was zu einer gesteigerten HPA Aktivität führt [62]. Invers dazu ist der Adiponektin Spiegel im Nabelschnurblut bei Kindern diabetischer Mütter niedriger als bei Kindern nicht-diabetischer Mütter [60]. Niedrige Adiponektin Spiegel können zu einer Dysregulation der HPA führen, dadurch kann es zu einer langfristigen Veränderung der HPA kommen [62]. Inwieweit die Alterationen des Leptins oder Adiponektins Auswirkungen auf das spätere Schmerzempfinden haben, ist noch nicht abschließend geklärt. Zudem ist das allgemeine Hormonprofil von Menschen mit Diabetes, verglichen mit Menschen ohne Diabetes, abgeflacht [50], mit weiteren möglichen Auswirkungen auf die Kinder.

1.5. Schmerzen bei Neugeborenen

1.5.1. Schmerzwahrnehmung bei Neugeborenen

Lange Zeit war nicht klar, ob und wie Neugeborene Schmerzen empfinden. Reaktionen wie ein Anstieg der Herzfrequenz (HF), ein Abfall der Sauerstoffsättigung (SaO_2) oder Schreien wurden als kindliche Reflexe interpretiert [63]. Bis in die 1980er Jahre wurden Operationen bei Neu- und insbesondere Frühgeborenen ohne Anästhesie und

Analgesie durchgeführt, in der Annahme, dass die perioperativ genutzten Medikamente dem Kind mehr Schaden zufügen als eine Operation ohne dergleichen [64, 65]. Heutzutage weiß man, dass auch neu- und frühgeborene Kinder Schmerzen empfinden können. Es wird sogar von einer geringeren Schmerzschwelle beziehungsweise einer erhöhten Schmerzsensitivität Neugeborener ausgegangen [63, 66]. Es zeigen sich zudem Hinweise auf eine Schmerzempfindlichkeit des Fetus (ab einem Gestationsalter von 22 Wochen) [67, 68]. Auch die Entwicklung eines „Schmerzgedächtnisses“ wurde erstmals nach Operationen ohne Anästhesie und Analgesie beschrieben. Neugeborene, die frühzeitig Schmerzen empfanden, zeigten Symptome einer lebenslang veränderten Schmerzwahrnehmung [69]. Komplikationen, die sich durch eine adäquate Anästhesie und Analgesie vermeiden beziehungsweise reduzieren lassen [64]. Zudem wurde nachgewiesen, dass Schmerz kein erlernter Zustand ist. Sowohl bei Neugeborenen als auch bei Erwachsenen werden bei Schmerzen die gleichen Hirnregionen aktiviert. Sensorisch und emotional wird der Schmerz ähnlich empfunden. Lediglich der kognitive Aspekt des Schmerzempfindens, die Interpretation, ist bei den Neugeborenen noch nicht ausreichend entwickelt [63, 70]. Neugeborene sind heutzutage immer noch regelmäßig repetitiven, akuten oder prolongierten Schmerzen ausgesetzt, ohne eine entsprechende Analgesie zu erhalten, obwohl entsprechende Empfehlungen vorliegen [71].

Durch die fehlende Verbalisierungsmöglichkeit des Neugeborenen, ist die Einschätzung von Schmerzen allgemein erschwert. Daher wird eine Objektivierung der Schmerzen durch das Verwenden verschiedener Bewertungs-Scores versucht. Diese sind jedoch untersucherabhängig und stellen stets eine Fremdbeurteilung dar. Die vorhandenen Schmerzen können demnach nur orientierend und nicht subjektiv aus Sicht des Kindes beurteilt werden.

1.5.2. Schmerzerfahrungen bei Neugeborenen diabetischer Mütter

Neugeborene diabetischer Mütter haben ein erhöhtes Risiko für postnatale Hypoglykämien. Zur Detektion dieser werden in den ersten Lebensstunden BZ-Kontrollen nach einem standardisierten Schema durchgeführt. Hierbei wird die Ferse

des Neugeborenen mit einer Lanzette punktiert, um Blut zu gewinnen. Eine erste BZ-Kontrolle erfolgt nach der 2. Lebensstunde. Weitere Kontrollen erfolgen präprandial nach 6 h, 12 h und 24 h sowie in Abhängigkeit der erhobenen BZ-Werte. Diese Kontrollen sind für die Neugeborenen schmerzhaft. Neugeborene nicht-diabetischer Mütter müssen im Gegensatz zu Neugeborenen diabetischer Mütter seltener punktiert werden, da ihre BZ-Werte in der Regel im Normbereich liegen. Sie erleben demnach weniger Schmerzerfahrungen als Neugeborene diabetischer Mütter.

Es hat sich gezeigt, dass sich die Häufigkeit der Schmerzreize auf das langfristige Schmerzempfinden auswirkt [72]. Es kommt zu einer Veränderung der HPA. Bei Frühgeborenen im Sinne einer Habituation; die HPA ist gedämpft und das Schmerzempfinden reduziert. Bei Reifgeborenen kommt es zu einem verstärkten Schmerzempfinden durch Sensibilisierung der HPA. Im weiteren Verlauf kommt es durch Konditionierung zur Antizipation der Schmerzen und infolgedessen zu einem verstärkten Schmerzempfinden [73].

1.6. Ziele und Fragestellung

Dass Kinder jeden Alters Schmerzen empfinden, gilt mittlerweile als bewiesen, auch wenn sich die Schmerzempfindung in seiner Qualität abhängig vom Lebens- und Gestationsalter noch unterscheidet. Ebenfalls als gesichert gilt, dass Schmerzen ohne adäquate Analgesie in der Neonatalperiode einen Einfluss auf das langfristige Schmerzempfinden haben. Aber auch andere Parameter wie der Reifestatus des Kindes oder der Geburtsmodus können sich darauf auswirken. Es wird davon ausgegangen, dass es zu einer Umprogrammierung der HPA durch eben diese Schmerzerlebnisse kommt, objektiviert durch Messungen des Kortisol. Grundlage der hier vorliegenden Studie ist eine im Jahre 2012 in der Kinderklinik der Universitätsklinik Köln durchgeführten Studie. Die damalige Studienpopulation setzte sich zusammen aus sehr frühgeborenen, spätfrühgeborenen und reifgeborenen Kindern. Bei einigen Kindern, bei deren Müttern ein Diabetes vorlag, wurden deutliche Veränderungen in der Stressantwort nachgewiesen. Zur tiefergehenden Analyse wurde in der vorliegenden Studie daher ein größeres Patientenkollektiv ausschließlich mit Kindern diabetischer Mütter eingeschlossen. Bisher gibt es noch keine Studie, die sich mit dem Schmerzempfinden reifgeborener Kinder diabetischer Mütter befasst, dabei gibt es einige Hinweise, dass ebendieses Schmerzempfinden verändert sein könnte. Ursächlich hierfür kann die pränatal veränderte Stoffwechsellage der Mutter sowie die deutlich erhöhte Leptin-Produktion in der Plazenta sein. Vor allem letzteres scheint einen Einfluss auf die HPA und damit auf die Stressantwort beziehungsweise auf die Schmerzerfahrung zu haben. Um den Zusammenhang zwischen den Auswirkungen eines mütterlichen Diabetes und dem langfristigen Schmerzempfinden der Neugeborenen zu klären, wurden in der vorliegenden Studie 30 Kinder diabetischer Mütter untersucht. Ziel der vorliegenden Studie ist eine multidimensionale Analyse des Schmerzverhaltens. Als Zeitpunkt wurden die Impfungen im Alter von 3 Monaten gewählt. Die Analyse erfolgte physiologisch durch Messung der HF, der SaO₂ und der von Frey Filamente (vFF), behavioral durch Videoaufnahmen in Ruhe und während der Impfung mit anschließender Bewertung des General Movement Assessments (GMA) und Berner Schmerz Scores (BPS), sowie hormonell durch Bestimmung des Speichelkortisols in Ruhe und 20 Minuten nach der Impfung.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign und Patientenkollektiv

Grundlage für die vorliegende Arbeit bildet eine prospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie von 121 Kindern, die in der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität zu Köln von Oktober 2008 bis Januar 2012 durchgeführt wurde. Die damalige Studienpopulation bestand aus 91 frühgeborenen Kindern (61 Kinder mit einem Gestationsalter <32 Wochen, 30 Kinder mit einem Gestationsalter >32 bis <37 Wochen), sowie 30 Reifgeborenen. 19 der insgesamt 121 in das Studienkollektiv aufgenommen Kinder, waren Neugeborene diabetischer Mütter.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität zu Köln genehmigt (Zeichen 15-020). Von März 2017 bis April 2018 wurden 30 Kinder diabetischer Mütter in die vorliegende Studie eingeschlossen. Um eine möglichst homogene Studienpopulation zu erreichen, wurden verschiedene Einschlusskriterien berücksichtigt. Zu diesen zählen, neben guten Kenntnissen mindestens eines Elternteils der deutschen Sprache und der schriftlichen Einverständniserklärung der Eltern, das Gestationsalter (>37. SSW und <42. SSW), das Vorliegen eines mütterlichen Typ I oder Gestationsdiabetes, ein Geburtsgewicht >10. Perzentile sowie vor allem die Durchführung von mindestens 5 kapillären postnatalen Blutzuckermessungen des Neugeborenen mittels Lanzette. Ausgeschlossen wurden Kinder mit Aufenthalt auf einer neonatologischen Intensivstation, sowie Kinder mit schwerwiegenden Fehlbildungen oder Grunderkrankungen, die mit einer Störung der Nozizeption einhergehen. Als Zeitpunkt der Untersuchung wurde der 3. Lebensmonat der Säuglinge gewählt, da hierbei als unumgänglicher Schmerzreiz, die von der ständigen Impfkommision (STIKO) empfohlene, erste Sechsfach-Impfung (INFANRIX®hexa, GlaxoSmithKline Biologicals, Belgien) und die Impfung gegen Pneumokokken (Prevenar 13®, Pfizer, UK) erfolgt. Die beiden Impfstoffe werden in zeitlichem Abstand weniger Sekunden intramuskulär in den rechten und linken proximalen Oberschenkel, des auf dem Schoß eines Elternteils sitzenden Kindes, injiziert. Durch Verwendung eines einheitlichen Impfstoffs, gleicher Nadelgröße und Injektionstiefe sowie vergleichbarer Einstichstelle lässt sich der gesetzte Schmerzreiz gut standardisieren. Zur Beurteilung des vom Kind empfundenen Schmerzes wurden sowohl physiologische (Messung der HF und SaO₂, vFF),

behaviorale (BPS und GMA) als auch hormonelle (Speichelkortisol) Parameter gewählt, um eine multidimensionale Analyse zu gewährleisten. Hierbei wurden vor Durchführung der Impfung die Sensibilität mittels vFF untersucht, die basale HF (Baseline) und SaO₂ bestimmt, sowie eine Speichelprobe zur anschließenden Bestimmung des Kortisols entnommen. Zusätzlich wurde, mittels einer Videoaufzeichnung, das GMA erhoben. Während der Impfung wurde der Anstieg der Herzfrequenz beobachtet. Des Weiteren erfolgte eine Videoaufzeichnung zur Erhebung des BPS. 20 Minuten nach erfolgter Impfung wurde eine weitere Speichelprobe, zur Bestimmung des Anstiegs des Speichelkortisols, entnommen und die Zeit gemessen, bis die HF wieder den Ausgangswert beziehungsweise die Baseline erreicht hatte.

2.2. Klinische Evaluation und Datenerhebung

2.2.1. Sensibilitätsprüfung durch von Frey Filamente

Die 1896 entwickelten von-Frey-Filamente dienen zur Bestimmung der mechanosensiblen Reizschwelle und bestanden ursprünglich aus sogenannten Reizhaaren [74]. Sie werden, als internationaler Maßstab zur Sensibilitätsprüfung bei Neugeborenen und Säuglingen, aber auch in der Schmerzmedizin, standardisiert eingesetzt [75-77]. Es handelt sich hierbei, in der modifizierten Variante, um dünne, zylinderartige Filamente aus optischen Glasfasern, die hoch elastisch und in ihrer Kalibrierung nicht durch etwaige Klimaschwankungen beeinflussbar sind. Die Filamente sind vertikal mit säulenartigen Plastikstäben zur einfacheren Handhabung verbunden. Die 23 Filamente sind einzeln kalibriert und der ausgeübte Druck abhängig von der jeweiligen Länge, Dicke und Steifigkeit des Filaments. Zur adäquaten Standardisierung ist an der Spitze eines jeden Filaments eine Epoxyperle angebracht [76]. Das Filament wird so lange vertikal auf den Fußballen des Säuglings fixiert, bis es sich biegt und somit eine konstante Kraft auf den fixierten Bereich ausübt. Sobald der Säugling den Druck registriert, also bei Erreichen der sensiblen Reizschwelle, reagiert er mit dem Wegziehen seines Fußes, auch bekannt als Flexor- oder Wegziehreflex [77].

2.2.2. Kortisol Bestimmung im Speichel

Zur Evaluation des Stresslevels wurde die Kortisol Bestimmung im Speichel als Indikator bestimmt. Das Speichelkortisol korreliert zuverlässig und signifikant mit dem Serumkortisol und stellt als Endprodukt der HPA ihre Aktivität dar [46]. Zudem ist die Bestimmung sicher, standardisiert und nicht-invasiv [44]. Dies bedeutet für den Säugling somit weniger Stress als eine konventionelle Blutentnahme [78-80], die zu falsch positiven Ergebnissen führen kann [81]. Es wurde, jeweils kurz vor der Impfung und 20 Minuten danach, ein Wattetupfer für einige Minuten in der Wangentasche des Säuglings belassen, um eine Speichelprobe zur anschließenden Kortisol Bestimmung zu sammeln. Der Zeitpunkt der Probenentnahme nach der Impfung wurde auf 20 Minuten festgesetzt, da hier der maximale Anstieg des Speichelkortisols zu erwarten ist [44, 82]. Die Probe wurde in einer Phiole fixiert, der Speichel mittels Zentrifugation (10 Minuten bei 4000 Umdrehungen pro Minute) vom Wattetupfer getrennt und anschließend bei -20°C, zur längeren Präservation eingefroren [46]. Die Auswertung der Speichelproben erfolgte extern im ImmunoBiological Laboratories International GmbH in Hamburg.

2.2.3. General Movements Assessment Score nach Prechtl

Erstmalig beschrieben wurde das GMA in den 70er Jahren durch Heinz Prechtl. Das GMA dient als diagnostisches Mittel und wird in der Pädiatrie weltweit als führender Bewertungsmaßstab zur Detektion neuronaler Schädigungen, vor allem im Sinne einer Cerebralparese, genutzt. Die sehr hohe prädiktive Aussagekraft der „general movements“ wurde hinlänglich belegt [83-87]. Das GMA verfügt über eine Sensitivität und Spezifität von 95% und erfolgt gleichwohl schnell, nicht-invasiv, kostengünstig und stellt somit den optimalen Bewertungsmaßstab für die vorliegende Studie dar [88]. Zur Erhebung wurde das zu untersuchende Kind gefilmt und die Videoaufzeichnung anschließend anhand eines standardisierten Bewertungskatalogs ausgewertet. Hierbei wurde, einerseits auf das Vorhandensein von Bewegungen des Kopfes, Rumpfes und der Extremitäten, sowie andererseits auf die Qualität der ausgeführten Bewegungen

im Hinblick auf die Variationsbreite, Beginn und Ende, Schnelligkeit und Intensität der Bewegungen geachtet. Die Bewegungen werden eingeteilt in ein variables, monotones, synchron-krampfendes, hypokinetisches oder chaotisches Muster [88]. Zum Untersuchungszeitpunkt der reifgeborenen Kinder stellt das sogenannte „Fidgety Movements“ das zu erwartende physiologische Bewegungsmuster dar, welches von der 46. bis zur 52. postmenstruellen Woche beobachtet werden kann. Die kontinuierlich und flüssig erscheinenden Bewegungen sind charakterisiert durch eine geringe Bewegungsamplitude, moderate Geschwindigkeit, sowie eine sich stetig verändernde Beschleunigung der Bewegung in verschiedene Richtungen [88, 89]. In der Annahme, dass Kinder mit neurologischen Auffälligkeiten ein verändertes Schmerzempfinden gegenüber neurologisch unauffälligen Kindern haben, wurde dieses Bewertungssystem in der vorliegenden Studie zur Identifikation eben solcher Kinder genutzt. Die Auswertung erfolgte durch Frau Privatdozentin Dr. med. Katrin Mehler, Oberärztin der Neonatologie in der Universitätsklinik zu Köln.

2.2.4. Berner Schmerz Score

Der BPS, welcher 1996 entwickelt wurde, ist ein multidimensionales Bewertungssystem zur Schmerzevaluation Neugeborener [90-92]. In den Score fließen insgesamt drei physiologische (Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung und Atemfrequenz) sowie sechs behaviorale (Schlafen, Weinen, Beruhigung, Veränderung der Hautfarbe, Mimik und Körperausdruck) Parameter ein [93]. Die Auswertung kann sowohl bettseitig als auch, wie in der vorliegenden Studie, anhand von Videoaufzeichnungen erfolgen, da zwischen beiden Auswertungsverfahren eine sehr hohe Korrelation besteht und sie somit als gleichwertig zu betrachten sind. Der BPS definiert sich über eine sehr gute Konstrukt- und Konvergenzvalidität zur Bewertung des Schmerzes Neugeborener, sowie über eine hohe und konsistente intra- und interpersonelle Reliabilität, was den BPS als adäquates diagnostisches Mittel zur Beurteilung zulässt [90]. Bei der Evaluation des BPS wird in Bezug auf frühgeborene Kinder empfohlen das Gestationsalter anzupassen, da die vorliegende Studie jedoch ausschließlich reifgeborene Kinder eingeschlossen hat, entfällt diese Überlegung hierbei [91]. Auch

hier erfolgte die Auswertung durch Frau Privatdozentin Dr. med. Katrin Mehler, Oberärztin der Neonatologie in der Universitätsklinik zu Köln.

2.2.5. Physiologische Schmerzreaktion

Zum einen fließen die Daten der HF und SaO₂, wie oben genannt, in die Erhebung des BNS ein, zum anderen stehen sie auch unabhängig davon für eine physiologische Stressreaktion des Körpers. Als Indikator gelten unter anderem ein Anstieg der HF sowie ein Abfall der transkutan bestimmten SaO₂ [70], aber auch die Zeit, die die HF benötigt um wieder ihren Ausgangswert zu erreichen, wurde beurteilt. Allein lässt sich anhand der beiden Parameter keine adäquate Aussage über den empfundenen Schmerz treffen, da eine Veränderung dieser auch auf einen nicht-schmerzhaften Reiz erfolgen kann. In Zusammenschau jedoch mit den ebenfalls beobachteten behavioralen und hormonellen Indikatoren, sowie der zeitlichen Korrelation liefern die Werte der HF und SaO₂ eine wichtige Interpretationsgrundlage für den akuten Schmerz beim Neugeborenen [94].

2.3. Ablauf der Untersuchung und Impfung

Nach Eintreffen der Eltern mit dem zu untersuchenden Kind erfolgte vor der Impfung die Messung der Sensibilität mittels vFF. Am Monitor wurde die Messung der basalen HF und der SaO₂ durchgeführt, während die Säuglinge entspannt auf dem Arm der Eltern oder in der jeweiligen Babyschale lagen. Zusätzlich wurden die Säuglinge in diesem Ruhemoment über einige Minuten gefilmt, um später anhand der Aufnahmen die Auswertung des GMA durchführen zu können. Nach Erheben dieser Parameter erfolgte die Bestimmung der basalen Kortisol Konzentration im Speichel, indem den Säuglingen ein kleiner, an einem Faden befestigter, Tupfer in die Wangentasche gelegt und dort einige Minuten belassen wurde. Anschließend wurden die Impfungen, welche als Schmerzreiz der vorliegenden Studie genutzt wurden, durchgeführt.

Die STIKO empfiehlt zum Zeitpunkt dieser Studie die simultane Durchführung der ersten Sechsfachimpfung (INFANRIX®hexa, GlaxoSmithKline Biologicals, Belgien) und der Impfung gegen Pneumokokken (Prevenar 13®, Pfizer, UK) im zweiten Lebensmonat reifgeborener Kinder. Die Sechsfachimpfung dient zur Prävention von Diphtherie, Hämophilus influenzae Typ B, Hepatitis B, Pertussis, Polio und Tetanus. Eine Auffrischung dieser Impfungen soll im dritten, vierten und zwischen dem elften und 14. Lebensmonat erfolgen, um einen suffizienten Impfschutz zu gewährleisten [95, 96]. Kurz vor der Impfung erhielten die Säuglinge oral einige Tropfen 20%ige Glukose-Lösung, was zu einer Schmerzreduktion von bis zu 50% während der Impfung führt [97, 98]. Zusätzlich schmerzreduzierend sind das Positionieren des Kindes auf dem elterlichen Schoß, sowie die Nutzung eines Schnullers [99]. Letzteres wurde dem Säugling erst einem Moment nach dem Schmerzreiz gegeben, da zur Bewertung des BPS eine Aufnahme des gesamten Gesichts notwendig war. Da die Injektion der Impfstoffe beidseits in die Oberschenkel erfolgte, wurden diese Stellen vorher gründlich desinfiziert. Anschließend wurden die beiden Impfstoffe weitestgehend simultan, um nur wenige Sekunden verzögert, in das intramuskuläre Gewebe injiziert. Während und nach der Impfung wurden die Säuglinge über einige Minuten mit zwei Kameras gefilmt. Die eine Kamera war dabei auf ihr Gesicht gerichtet, um später den BPS anhand der Aufnahme auswerten zu können. Die andere Kamera filmte den Monitor, der die HF und die SaO₂ dokumentierte. Anhand dieser Aufnahmen konnte der maximale Anstieg der HF und Abfall der SaO₂ beobachtet werden. Bei Injektion der ersten Spritze wurde eine Zeitmessung gestartet, welche erst gestoppt wurde, als die Kinder ihre basale HF wieder erreichten. 20 Minuten nach der Impfung erfolgte die erneute Bestimmung des Speichelkortisolts wie oben beschrieben.

2.4. Statistik

Die statistische Analyse wurde mittels IBM SPSS Statistics 25 für Windows (SPSS Inc., Chicago) durchgeführt. Die Variablen wurden als Median (1. - 3. Quartil), als Mittelwert (\pm Standardabweichung) oder als absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen wurden anhand des Wilcoxon-, des

Mann-Whitney-U- und des Chi-Quadrat-Tests analysiert. Ein p-Wert von < 0.05 wurde als signifikant definiert. Alle untersuchten Daten galten als explorativ.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenmerkmale

Gegenstand der vorliegenden Arbeit sind Daten aus einem Gesamtkollektiv von 73 Kindern, die im Zeitraum von Juni 2009 bis April 2018 an der Universität zu Köln erhoben wurden. Die Daten von 29 Kindern diabetischer Mütter, wurden im Zeitraum vom März 2017 bis April 2018 erhoben. Ein Fall musste bei unvollständigen Daten exkludiert werden. Ein bereits bestehender Datensatz von 14 Kindern diabetischer Mütter, der von Mai 2011 bis Dezember 2011 erhoben wurde, konnte integriert werden, sodass sich die Studienpopulation aus insgesamt 43 Kindern zusammensetzt. Zur Kontrollgruppe zählen 30 Kinder nicht-diabetischer Mütter, deren Daten von Juni 2009 bis Januar 2011 erhoben wurden und zum Zeitpunkt der vorliegenden Studie bereits vorlagen.

3.2. Baseline Parameter beider Populationen

Das Gesamtkollektiv setzte sich zusammen aus 40 männlichen (54,8 %) und 33 (45,2 %) weiblichen Kindern. Dabei bestand das Geschlechterverhältnis der Kinder diabetischer Mütter aus 22 (51,2%) männlichen und 21 (48,8%) weiblichen Kindern. Bei den Kindern nicht-diabetischer Mütter waren 18 (60%) männlich und 12 (40%) weiblich. Geimpft wurde in der Studienpopulation mit 64 Tagen (IQR 59-82 Tage) in der Kontrollgruppe später mit 73 Tagen (IQR 66-88 Tage) ($p=0,017$). In der unmittelbar postnatalen Zeit erfuhren die Kinder der Studienpopulation im Median 5 (IQR 5-7) Schmerzreize durch eine Lanzetten Punktion zur BZ-Kontrolle, wohingegen bei der Kontrollgruppe mit 1 (IQR 1-1) Schmerzreiz signifikant weniger Schmerzreize gesetzt wurden. Außerdem signifikant war die benötigte Stärke der vFF bis zur Auslösung des Wegzieh-Reflexes ($p=0,003$). Dieser lag bei den Kindern diabetischer Mütter im Median bei 10 Millinewton (mN) (IQR 8-12), bei den Kindern nicht-diabetischer Mütter bei 12 mN (IQR 11-12). Die übrigen basalen Parameter wie das Gestationsalter, das

Geburtsgewicht, die HF, der BPS Score und die basalen Kortisol Werte unterschieden sich in den Populationen nicht signifikant.

Tabelle 1: Patientenmerkmale

| Parameter | Studienpopulation n = 43 | Kontrollgruppe n = 30 | p-Wert |
|--|-----------------------------|--------------------------|-------------------|
| Geschlecht | | | 0,484 |
| Männlich | 22 (51,2 %) | 18 (60,0 %) | |
| Weiblich | 21 (48,8 %) | 12 (40,0 %) | |
| Geburtsgewicht (g) | 3670 ± 437 | 3484 ± 551 | 0,108 |
| Gestationsalter (d) | 276 ± 7 | 273 ± 11 | 0,515 |
| Impfalter (d) | 64 (IQR 59-82) | 73 (IQR 66-88) | 0,017 |
| Geburtsmodus | | | 0,339 |
| Spontan | 23 (53,3 %) | 14 (46,7%) | |
| Sectio | 17 (39,5 %) | 16 (53,3 %) | |
| Assistiert | 3 (7,0 %) | 0 (0 %) | |
| Gravida | 2 (1-3) | - | - |
| Para | 1 (1-2) | - | - |
| APGAR-Score | | | |
| 1 Minute | 9 (IQR 9-9) | - | - |
| 5 Minuten | 10 (IQR 9-10) | 10 (IQR 9-10) | 0,849 |
| 10 Minuten | 10 (IQR 10-10) | 10 (IQR 9,75-10) | 0,102 |
| pH – Wert | 7,27 (IQR 7,22-7,30) | - | - |
| Diabetes-Typ | | | |
| DM Typ I | 6 (15 %) | - | - |
| dGDM | 18 (45 %) | - | - |
| iGDM | 16 (40 %) | - | - |
| HbA1c (%) | 5,4 (IQR 5,3-5,7) | - | - |
| Untersuchung | | | |
| Anzahl Schmerzreize | 5 (IQR 5-7) | 1 (IQR 1-1) | < 0,001 |
| SaO ₂ (%) | 100 (IQR 100-100) | - | - |
| HF Baseline (pro min) | 139 ± 11 | 141 ± 21 | 0,680 |
| vFF (mN) | 10 (IQR 8-12) | 12 (IQR 11-12) | 0,003 |
| BPS | 20 (IQR 18-21) | 18 (IQR 16-21) | 0,058 |
| GMA (Anzahl der Kinder mit Fidgety Movements in %) | 100 | 100 | - |
| Kortisol Baseline (ng/dl) | 1,635 (IQR 0,790-3,975) | 2,000 (IQR 1,600-4,200) | 0,183 |

DM = Diabetes mellitus, dGDM = diätetisch kontrollierter Gestationsdiabetes, iGDM = insulinpflichtiger Gestationsdiabetes, SaO₂ = Sauerstoffsättigung in Prozent, HF = Herzfrequenz/min, vFF = von Frey Filamente in mN, BPS = Bernese Pain Score/ Berner Schmerz Score, GMA = Prechtl General Movement Assessment

3.3. Vergleich der Parameter innerhalb der Studienpopulation

3.3.1. Geschlechterspezifische Unterschiede

Die erhobenen Werte beziehen sich ausschließlich auf die 43 Kinder diabetischer Mütter der Studienpopulation. Es ließen sich keinerlei signifikanten geschlechterspezifischen Unterschiede bezüglich der erhobenen physiologischen, behavioralen oder hormonellen Parameter nachweisen.

Tabelle 2: Geschlechterspezifische Analyse der Studienpopulation

| Parameter | Männlich n = 22 | Weiblich n = 21 | p-Wert |
|--|---------------------------|---------------------------|--------|
| HF Baseline (pro min) | 140 ± 10 | 139 ± 12 | 0,655 |
| HF Peak (pro min) | 203 ± 15 | 196 ± 20 | 0,197 |
| Recovery Time (Sek.) | 467 ± 227 | 382 ± 184 | 0,186 |
| SaO ₂ basal (%) | 100 | 100 | - |
| Desaturation (%) | 82 ± 9 | 84 ± 11 | 0,582 |
| SaO ₂ Recovery Time (Sek.) | 133 (IQR 180-185) | 127 ± 82 | 0,695 |
| vFF (mN) | 9 (IQR 8-12) | 10 (IQR 8-13) | 0,980 |
| BPS | 21 (IQR 18-23) | 20 (IQR 17-21) | 0,179 |
| GMA (Anzahl der Kinder mit Fidgety Movements in %) | 100 | 100 | - |
| Kortisol Baseline (ng/dl) | 1,120 (IQR 0,625-4,750) | 1,790 (IQR 1,020-9,650) | 0,191 |
| Kortisol Peak (ng/dl) | 10,870 (IQR 5,995-13,825) | 10,100 (IQR 6,259-15,760) | 0,831 |
| Kortisol Diff. (ng/dl) | 6,551 ± 5,745 | 7,240 (IQR 1,645-10,295) | 0,734 |

HF = Herzfrequenz/min, SaO₂ = Sauerstoffsättigung in Prozent, vFF = von Frey Filamente, mN = Millinewton, BPS = Bernese Pain Score/ Berner Schmerz Score, GMA = Prechtl General Movement Assessment

3.3.2. Auswirkungen unterschiedlichen Geburtsgewichtes

9 Kinder (20,9 %) der Studienpopulation hatten ein Geburtsgewicht über der 90. Perzentile ($\hat{=}$ large for gestational age = LGA) wohingegen 34 Kinder (79, %) normalgewichtig waren. Im Vergleich dieser beiden Populationen ließen sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der erhobenen physiologischen, behavioralen und hormonellen Parameter nachweisen.

Tabelle 3: Analyse in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht

| Parameter | LGA n = 9 | Normalgewicht n = 34 | p-Wert |
|--|---------------------------|---------------------------|--------|
| HF Baseline (pro min) | 140 ± 9 | 139 ± 12 | 0,641 |
| HF Peak (pro min) | 193 ± 21 | 204 ± 16 | 0,215 |
| Recovery Time (Sek.) | 415 ± 239 | 435 ± 184 | 0,761 |
| SaO ₂ basal (%) | 100 | 100 | - |
| Desaturation (%) | 80 ± 8 | 84 ± 10 | 0,334 |
| SaO ₂ Recovery Time (Sek.) | 152 ± 147 | 137 ± 85 | 0,690 |
| vFF (mN) | 10 (IQR 8 – 11) | 11 (IQR 8-14) | 0,436 |
| BPS | 20 ± 3 | 20 (18-21) | 0,289 |
| GMA (Anzahl der Kinder mit Fidgety Movements in %) | 100 | 100 | - |
| Kortisol Baseline (ng/dl) | 1,250 (IQR 0,775-4,435) | 1,700 (IQR 0,745-4,950) | 0,125 |
| Kortisol Peak (ng/dl) | 12,110 (IQR 8,555-14,175) | 10,040 (IQR 5,650-15,045) | 0,109 |
| Kortisol Diff. (ng/dl) | 9,488 ± 2,787 | 4,754 ± 7,135 | 0,060 |

HF = Herzfrequenz/min, SaO₂ = Sauerstoffsättigung in Prozent, vFF = von Frey Filamente, mN = Millinewton, BPS = Bernese Pain Score/ Berner Schmerz Score, GMA = Prechtl General Movement Assessment

3.3.3. Auswirkung unterschiedlichen Gestationsalters

Die Unterteilung erfolgte anhand des bereits berechneten Mittelwertes von 276 Tagen ($\pm 39 + 3$ Schwangerschaftswochen (SSW)) ± 7 Tage. In der Population mit einem Gestationsalter (GA) <276 Tagen befanden sich 23 Kindern (53,5 %), in der mit einem GA ≥ 276 Tagen 20 Kinder (46,5 %). Zwischen den Populationen ließ sich kein Unterschied bezüglich der verglichenen Parameter ermitteln.

Tabelle 4: Analyse in Abhängigkeit vom Gestationsalter

| Parameter | GA <276 Tagen n = 23 | GA ≥ 276 Tagen n = 20 | p-Wert |
|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|--------|
| HF Baseline (pro min) | 140 ± 12 | 139 ± 10 | 0,784 |
| HF Peak (pro min) | 199 ± 20 | 200 ± 15 | 0,799 |
| Recovery Time (Sek.) | 435 ± 184 | 415 ± 239 | 0,761 |
| SaO ₂ basal (%) | 100 | 100 | - |
| Desaturation (%) | 84 ± 10 | 82 ± 10 | 0,408 |
| SaO ₂ Recovery Time (Sek.) | 146 ± 118 | 132 ± 70 | 0,657 |
| vFF (mN) | 10 (IQR 8 – 13) | 9 (IQR 8-12) | 0,179 |

| | | | |
|--|---------------------------|-------------------------|-------|
| BPS | 21 (IQR 18 – 22) | 19 ± 2 | 0,064 |
| GMA (Anzahl der Kinder mit Fidgety Movements in %) | 100 | 100 | - |
| Kortisol Baseline (ng/dl) | 1,655 (IQR 0,818-6,900) | 1,530 (IQR 0,658-2,983) | 0,734 |
| Kortisol Peak (ng/dl) | 11,295 (IQR 6,140-14,883) | 11,142 ± 7,329 | 0,632 |
| Kortisol Diff. (ng/dl) | 7,050 ± 5,253 | 4,359 ± 7,929 | 0,198 |

GA = Gestationsalter, HF = Herzfrequenz/min, SaO₂ = Sauerstoffsättigung in Prozent, vFF = von Frey Filamente, mN = Millinewton, BPS = Bernese Pain Score/ Berner Schmerz Score, GMA = Prechtl General Movement Assessment

3.3.4. Auswirkungen unterschiedlichen Impftages

Die Unterteilung des Impftages (IA) in Tagen erfolgte anhand des bereits berechneten Medians von 64 Tagen (IQR 59-82). 19 Kinder (44 %) wurden vor ihrem 64. Lebenstag geimpft, 24 Kinder (56 %) danach. Es zeigte sich in der nach dem 64. Lebenstag geimpften Population eine signifikant höhere Flexorreflexschwelle als in der Vergleichspopulation.

Tabelle 5: Analyse in Abhängigkeit vom Impftag

| Parameter | IA < 64 Tage n = 19 | IA > 64 Tage n = 24 | p-Wert |
|--|-------------------------|---------------------------|--------------|
| HF Baseline (/min) | 139 ± 12 | 140 ± 11 | 0,814 |
| HF Peak (/min) | 203 ± 11 | 197 ± 21 | 0,200 |
| Recovery Time (Sek.) | 397 ± 160 | 360 (IQR 249 – 660) | 0,732 |
| SaO ₂ basal (%) | 100 | 100 | - |
| Desaturation (%) | 80 ± 10 | 85 ± 10 | 0,120 |
| SaO ₂ Recovery Time (Sek.) | 109 ± 58 | 164 ± 116 | 0,071 |
| vFF (mN) | 9 (IQR 8 – 10) | 12 (IQR 8-14) | 0,005 |
| BPS | 20 ± 2 | 20 (IQR 17-22) | 0,898 |
| GMA (Anzahl der Kinder mit Fidgety Movements in %) | 100 | 100 | - |
| Kortisol Baseline (ng/dl) | 1,250 (IQR 0,810-1,980) | 2,600 (IQR 0,730-16,300) | 0,052 |
| Kortisol Peak (ng/dl) | 8,865 ± 3,764 | 11,890 (IQR 6,800-17,900) | 0,073 |
| Kortisol Diff. (ng/dl) | 7,265 ± 3,734 | 4,533 ± 8,315 | 0,193 |

HF = Herzfrequenz/min, IA = Impftag, SaO₂ = Sauerstoffsättigung in Prozent, vFF = von Frey Filamente, mN = Millinewton, BPS = Bernese Pain Score/ Berner Schmerz Score, GMA = Prechtl General Movement Assessment

3.3.5. Auswirkung der Anzahl an Schmerzreizen

Im Median lagen die Schmerzreize der Studienpopulation bei 5 ± 2 . Dieser Wert wurde als Referenzwert zur Aufteilung der Studienpopulation in zwei Untergruppen genutzt. Die eine Population bestand aus 25 Kindern (58,1 %) mit 5 Schmerzreizen, die andere aus 18 Kindern (41,9 %) mit > 5 Schmerzreizen. In der Zweitgenannten ließ sich ein signifikant niedriger SaO_2 -Abfall bei prolongierter Zeit bis zum Erreichen der SaO_2 - Baseline, sowie eine signifikant erhöhte Flexorreflexschwelle nachweisen.

Tabelle 6: Analyse in Abhängigkeit von der Anzahl der Schmerzreize

| Parameter | 5 Schmerzreize n = 25 | > 5 Schmerzreize n = 18 | p-Wert |
|--|--------------------------|----------------------------|--------------|
| HF Baseline (/min) | 140 ± 11 | 139 ± 11 | 0,863 |
| HF Peak (/min) | 201 ± 16 | 198 ± 19 | 0,649 |
| Recovery Time (Sek.) | 362 (IQR 287-529) | 379 (IQR 240-633) | 0,961 |
| SaO_2 basal (%) | 100 | 100 | - |
| Desaturation (%) | 80 ± 10 | 87 ± 9 | 0,048 |
| SaO_2 Recovery Time (Sek.) | 106 ± 63 | 183 ± 118 | 0,011 |
| vFF (mN) | 8 (IQR 8 – 10) | 14 (IQR 9-15) | 0,001 |
| BPS | 20 ± 2 | 21 (IQR 17-22) | 0,473 |
| GMA (Anzahl der Kinder mit Fidgety Movements in %) | 100 | 100 | - |
| Kortisol Baseline (ng/dl) | 1,250 (IQR 0,690-2,445) | 2,320 (IQR 1,010-17,300) | 0,073 |
| Kortisol Peak (ng/dl) | 9,672 ± 5,583 | 13,200 (IQR 6,455-18,750) | 0,056 |
| Kortisol Diff. (ng/dl) | 7,250 (IQR 3,830-10,795) | 4,741 ± 8,044 | 0,564 |

HF = Herzfrequenz/min, SaO_2 = Sauerstoffsättigung in Prozent, vFF = von Frey Filamente, mN = Millinewton, BPS = Bernese Pain Score/ Berner Schmerz Score, GMA = Prechtl General Movement Assessment

3.3.6. Auswirkung unterschiedlichen mütterlichen HbA1c

Von den 43 Kindern der Studienpopulation war bei 19 Müttern (44,2 %) der HbA1c bekannt, bei 24 Müttern (55,8 %) fehlend. Der Median des HbA1c lag in der gesamte Studienpopulation bei 5,4 % (IQR 5,3-5,7). Die Aufteilung in zwei Populationen erfolgte anhand dieses Wertes. Zu der Population mit einem $\text{HbA1c} \leq 5,4$ % zählten die Kinder von 11 diabetischen Mütter (57,9 %), zu der Population mit einem $\text{HbA1c} > 5,4$ % die

Kinder von 8 diabetischen Müttern (42,1 %). Es zeigte sich in der Population mit einem HbA1c \leq 5,4 % ein signifikant höherer SaO₂-Abfall als in der Vergleichsgruppe, bei ansonsten unauffälligen Parametern.

Tabelle 7: Analyse in Abhängigkeit vom HbA1c

| Parameter | HbA1c \leq 5,4 % n = 11 | HbA1c > 5,4 % n = 8 | p-Wert |
|--|------------------------------|------------------------|--------------|
| HF Baseline (/min) | 140 \pm 12 | 137 \pm 11 | 0,517 |
| HF Peak (/min) | 203 \pm 12 | 207 \pm 12 | 0,500 |
| Recovery Time (Sek.) | 414 \pm 201 | 429 \pm 94 | 0,847 |
| SaO ₂ basal (%) | 100 | 100 | - |
| Desaturation (%) | 76 \pm 10 | 85 \pm 6 | 0,037 |
| SaO ₂ Recovery Time (Sek.) | 116 \pm 46 | 66 (IQR 36-134) | 0,099 |
| vFF (mN) | 8 \pm 1 | 8 \pm 1 | 0,373 |
| BPS | 20 \pm 2 | 19 \pm 2 | 0,123 |
| GMA (Anzahl der Kinder mit Fidgety Movements in %) | 100 | 100 | - |
| Kortisol Baseline (ng/dl) | 1,790 (IQR 0,630-1,684) | 1,370 \pm 0,712 | 0,934 |
| Kortisol Peak (ng/dl) | 9,036 \pm 4,425 | 8,520 \pm 2,649 | 0,773 |
| Kortisol Diff. (ng/dl) | 7,175 \pm 4,353 | 7,096 \pm 3,150 | 0,966 |

HF = Herzfrequenz/min, SaO₂ = Sauerstoffsättigung in Prozent, vFF = von Frey Filamente, mN = Millinewton, BPS = Bernese Pain Score/ Berner Schmerz Score, GMA = Prechtl General Movement Assessment

3.3.7. Diabetes mellitus Typ I versus Gestationsdiabetes

Bei 3 von 43 Müttern (7 %) war der Diabetestyp nicht bekannt. 6 Mütter (14 %) litten an einem DM Typ I, 34 Mütter (79 %) an einem Gestationsdiabetes. Zwischen den beiden Populationen ließ sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der verglichenen Parameter erheben.

Tabelle 8: Analyse in Abhängigkeit vom Diabetestyp

| Parameter | DM TYP I n = 6 | Gestationsdiabetes n = 34 | p-Wert |
|----------------------|-------------------|------------------------------|--------|
| HF Baseline (/min) | 145 \pm 15 | 138 \pm 10 | 0,183 |
| HF Peak (/min) | 200 \pm 23 | 202 \pm 16 | 0,925 |
| Recovery Time (Sek.) | 504 \pm 194 | 361 (IQR 240-538) | 0,288 |

| | | | |
|--|---------------------------|---------------------------|-------|
| SaO ₂ basal (%) | 100 | 100 | - |
| Desaturation (%) | 85 ± 8 | 83 ± 10 | 0,538 |
| SaO ₂ Recovery Time (Sek.) | 152 ± 71 | 113 (IQR 67-178) | 0,378 |
| vFF (mN) | 10 ± 2 | 9 (IQR 8-12) | 0,755 |
| BPS | 19 ± 4 | 20 (IQR 18-21) | 0,776 |
| GMA (Anzahl der Kinder mit Fidgety Movements in %) | 100 | 100 | - |
| Kortisol Baseline (ng/dl) | 1,860 (IQR 0,983-19,750) | 1,475 (IQR 0,695-2,758) | 0,324 |
| Kortisol Peak (ng/dl) | 10,435 (IQR 5,868-19,600) | 10,070 (IQR 5,850-14,038) | 0,726 |
| Kortisol Diff. (ng/dl) | 4,312 ± 4,550 | 7,325 (IQR 3,138-11,113) | 0,240 |

DM = Diabetes mellitus, HF = Herzfrequenz/min, SaO₂ = Sauerstoffsättigung in Prozent, vFF = von Frey Filamente, mN = Millinewton, BPS = Bernese Pain Score/ Berner Schmerz Score, GMA = Prechtl General Movement Assessment

3.3.8. Analyse nach Behandlungsart des Gestationsdiabetes

Bei 7% war der Diabetestyp unbekannt. Bei 34 Müttern mit Gestationsdiabetes hatten 18 (53 %) einen diätetisch kontrollierten (dGDM) und 16 (47 %) einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus (iGDM). Im Vergleich zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 9: Analyse nach Behandlungsart des Gestationsdiabetes

| Parameter | dGDM n = 18 | iGDM n = 16 | p-Wert |
|--|--------------------------|-------------------------|--------|
| HF Baseline (/min) | 138 (IQR 133-143) | 138 ± 13 | 0,678 |
| HF Peak (/min) | 201 ± 16 | 199 ± 16 | 0,675 |
| Recovery Time (Sek.) | 443 ± 245 | 385 ± 193 | 0,446 |
| SaO ₂ basal (%) | 100 | 100 | - |
| Desaturation (%) | 83 ± 9 | 82 ± 12 | 0,883 |
| SaO ₂ Recovery Time (Sek.) | 120 (IQR 66-180) | 121 ± 97 | 0,506 |
| vFF (mN) | 9 (IQR 8-12) | 9 (IQR 8-10) | 0,681 |
| BPS | 20 ± 2 | 19 (IQR 18-20) | 0,432 |
| GMA (Anzahl der Kinder mit Fidgety Movements in %) | 100 | 100 | - |
| Kortisol Baseline (ng/dl) | 1,635 (IQR 0,630-3,975) | 1,295 (IQR 0,708-2,578) | 0,877 |
| Kortisol Peak (ng/dl) | 9,790 (IQR 5,353-13,513) | 10,579 ± 4,773 | 0,512 |
| Kortisol Diff. (ng/dl) | 5,432 ± 7,433 | 6,946 ± 6,588 | 0,537 |

dGDM = diätetisch kontrollierter Diabetes mellitus, HF = Herzfrequenz/min, iGDM = insulinpflichtiger Diabetes mellitus, SaO₂ = Sauerstoffsättigung in Prozent, vFF = von Frey Filamente, mN = Millinewton, BPS = Bernese Pain Score/ Berner Schmerz Score, GMA = Prechtl General Movement Assessment

3.4. Vergleich der Populationen

3.4.1. Physiologische Parameter

Zu den physiologischen Parametern werden die basale HF Baseline, der maximale Anstieg der HF (Peak) und die Zeit in Sekunden gezählt, die benötigt werden, um die basale HF (Baseline) wieder zu erreichen (Recovery Time). Zusätzlich wird die basale SaO₂ (%) bestimmt, ihr maximaler Abfall und die Recovery Time zu Erreichen der basale SaO₂. Die Werte der SaO₂ wurden in der Kontrollgruppe nicht erhoben, weshalb ein Vergleich beider Populationen diesbezüglich nicht möglich ist. Weiterhin wurde die benötigte Stärke der vFF in mN bis zur Auslösung des Wegziehreflexes bestimmt. Im Vergleich ließ sich bei den Kindern der Studienpopulation eine signifikant höhere maximale HF und prolongierte Recovery Time verglichen mit der Kontrollgruppe nachweisen. Zudem zeigte die Studienpopulation eine signifikant erniedrigte Flexorreflexschwelle im Vergleich mit der Kontrollgruppe. Im Vergleich der basalen HF zeigte sich zwischen beiden Populationen keine signifikanten Unterschiede (p=0,711).

Tabelle 10: Analyse der physiologischen Parameter

| Parameter | Studienpopulation n = 43 | Kontrollgruppe n = 30 | p-Wert |
|-----------------------|-----------------------------|--------------------------|-------------------|
| HF Baseline (pro min) | 139 ± 11 | 141 ± 21 | 0,711 |
| HF Peak (pro min) | 199 ± 17 | 184 ± 20 | 0,001 |
| Recovery Time (Sek.) | 362 (IQR 253-556) | 240 (IQR 240-300) | < 0,001 |
| vFF (mN) | 10 (IQR 8-12) | 12 (IQR 11-12) | 0,003 |

HF = Herzfrequenz, Sek. = Sekunden, vFF = von Frey Filamente, mN = Millinewton

3.4.2. Behaviorale Parameter

Zu den behavioralen Parametern zählen zum einen der Berner Schmerzscore, zum anderen das General Movement Assessment nach Prechtl. Im Vergleich der Studienpopulation mit der Kontrollgruppe ließen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen.

Tabelle 11: Analyse der behavioralen Parameter

| Parameter | Studienpopulation n = 43 | Kontrollgruppe n = 30 | p-Wert |
|--|-----------------------------|--------------------------|--------|
| BPS | 20 (IQR 18-21) | 18 (IQR 16-21) | 0,058 |
| GMA (Anzahl der Kinder mit Fidgety Movements in %) | 100 | 100 | - |

BPS = Bernese Pain Score, GMA = General Movement Assessment

3.4.3. Hormonelle Parameter

Als hormoneller Parameter wurde der im Speichel bestimmte Kortisol Wert in ng/ml kurz vor (basal) und 20 Minuten nach der Impfung (Peak), sowie die daraus resultierende Differenz erhoben. Der maximale Peak und die Differenz zum Ausgangswert waren in der Studienpopulation signifikant höher als in der Kontrollgruppe.

Tabelle 12: Analyse der hormonellen Parameter

| Parameter | Studienpopulation n = 43 | Kontrollgruppe n = 30 | p-Wert |
|---------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------|
| Kortisol Baseline (ng/dl) | 1,635 (IQR 0,790-3,975) | 2,000 (IQR 1,600-4,200) | 0,183 |
| Kortisol Peak (ng/dl) | 10,290 (IQR 6,053-14, 518) | 6,567 ± 3,290 | 0,001 |
| Kortisol Diff. (ng/dl) | 6,770 (IQR 2,468-11,110) | 3,500 (IQR 1,700-6,700) | 0,025 |

3.5. Primär populationsunabhängige Analyse

3.5.1. Geschlechterspezifische Unterschiede

Beide Populationen weisen bezüglich ihrer Geschlechterverteilung eine gleichmäßige Verteilung auf, weshalb die Analyse der geschlechterspezifischen Unterschiede populationsunabhängig untersucht werden konnte. Das Gesamtkollektiv setzte sich zusammen aus 40 männlichen (54,8 %) und 33 (45,2 %) weiblichen Kindern. Dabei bestand das Geschlechterverhältnis der Kinder diabetischer Mütter aus 22 (51,2%) männlichen und 21 (48,8%) weiblichen Kindern. Bei den Kindern nicht-diabetischer

Mütter waren 18 (60%) männlich und 12 (40%) weiblich. Bei den männlichen Kindern konnte eine signifikant erhöhte Flexorreflexschwelle, bei erniedrigtem Kortisol Peak und geringerer Differenz nachgewiesen werden. Eine tiefergehende Analyse, im Sinne einer populationsabhängigen Analyse, konnte diese Ergebnisse jedoch nicht reproduzieren.

Tabelle 13: Populations(un-)abhängige Analyse in Abhängigkeit vom Geschlecht

| Parameter | Männlich n = 40 | Weiblich n = 33 | p-Wert |
|--|---------------------------|---------------------------|--------------|
| HF Baseline (pro min) | 139 ± 16 | 141 ± 16 | 0,651 |
| HF Peak (pro min) | 196 ± 21 | 193 ± 18 | 0,845 |
| Recovery Time (Sek.) | 382 ± 197 | 336 ± 162 | 0,288 |
| vFF (mN) | 11 (IQR 9-12) | 10 (IQR 9-12) | 0,003 |
| Studienpopulation | 9 (IQR 8-12) | 10 (IQR 8-13) | 0,980 |
| Kontrollgruppe | 12 (IQR 11-12) | 12 ± 1 | 0,723 |
| BPS | 20 (IQR 17-23) | 20 (IQR 17-21) | 0,058 |
| GMA (Anzahl der Kinder mit Fidgety Movements in %) | 100 | 100 | - |
| Kortisol Baseline (ng/dl) | 2,000 (IQR 1,040-4,300) | 1,610 (IQR 1,200-2,965) | 0,183 |
| Kortisol Peak (ng/dl) | 7,150 (IQR 5,480-11,970) | 8,640 (IQR 4,020-12,800) | 0,001 |
| Studienpopulation | 10,870 (IQR 5,995-13,825) | 10,100 (IQR 6,295-16,760) | 0,831 |
| Kontrollgruppe | 6,806 ± 3,037 | 6,160 ± 3,820 | 0,654 |
| Kortisol Diff. (ng/dl) | 5,326 ± 4,801 | 5,490 (IQR 1,810-8,870) | 0,025 |
| Studienpopulation | 6,551 ± 5,749 | 7,240 (IQR 1,645-10,295) | 0,734 |
| Kontrollgruppe | 3,812 ± 2,755 | 4,060 ± 2,690 | 0,821 |

HF = Herzfrequenz, Sek. = Sekunden, vFF = von Frey Filamente, mN = Millinewton, M = männliche Population, W = weibliche Population, BPS = Bernese Pain Score (Berner Schmerzscore), GMA = General Movement Assessment

3.5.2. Auswirkungen unterschiedlichen Impfalters

Das früheste Impfalter in der Studienpopulation lag bei 57 Tagen, das älteste bei 128 Tagen. In der Kontrollgruppe wurde der jüngste Säugling mit 63 Tagen und der älteste mit 101 Tagen geimpft. Als gemeinsame Überschneidung zur Analyse der physiologischen, behavioralen und hormonellen Parameter dient daher der Bereich des Impfalters vom 63. bis zum 101. Lebensstag. 19 Kindern (26 %), die ausschließlich der Studienpopulation angehörten, wurden demzufolge in dieser Analyse exkludiert.

Somit setzt sich die hier analysierte Population aus insgesamt 52 Kindern zusammen, von denen 22 (42,3 %) der Studienpopulation und 30 (57,7 %) der Kontrollgruppe angehören. Das Impfalter lag in der Studienpopulation durchschnittlich bei 76 Tagen, in der Kontrollgruppe im Median bei 75 Tagen. Bei relativ gleicher Größe der Populationen erfolgte eine populationsunabhängige Analyse. Hierbei zählten 30 Kindern zur ersten Gruppe mit einem Impfalter < 77 Tagen (76 Tage) und 22 Kindern zur zweiten Gruppe mit einem Impfalter > 77 Tagen (80 Tage). Im Vergleich dieser beiden Populationen zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der erhobenen Parameter.

Tabelle 14: Populationsunabhängige Analyse in Abhängigkeit vom Impfalter

| Parameter | IA < 77 Tage n = 30 | IA > 77 Tage n = 22 | p-Wert |
|--|-------------------------|-------------------------|--------|
| HF Baseline (pro min) | 142 (IQR 133-159) | 136 ± 18 | 0,194 |
| HF Peak (pro min) | 192 ± 18 | 189 ± 24 | 0,648 |
| Recovery Time (Sek.) | 379 ± 217 | 300 (IQR 240-360) | 0,523 |
| vFF (mN) | 12 (IQR 9-12) | 12 ± 2 | 0,079 |
| BPS | 20 ± 2 | 20 (IQR 17-22) | 0,409 |
| GMA (Anzahl der Kinder mit Fidgety Movements in %) | 100 | 100 | - |
| Kortisol Baseline (ng/dl) | 1,800 (IQR 1,040-3,025) | 2,650 (IQR 1,600-5,400) | 0,087 |
| Kortisol Peak (ng/dl) | 8,224 ± 5,012 | 9,892 ± 6,348 | 0,309 |
| Kortisol Diff. (ng/dl) | 3,950 (IQR 1,950-7,575) | 5,006 ± 6,678 | 0,808 |

HF = Herzfrequenz, Sek. = Sekunden, IA = Impfalter, FF = von Frey Filamente, mN = Millinewton, M = männliche Population, W = weibliche Population, BPS = Bernese Pain Score (Berner Schmerzscore), GMA = General Movement Assessment

3.6. Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse

3.6.1. Innerhalb der Studienpopulation

Zusammenfassend konnte nachgewiesen werden, dass diejenigen Kinder diabetischer Mütter, die zu einem späteren Zeitpunkt geimpft wurden, oder mehr Schmerzreize erlebten, signifikante Unterschiede bezüglich ihrer Flexorreflexschwelle, ihres SaO₂ Abfalls und dessen Recovery Time hatten. Ein höherer Abfall der SaO₂ zeigte sich

zudem bei den Kindern, deren Mütter einen vergleichsweise niedrigen HbA1c aufwiesen. Bezogen auf das Geschlecht, das Geburtsgewicht, das Gestationsalter, den Diabetestyp der Mutter und der Art des Gestationsdiabetes war die Analyse unauffällig.

Tabelle 15-17: Signifikante Unterschiede innerhalb der Studienpopulation

| Parameter | Impfalter < 64 Tage n = 19 | Impfalter ≥ 64 Tage n = 24 | p-Wert |
|-----------|-------------------------------|-------------------------------|--------------|
| vFF (mN) | 9 (IQR 8-10) | 12 (8-14) | 0,005 |

vFF = von Frey Filamente, mN = Millinewton

| Parameter | ≤ 5 Schmerzreize n = 25 | > 5 Schmerzreize n = 18 | p-Wert |
|--|----------------------------|----------------------------|--------------|
| Desaturation (%) | 80 ± 10 | 87 ± 9 | 0,048 |
| SaO ₂ Recovery Time (Sek.) | 106 ± 63 | 183 ± 118 | 0,011 |
| vFF (mN) | 8 (IQR 8-10) | 14 (IQR 9-15) | 0,001 |

SaO₂ = Sauerstoffsättigung, Sek. = Sekunden, vFF = von Frey Filamente, mN = Millinewton,

| Parameter | HbA1c ≤ 5,4 % n = 11 | HbA1c > 5,4 % n = 8 | p-Wert |
|------------------|-------------------------|------------------------|--------------|
| Desaturation (%) | 76 ± 10 | 85 ± 6 | 0,037 |

SaO₂ = Sauerstoffsättigung

3.6.2. Vergleich der Populationen

Die Basis Parameter der beiden Populationen sind in Tabelle 1 aufgeführt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Geschlechterverteilung, des Geburtsgewichtes, des Gestationsalters, des Geburtsmodus oder des APGAR-Scores. Insbesondere die Baseline Parameter der HF, der SaO₂, der vFF und der behavioralen Parameter sowie des Kortisols waren nicht signifikant unterschiedlich. Die Anzahl der Schmerzreize war, wie beabsichtigt, in der Studienpopulation signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Zudem war das Alter zum Zeitpunkt der Impfung in der Studienpopulation geringer als in der Kontrollgruppe. Signifikante Unterschiede

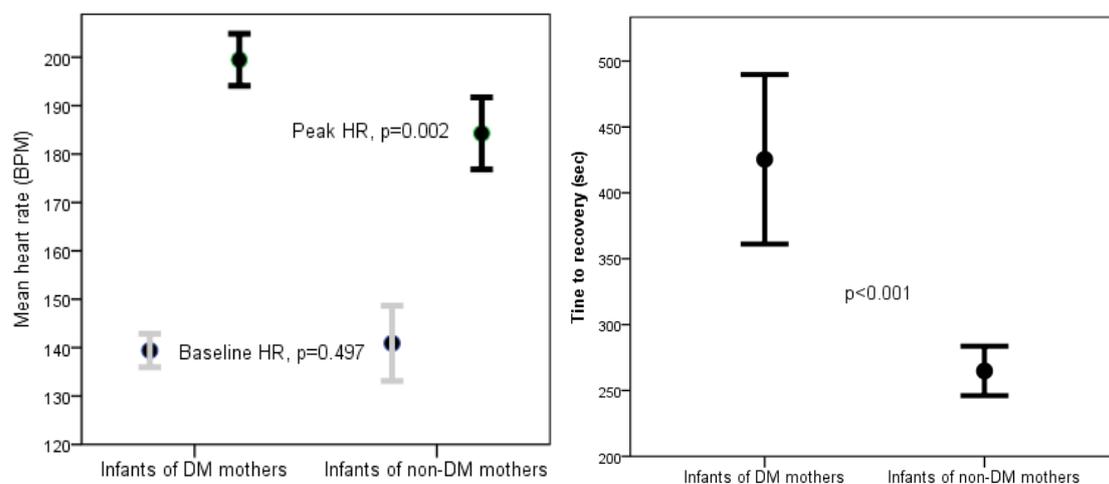
zeigten sich jedoch im Vergleich der Schmerzreaktionen. Obwohl die basale HF zwischen den Gruppen in Ruhe keinen Unterschied zeigte, ließ sich im Rahmen der Impfung bei den Kindern diabetischer Mütter ein signifikant höherer HF-Anstieg mit einer längeren Recovery Time belegen. Bei den Kindern diabetischer Mütter konnte zudem eine erniedrigte Flexorreflexschwelle im Vergleich zu den Kindern nicht-diabetischer Mütter nachgewiesen werden. Der maximale und relative Anstieg des Kortisol waren bei den Kindern diabetischer Mütter signifikant höher als bei ihrer Vergleichsgruppe, obwohl sich die basalen Werte nicht unterschieden. Es konnte ein Anstieg des Speichelkortisols auf 156,7% in der Studienpopulation im Vergleich zu Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Die Analyse der behavioralen Schmerzantwort blieb unauffällig.

Tabelle 18: Signifikante Unterschiede zwischen den Populationen

| Parameter | Studienpopulation n = 43 | Kontrollgruppe n = 30 | p-Wert |
|-------------------------|-----------------------------|--------------------------|---------|
| Recovery Time HF (Sek.) | 362 (IQR 253-556) | 240 (IQR 240-300) | < 0,001 |
| HF Peak (pro min) | 199 ± 17 | 184 ± 20 | 0,001 |
| vFF (mN) | 10 (IQR 8-12) | 12 (IQR 11-12) | 0,003 |
| Kortisol Peak (ng/dl) | 10,290 (IQR 6,053-14, 518) | 6,567 ± 3,290 | 0,001 |
| Kortisol Diff. (ng/dl) | 6,770 (IQR 2,468-11,110) | 3,500 (IQR 1,700-6,700) | 0,025 |

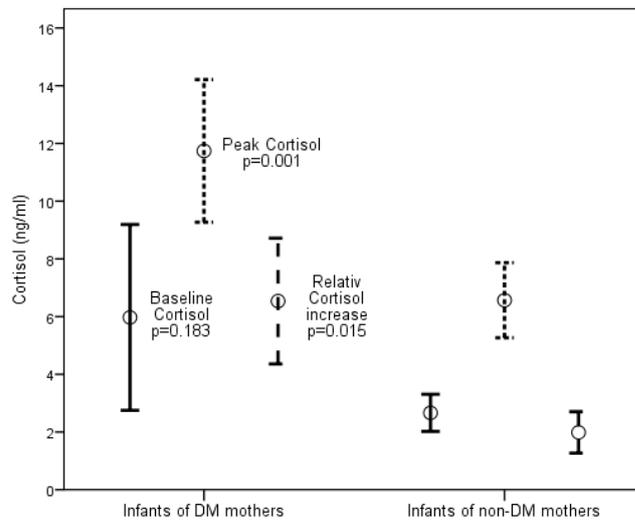
HF = Herzfrequenz, Sek. = Sekunden, vFF = von Frey Filamente, mN = Millinewton

Figur 1a und 1b: Baseline und HF Peak (3a) und Time to Recovery Time (3b)



Die Balken zeigen den Median, sowie das 95% Konfidenzintervall von Kindern diabetischer Mütter im Vergleich zu Kindern nicht-diabetischer Mütter bezogen auf die HF, den HF Peak und die Recovery Time

Figur 2: Baseline Kortisol, Kortisol Peak und relativer Kortisol Anstieg bei der Impfung



Die Balken zeigen den Median, sowie das 95% Konfidenzintervall von Kindern diabetischer Mütter im Vergleich zu Kindern nicht-diabetischer Mütter bezogen auf den basalen Kortisol-Wert, sowie den absoluten und relativen Kortisol-Anstieg

3.6.3. Geschlechterspezifische populationsunabhängige Analyse

Die Analyse zeigte bei den männlichen Kindern eine höhere Flexorreflexschwelle als bei den weiblichen. Bezüglich der Kortisol Bestimmung ließ sich bei den männlichen im Vergleich zu den weiblichen Kindern ein signifikant geringerer Anstieg, sowie eine geringere Differenz zum basalen Kortisol, beobachten.

Tabelle 19: Signifikante Unterschiede populationsunabhängig

| Parameter | Männlich n = 40 | Weiblich n = 33 | p-Wert |
|------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------|
| vFF (mN) | 11 (IQR 9-12) | 10 (IQR 9-12) | 0,003 |
| Kortisol Peak (ng/dl) | 7,150 (IQR 5,480-11,970) | 8,640 (IQR 4,020-12,800) | 0,001 |
| Kortisol Diff. (ng/dl) | 5,326 ± 4,801 | 5,490 (IQR 1,810-8,870) | 0,025 |

vFF = von Frey Filamente, mN = Millinewton

4. Diskussion

4.1. Einführung

Dies ist die erste Studie, die sich mit der Schmerzreaktion Kinder diabetischer Mütter befasst. Daher lässt sie sich nur teilweise mit der aktuellen Literatur vergleichen. Viele Studien beschäftigen sich mit dem Schmerzverhalten frühgeborener Kinder nicht-diabetischer Mütter, daher dienen diese Daten als Gegenüberstellung zur vorliegenden Arbeit. Die Kinder diabetischer Mütter sind pränatal einer veränderten Stoffwechselsituation und postnatalen vermehrten Schmerzreizen ausgesetzt. Letzteres ist ein mit den Frühgeborenen vergleichbarer Aspekt, da diese in ihrer Neonatalzeit ebenfalls viele Schmerzreize während ihrer Hospitalisierung erleben. Neben physiologischen und behaviorale wurden erstmals auch hormonelle Parameter erhoben, um eine multidimensionale Analyse des Schmerzempfindens zu ermöglichen.

4.2. Interpretation der Ergebnisse

4.2.1. Innerhalb der Studienpopulation

Erstmalig konnte aufgezeigt werden, dass ein niedriger mütterlicher HbA1c mit einem erhöhten SaO₂ Abfall, also einer erhöhten physiologischen Stressantwort, assoziiert ist. Dieser Zusammenhang wurde in anderen Studien bisher nicht nachgewiesen. Eher gegenteilig wird bisher vor allem ein hoher mütterlicher HbA1c mit negativen Auswirkungen für die kindliche Entwicklung in Verbindung gebracht. Die Daten der Literatur beziehen sich jedoch nicht auf das kindliche Schmerzempfinden, sondern auf kindliche Fehlbildungen [16, 100].

4.2.2. Vergleich der Populationen

4.2.2.1. Schmerzsensitivität/Flexorreflexschwelle

In der vorliegenden Studie konnte eine erhöhte Schmerzsensitivität, bestimmt anhand der Flexorreflexschwelle, bei den Kindern diabetischer Mütter nachgewiesen werden. Eine Beobachtung, die voraussichtlich mit der vermehrten Anzahl der Schmerzreize der Studienpopulation in Verbindung steht. Die Ergebnisse stehen im Einklang mit der Literatur, welche beschreibt, dass wiederholt schmerzvolle Ereignisse in der frühen Kindheit, insbesondere in der Neonatalzeit, langfristig zu einer Hyperalgesie führen. Bereits 1989 wurde von Fitzgerald et al. eine Herabsetzung der Flexorreflexschwelle im Sinne einer Hyperalgesie nach peripheren Schmerzreizen festgestellt [101]. Ein Jahr später beobachteten Andrews et al., dass vor allem wiederholte Schmerzreize in der Neonatalzeit zur Entwicklung einer Hypersensitivität führen. Eine tiefere Analyse der gleichen Arbeitsgruppe belegte zudem eine sich entwickelnde zentrale Hyperalgesie, welche nicht nur den Bereich betrifft an dem der damalige Schmerzreiz gesetzt wurde, sondern den ganzen Körper [75]. Bereits 5 Schmerzreize reichen hierbei laut Taddio et al. aus, um zu einer langfristigen Änderung der Schmerzsensitivität zu führen. Eine zusätzliche Gabe von Glucose konnte bei letztgenannter Studie die Entwicklung einer Hyperalgesie zwar nicht verhindern, jedoch die akute Schmerzsituation lindern [102]. In der vorliegenden Studie konnte zudem beobachtet werden, dass die Flexorreflexschwelle direkt mit dem postnatalen Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung korreliert. Viele Studien zeigen zudem eine signifikante Korrelation zwischen dem Gestationsalter und dem Schmerzempfinden. In einer Studie von Mehler et al. wurde in einer multidimensionalen Analyse von 121 Kinder, davon 61 sehr frühgeborene (<32. SSW), 30 moderat bis spät-frühgeborene (>32 bis <37. SSW) und 30 reifgeborene Kinder (>37 bis <42. SSW), das Schmerzempfinden im Alter von drei Monaten untersucht. Hierbei konnte nachgewiesen werden, dass ein niedriges Gestationsalter mit einer erniedrigten Flexorreflexschwelle, einer Hypersensitivität, zusammenhängt und sich in der postnatalen Entwicklung verändert. Bei allen 3 Populationen ließ sich ein Anstieg der Flexorreflexschwelle vom Zeitpunkt der Geburt bis zur Untersuchung in 3 Monaten nachweisen [56]. Kühne et al. beobachteten darüber hinaus einen Anstieg der Flexorreflexschwelle innerhalb des ersten

Lebensjahres. Hierzu untersuchten sie bei 44 gesunden Kindern den Wegziehreflex nach 3 Tagen, 4, 12, 26 und 52 Wochen. Bei allen Kindern fiel ein konsequentes Ansteigen der Flexorreflexschwelle innerhalb der untersuchten Zeiträume auf [105]. Die Auswirkungen der Frühgeburtlichkeit auf die Schmerzprogrammierung und deren Anpassung wurden bereits 1988 von Fitzgerald et al. im Tiermodell beschrieben. Sehr frühgeborene Nachkommen (<32. SSW) hatten zum Zeitpunkt der Geburt eine deutlich erniedrigte Reflexschwelle, welche sich jedoch bei Erreichen der 37. korrigierten Woche derer reifgeborener Nachkommen annäherte [113]. Kühne et al. und Martakis et al. nennen hierfür zunehmende neuronale Reifungsprozesse der Schmerzwahrnehmung bei steigendem postnatalem Alter als ursächlich [105, 106]. Fitzgerald et al. und Mehler et al. sehen den zunehmenden Einfluss inhibitorischer Bahnen durch eine reifende HPA Achse als mögliche Ursache der sich verändernden Schmerzsensitivität [107, 108]. Ein weiterer Aspekt ist die Abhängigkeit der Schmerzsensitivität vom Bewusstseinszustand des Kindes. Schlafende Kinder hatten in der bereits genannten Studie von Kühne et al. eine signifikant niedrigere Reizschwelle im Vergleich zu wachen Kindern [105].

Der Zusammenhang der reduzierten Reizschwelle bei Kindern diabetischer Mütter lässt sich multifaktoriell erklären. Durch die veränderte pränatale Stoffwechsellage und den mütterlichen Diabetes ist es möglich, dass es bereits pränatal zu einer Beeinflussung des Sensitivitätsempfindens von Kindern diabetischer Mütter kommt. Zusätzlich korreliert das Schmerzempfinden aber auch mit der Anzahl der Schmerzreize in der Neonatalzeit, dem Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung, sowie dem Gestationsalter. Da alle Kinder der Studien- und Kontrollpopulation reifgeboren waren, ist der Aspekt des Gestationsalters hier nicht weiter zu berücksichtigen.

Tabelle 20: Unterschiede der Flexorreflexschwelle in Abhängigkeit vom Gestationsalter zum Zeitpunkt der Impfung

| | Sehr Frühgeborene (< 32. SSW) n = 61 | Spätfrühgeborene (> 32.-< 37. SSW) n = 30 | Reifgeborene (> 37.-< 42. SSW) n = 30 | Reifgeborene diabetischer Mütter n = 43 |
|----------------------------------|---|--|--|--|
| Flexorreflexschwelle bei Geburt | *1 (IQR 1 – 3) | *3 (IQR 1 – 6) | *6 (IQR 4 – 8) | - |
| Flexorreflexschwelle bei Impfung | *4 (IQR 3 – 6) | *8 (IQR 4 – 16) | *11 (IQR 8 – 11) | 12 (IQR 11 – 12) |

*Daten der multidimensionalen Schmerzanalyse von Mehler et al. (01/2015)

4.2.2.2. Physiologische Schmerzreaktion

In der vorliegenden Studie konnte ein deutlicher Unterschied der physiologischen Schmerzreaktion zwischen den Kindern diabetischer und nicht-diabetischer Mütter nachgewiesen werden. Die Kinder diabetischer Mütter hatten eine höhere maximale HF, sowie eine deutlich längere Recovery Time. Die Kinder diabetischer Mütter waren demnach gestresster als ihre Vergleichsgruppe. Konform zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie beschrieben 2015 als erstes Krishnaveni et al. Änderungen der HF bei Kindern diabetischer Mütter unter Belastung. Hierbei wurde jedoch kein schmerzhafter Stimulus gewählt, sondern eine psychisch belastende Situation. Sie untersuchten 234 Kinder, davon 26 Kinder diabetischer Mütter, im Alter von durchschnittlich 13 Jahren hinsichtlich ihrer Stressreaktion. Im Rahmen eines sozialen Stresstest wurden unter anderem kardiovaskuläre und hormonelle Parameter bestimmt. Die Basisparameter zwischen den Kindern diabetischer Mütter und der Kontrollgruppe zeigten, wie auch in der vorliegenden Studie, keine Unterschiede. Jedoch wiesen sie bei den Kindern diabetischer Mütter eine erhöhte kardiovaskuläre Stressantwort im Sinne eines erhöhten Blutdrucks und eines erhöhten Schlagvolumens nach. Signifikante Unterschiede in Bezug auf einen Anstieg der HF konnte diese Studie jedoch nicht nachweisen [103]. Schierz et al. stellten 2018 in einer Fall-Kontroll-Studie bei 68 Kindern diabetischer Mütter keine Differenzen der basalen HF im Vergleich zu Kindern nicht-diabetischer Mütter dar, was auch mit den Daten der vorliegenden Studie übereinstimmt [104]. Ergänzend dazu zeigt eine aktuelle Studie durch die Arbeitsgruppe Russell et al. eine insgesamt höhere Herzfrequenz-Variabilität für Kinder diabetischer Mütter. Es wurde eine größere Spannweite der HF registriert, die mit den pränatalen mütterlichen BZ-Werten korrelierte. Die erhobenen Werte beziehen sich jedoch nicht auf eine akute Schmerzsituation, wie in der vorliegenden Studie die Impfung, sondern auf die basale HF Messung [105].

Gokulu et al. zeigten, dass Kinder, die neonatal vermehrt Schmerzreize erlebt hatten, eine stärkere physiologische und behaviorale Schmerzreaktion zeigten als ihre Vergleichsgruppe. Auf die Schmerzen reagierten sie im Sinne eines Sättigungsabfalls und einer verlängerten Zeit bis zur Beruhigung (Sistieren des Weins). Ein Unterschied in der HF konnte bei dieser Studie, im Gegensatz zur Vorliegenden, nicht

nachgewiesen werden [52]. In der vorliegenden Studie zeigten sich, aufgrund der Homogenität der Populationen, keine Unterschiede hinsichtlich des Gestationsalters. Sowohl in der Studien- als auch der Kontrollpopulation wurden ausschließlich reifgeborene Kinder eingeschlossen. Es ist jedoch bekannt, dass das Gestationsalter Auswirkungen auf die physiologische Schmerzreaktion Neugeborener hat. So konnten Mehler et al. nachweisen, dass reifgeborene Kinder, im Vergleich zu Frühgeborenen, die längste Recovery Time bis zum Erreichen der basalen HF hatten [56].

Tabelle 21: Unterschiede der physiologischen Schmerzreaktion in Abhängigkeit vom Gestationsalter zum Zeitpunkt der Impfung

| Physiologische Parameter | Sehr Frühgeborene (< 32. SSW) n = 61 | Spätfrühgeborene (> 32.-< 37. SSW) n = 30 | Reifgeborene (> 37.-< 42. SSW) n = 30 | Reifgeborene diabetischer Mütter n = 43 |
|--------------------------|---|--|--|--|
| HF Baseline (pro min) | *159 ± 16 | *153 ± 12 | *141 ± 21 | 139 ± 11 |
| HF Peak (pro min) | *195 ± 15 | *189 ± 16 | *184 ± 20 | 199 ± 17 |
| Recovery Time (Sek.) | *176 ± 80 | *261 ± 95 | *265 ± 49 | 362 (IQR 253-556) |

*Daten der multidimensionalen Schmerzanalyse von Mehler et al. (01/2015), SSW = Schwangerschaftswoche

4.2.2.3. Behaviorale Schmerzreaktion

In der vorliegenden Studie ließen sich keine Unterscheide bezüglich der behavioralen Schmerzantwort zwischen Kindern diabetischer und nicht-diabetischer Mütter nachweisen. Dies kann an dem konsequenten Einsatz nicht pharmakologischer Maßnahmen zur Reduktion von Schmerzen liegen. Die Kinder wurden auf dem Schoß der Eltern simultan geimpft und erhielten kurz vor der Impfung oral 10%-Glucoselösung, welche das Schmerzempfinden nachweislich reduziert. Zur Evaluation dieser Reaktion wurde der Berner Schmerzscore, sowie das General Movement Assessment nach Prechtel herangezogen. Es wurde in vielen Studien eine hohe Validität und Reliabilität des GMA bewiesen, dennoch gibt es auch gegenteilige Untersuchungen, die diese Qualitäten nicht reproduzierten. 2011 konnten Bernhardt et al. bei einer Auswertung 30 Videos kindlicher Bewegungsmuster durch fünf Psychotherapeuten keine ausreichende Reliabilität des GMA nachweisen und verwies

auf ergänzende physische und neurologische Untersuchungen zur adäquaten Analyse [106]. Bezüglich des Vergleichs Kinder diabetischer und nicht-diabetischer Mütter konnte in einer Studie von Taddio et al. im Jahre 2005 jedoch eine deutliche Differenz zwischen den Gruppen festgestellt werden. Die Kinder diabetischer Mütter zeigten im Rahmen einer Venenpunktion eine deutlich höhere Schmerzexpression: sie weinten länger und grimassierten mehr. Zusätzlich fanden sie heraus, dass die Kinder diabetischer Mütter die Schmerzen, durch die regelhaft vor der Venenpunktion erfolgende Desinfektion, bereits antizipierten und vor den eigentlichen Schmerzen der Punktion schon erhöhte Schmerzparameter aufwiesen. Es konnte also nicht nur eine Hyperalgesie, sondern auch Antizipation beobachtet werden [107]. Doch auch die Anzahl der Schmerzreize hat eine Auswirkung auf die behaviorale Schmerzexpression. In einem Vergleich von Taddio et al. wurden je 120 Kinder diabetischer und nicht-diabetischer Mütter, in Abhängigkeit von den erfahrenen Schmerzreizen in 2 Gruppen (≤ 4 Schmerzreize vs. ≥ 5 Schmerzreize) eingeteilt. Die behaviorale Schmerzreaktion der Kinder mit mehr Schmerzreizen war ausgeprägter als bei der Vergleichsgruppe (Taddio, Shah). Auch die Arbeitsgruppe von Porter et al. stellte 1999 eine Abhängigkeit der Schmerzantwort von der Intensität der erlebten Schmerzreize dar [119]. Zudem wiesen Taddio et al. bereits 1995 nach, dass es zu einem langfristig veränderten Schmerzempfinden durch neonatal erlebte Schmerzen kommt. Hierzu untersuchten sie das Schmerzempfinden von Jungen im Alter von 4 und 6 Monaten, von denen einige neonatal eine Zirkumzision erhalten hatten. Das Schmerzempfinden wurde mittels visueller Analogskala und der Dauer des Weinens bestimmt. Die Jungen, welche eine Zirkumzision erhalten hatten, zeigten eine stärkere Schmerzexpression als ihre Vergleichsgruppe. Zudem stellten sie fest, dass die Jungen, bei denen die Zirkumzision ohne Analgesie erfolgte, deutlich stärker auf Schmerzreize reagierten als ihre Vergleichsgruppe. Eine anästhesierende Creme, die vor der Zirkumzision aufgetragen wurde konnte diesen negativen Langzeiteffekt verhindern [51]. Eine andere Studie dieser Arbeitsgruppe konnte eine zentrale Hyperalgesie nachweisen. Kinder, bei denen 24h postnatal ein plantarer Schmerzreiz gesetzt wurde, zeigten 2 Tage nach diesem Schmerzreiz auf eine palmare Stimulation eine erhöhte behaviorale Schmerzantwort [99]. Gokulu et al. 2016 beobachteten darüber hinaus einen Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und der Schmerzempfindlichkeit. Sie untersuchten 20 LGA Kinder

und 20 normgewichtige Kinder. Bei den LGA Kindern, die im Durchschnitt mehr schmerzhaft Reize erfahren hatten, zeigte sich eine höhere Schmerzempfindlichkeit als in ihrer Vergleichsgruppe [52]. Ein mütterlicher Diabetes wurde hierbei zwar nicht berücksichtigt, jedoch gibt es eine positive Korrelation zwischen einem erhöhten Geburtsgewicht (LGA) und einem mütterlichen Diabetes. Dass die pränatal alternierende Stoffwechsellage bei Nachkommen diabetischer Mütter einen Einfluss auf die Grundvoraussetzungen im Verhalten haben, konnte durch Ramanathan et al. in einem Tiermodell beobachtet werden. Nachkommen diabetischer Ratten reagierten im Rahmen verschiedener Labyrinth-Tests emotionaler und ängstlicher als ihre nicht-diabetische Vergleichsgruppe. Sie zeigten eine unterschiedliche behaviorale Reaktion. Als möglicherweise ursächlich dafür nennt die Studie alternierende Neurotransmitter-Spiegel von Serotonin und Norepinephrin, die bekannterweise mit Angstzuständen assoziiert sind. Ein Nachweis dieser These liegt jedoch nicht vor [108]. Trotzdem könnte diese Beobachtung hinweisend da drauf sein, dass auch die psychische Entwicklung der Kinder diabetischer Mütter durch ein alternierendes Hormonprofil beeinflusst werden kann. Ein direkter Transfer dieser These vom Nagetier zum Menschen ist jedoch, ohne weitere Studien, nicht möglich. Weiterhin korreliert die behaviorale Schmerzantwort mit dem Gestationsalter. In einer Studie von 2008, in der die behaviorale und physiologische Reaktion auf einen identischen Schmerzreiz bei Frühgeborenen untersucht wurde, konnte gezeigt werden, dass die Stärke der Verhaltensänderung nach einem Schmerzreiz proportional mit dem Gestationsalter ansteigt. Je früher die Kinder zur Welt kommen umso geringer fällt die behaviorale Schmerzreaktion aus [109]. Die positive Korrelation vom Gestationsalter und der Stärke der Schmerzexpression wurde durch Xia et al. ebenfalls nachgewiesen [110]. In der Beurteilung Frühgeborener gilt es jedoch zu berücksichtigen, dass frühgeborene Kinder noch nicht die Fähigkeit besitzen ihre Schmerzen so spezifisch auszudrücken wie Reifgeborene [111]. Auf Schmerzreize reagieren sie mit einer geringeren körperlichen Aktivität als Reifgeborene. Die Ausdruckskraft der Mimik ist zu diesem Zeitpunkt ebenfalls noch nicht ausreichend entwickelt [112]. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die unterschiedliche neurologische Reife in Abhängigkeit vom Gestationsalter.

Tabelle 22: Unterschiede der behavioralen Schmerzreaktion in Abhängigkeit vom Gestationsalter zum Zeitpunkt der Impfung

| Behaviorale Parameter | Sehr Frühgeborene (< 32. SSW) n = 61 | Spätfrühgeborene (> 32.-< 37. SSW) n = 30 | Reifgeborene (> 37.-< 42. SSW) n = 30 | Reifgeborene diabetischer Mütter n = 43 |
|--|---|--|--|--|
| GMA (Anzahl der Kinder mit Fidgety Movements in %) | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Berner Schmerzscore | 12 (IQR 11 – 14) | 14 (IQR 13 – 16) | 16 (IQR 14 – 18) | 20 (IQR 18-21) |

*Daten der multidimensionalen Schmerzanalyse von Mehler et al. (01/2015), SSW = Schwangerschaftswoche, GMA = General Movement Assessment

4.2.2.4. Hormonelle Schmerzreaktion

Das Hauptergebnis der vorliegenden Studie ist, dass Kinder diabetischer Mütter im Alter von drei Monaten eine höhere hormonelle Schmerzreaktion zeigen. Es ist die erste Studie, die zusätzlich neben behavioralen und physiologischen Schmerzparametern auch die Reaktivität der HPA berücksichtigt. Diese Beobachtungen sind in der bisherigen Literatur weder beschrieben noch untersucht worden. Verschiedene Faktoren wirken zusammen, die diese erhöhte Schmerzantwort erklären könnten. Zum einen führen vermehrte Schmerzreize zu der Entwicklung einer lokalen und zentralen Hyperalgesie (siehe unter 4.2.2.1). Bereits fünf Schmerzreize reichen aus, um zur Entwicklung einer Hyperalgesie mit Auswirkungen auf die Schmerzwahrnehmung zu führen [102]. Viele Studien untersuchten die HPA Reaktivität bei Frühgeborenen. Stets konnte nachgewiesen werden, dass ein verminderter Kortisol-Anstieg mit einer höheren Anzahl postnataler Schmerzreize in Verbindung steht [54, 56]. Im Gegensatz dazu wurde bei Spät-Frühgeborenen und reifgeborenen Kindern ein erhöhter Kortisol-Anstieg mit einem höheren Stresslevel assoziiert. Wobei bei Spät-Frühgeborenen Kinder ein noch höherer Kortisol-Anstieg beobachtet werden konnte als bei den Reifgeborenen [56]. Das Gestationsalter ist somit ein zwingend zu berücksichtigender Faktor bei der Bewertung der hormonellen Schmerzantwort. Ein weiterer Faktor, der Auswirkungen auf die hormonelle Stressantwort des Kindes hat, ist der mütterliche Diabetes. Dieser ist verbunden mit höheren Adipokin-

Konzentrationen wie die von Leptin und Adiponektin. Hierbei ist unerheblich, ob es sich um einen vorbestehenden Diabetes mellitus der Mutter oder einen neu aufgetretenen Gestationsdiabetes handelt. Während der Adiponektin-Spiegel im Nabelschnurblut bei Kindern diabetischer Mütter signifikant niedriger ist als bei Kindern nicht-diabetischer Mütter, ist der Leptin-Spiegel bis um das 5-fache erhöht [50]. Sowohl Adipokin als auch Leptin führen zu einer Beeinflussung der HPA. Leptin inhibiert die Ausschüttung von CRH, was zu einer reduzierten Kortisol-Ausschüttung und konsekutiv zur Dämpfung der Stressantwort über die HPA führt [113]. Bei chronischem beziehungsweise rezidivierendem Stress kommt es zu einer Runterregulierung der Leptin-Rezeptoren, was zur verminderten Inhibition von CRH und somit zu einer Hyperaktivität der HPA führt. Zudem kann es bei deutlich erhöhten Leptin-Spiegeln zur Entwicklung einer Toleranz oder sogar Resistenz kommen. Die inhibierende Wirkung von Leptin wird reduziert oder fällt weg, was ebenfalls in einer erhöhten HPA-Aktivität resultiert. Der genaue Zusammenhang zwischen Adiponektin und der HPA ist bisher noch nicht geklärt. Fest steht jedoch, dass eine verminderte Adiponektin-Konzentration zu einer Dysregulation der HPA führen. Änderungen der Adiponektin-Konzentration können zu einer langfristig veränderten Entwicklung und Aktivität der Adipokin-regulierenden neuroendokrinen Kreisläufe bei dem empfindlichen neonatalen Hypothalamus führen [62]. Auch wenn die genauen Wechselwirkungen noch unklar sind, ist es wahrscheinlich, dass ein bedeutungsvoller Zusammenhang zwischen dem perinatalen Stoffwechsel der Kinder diabetischer Mütter und der HPA Reaktivität besteht, moduliert über die Adipokine. Die deutlich erhöhten Leptin-Spiegel bei Kindern diabetischer Mütter konnten von Jaber et al. zwar nur bis zu einem Alter von zwei Wochen nachgewiesen werden [114]. Die signifikant erhöhten Kortisol-Werte der Kinder diabetischer Mütter der vorliegenden Studie legen jedoch nahe, dass es durch die perinatal veränderte Stoffwechsellage zu einer permanent veränderten HPA Aktivität kommt. Weitere Studien mit einer zusätzlichen Bestimmung der Adipokin-Spiegel postnatal und zum Zeitpunkt der Impfung werden benötigt, um eine spezifischere Aussage diesbezüglich treffen zu können. Des Weiteren zeigen aktuelle Studien, dass ein mütterlicher Gestationsdiabetes oder präexistenter Diabetes mellitus, insbesondere bei mütterlichen Hyperglykämien, zu einer veränderten Genexpression der Feten und zu einer verminderten hippocampalen

Neuroplastizität führt [115]. Dieser Einfluss auf die pränatale Programmierung bei Kindern diabetischer Mütter kann ein wichtiger Faktor sein, der langfristig negative Auswirkungen auf die Kinder und ihr Verhalten und Empfinden haben kann. Ein weiterer Faktor, der Einfluss auf die HPA-Aktivität zu haben scheint ist das Geschlecht, unabhängig von der Anzahl der Schmerzreize oder eines mütterlichen Diabetes. In der vorliegenden Studie wurde nachgewiesen, dass weibliche Kinder einen signifikant höheren Kortisol-Anstieg hatten als Männliche. Dass es geschlechterspezifische Unterschiede bezüglich des Kortisols gibt, wurde vor allem im Tiermodell, hinlänglich bewiesen [116]. So konnte bereits in den 60er Jahren durch Kitay et al. bei weiblichen Ratten deutlich höhere Kortisol-Werte nach einem schmerzhaften Stimulus nachgewiesen werden als bei männlichen [117]. Zu gleichem Ergebnis kamen auch Haleem et al. [118] und Zavala et al. [119]. Krishnaveni et al. konnten 2015 jedoch keine geschlechterspezifischen Unterschiede beobachten [103]. Im Gegensatz dazu konnte in einer Studie von Davis et al. im Vergleich 18 neugeborener Mädchen und Jungen im Rahmen einer milden stressvollen Prozedur ein höherer Kortisol-Anstieg bei den Jungen beobachtet werden [120].

Tabelle 23: Unterschiede der hormonellen Schmerzreaktion in Abhängigkeit vom Gestationsalter zum Zeitpunkt der Impfung

| Hormonelle Parameter | Sehr Frühgeborene (< 32. SSW) n = 61 | Spätfrühgeborene (> 32.-< 37. SSW) n = 30 | Reifgeborene (> 37.-< 42. SSW) n = 30 | Reifgeborene diabetischer Mütter n = 43 |
|----------------------------|--|---|---|---|
| Kortisol Baseline (ng/dl) | *0,41 ± 0,33 | *0,32 ± 0,25 | *0,27 ± 0,16 | 1,635 (IQR 0,790-3,975) |
| Kortisol Peak (ng/dl) | - | - | - | 10,290 (IQR 6,053-14, 518) |
| Relativer Kortisol Anstieg | *1,48 (±2,34) | *4,76 (±5,45) | *1,99 (±1,81) | 4,14 (IQR 3,124-2,795) |

*Daten der multidimensionalen Schmerzanalyse von Mehler et al. (01/2015), SSW = Schwangerschaftswoche

5. Limitationen

5.1. Limitationen der Rekrutierung

Hierzu gehören die relativ kleine Studiengröße mit 30 Probanden sowie die unterschiedliche Anzahl an Schmerzreize der beiden Populationen. Um sicherzugehen, dass das erhöhte Schmerzempfinden nur mit dem mütterlichen Diabetes zusammenhängt und nicht mit den vermehrten Schmerzreizen sollten beide Populationen die gleiche Anzahl an Schmerzreizen erfahren, um bis auf den mütterlichen Diabetes, homogene Grundvoraussetzungen zu schaffen.

5.2. Limitationen der Durchführung

In Bezug auf die Limitationen der Durchführung der Impfung sind verschiedene beeinflussende Faktoren zu nennen. Die Kinder der Kontrollgruppe waren zum Zeitpunkt der Impfung deutlich älter als die Kinder der Studiengruppe, was die Interpretation der vFF einschränkt und möglicherweise auch Auswirkungen auf die Interpretation der übrigen Messmethoden hat. Ein einheitlicher Zeitrahmen vom vollendeten zweiten Lebensmonat bis beispielsweise Mitte des dritten Lebensmonats würde die Ergebnisse vergleichbarer machen. Zudem unterliegt der Kortisol-Spiegel zirkadianen, ultradianen und auch individuellen Schwankungen, welche in der Studie dadurch berücksichtigt wurden, dass die Impfung immer vormittags zwischen 8 und 12 Uhr erfolgte. Die interindividuellen Unterschiede konnten nicht beachtet werden, da dies eine Messung des Tagesprofils eines jeden Kindes nötig machen würde, was klinisch nur schwer umsetzbar ist. Auch wäre ein einheitlicher Impfzeitpunkt zu einer festen Uhrzeit noch genauer. Es ergaben sich hierbei in der Durchführung jedoch Schwierigkeiten, da es je nach Arbeitspensum der impfenden Ärzte und Ärztinnen zu einer Verzögerung von bis zu einer Stunde kommen konnte. Einige Kinder wurden unruhig und waren an dem Tag der Impfung noch nicht gestillt worden. Daher stillten einige Mütter ihre Kinder während der Wartezeit auf den Arzt/die Ärztin, was Auswirkungen auf den Kortisol-Spiegel hatte. Ein Einbestellen der am Morgen bereits

gestillten Kinder würde die Population zum Zeitpunkt der Impfung homogener machen. Die vielen verschiedenen Ärzte und Ärztinnen führten die Impfung standardisiert durch, jedoch gibt es auch hier eine persönliche Komponente (Dauer und Druck der Injektion, Dauer zwischen den beiden Injektionen). Die Durchführung aller Impfungen durch einen Arzt/eine Ärztin würde dieses Problem beheben.

Interessant wäre zudem die Bestimmung der postnatalen Adipokin-Werte, um eine weitere endokrinologische Einschätzung der Auswirkung des mütterlichen Diabetes zu haben.

In zukünftigen Studien sollte das postnatale Alter der Kinder beider Populationen zum Zeitpunkt der Impfung vergleichbar sein, um die ausschließliche Beeinflussung der Flexorreflexschwelle durch einen mütterlichen Diabetes belegen zu können.

5.3. Limitationen der Evaluation

Zu den Limitationen der Evaluation zählt vor allem die Auswertung des GMA durch nur eine Person. Studien konnten belegen, dass durch eine Auswertung von mehreren Personen eine höhere Reliabilität und Validität erreicht werden kann.

6. Zusammenfassung

Kinder diabetischer Mütter sind pränatal einer anderen Stoffwechsellage ausgesetzt und erfahren postnatal mehr Schmerzreize als Kinder nicht diabetischer Mütter. Als Grundlage dieser Arbeit dient die Fragestellung, ob das Zusammenwirken dieser Faktoren das Schmerzempfinden nach 3 Monaten beeinflusst. Hierzu wurden 30 Kinder diabetischer Mütter (DM: 4, dGDM: 15, iGDM 9, unbek.: 2) im Alter von drei Monaten im Rahmen der ersten Sechsfachimpfung und der Impfung gegen Pneumokokken untersucht. Physiologische, behaviorale und hormonelle Parameter dienten zur Objektivierung der Schmerzen. Zu den physiologischen Parametern zählten die Erhebung der HF und der SaO₂. Die Flexorreflexschwelle als Maß der Sensitivität wurde mittels vFF bestimmt. Der BPS wurde zur Beurteilung der behavioralen Schmerzreaktion genutzt und das Speichelkortisol als hormoneller Parameter. Die Berücksichtigung des Speichelkortisols diente zur Aktivitätsmessung und -bestimmung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA). Bei den Kindern diabetischer Mütter zeigten sich eine erhöhte Sensitivität in der Messung der vFF, ein höherer Anstieg der HF, eine verlängerte Recovery Time der HF, sowie ein höherer Kortisol-Anstieg als in der nicht-diabetischen Vergleichsgruppe. Somit konnte ein signifikant höheres Schmerzempfinden bei Kindern diabetischer Mütter nachgewiesen werden. Es konnten somit wertvolle Hinweise auf Veränderungen des Stoffwechsels bei Kindern diabetischer Mütter nachgewiesen werden, welche vermutlich auf den mütterlichen Diabetes zurückzuführen sind. Ziele sollten ein gutes Diabetes-Management der Mutter, sowie postnatal eine Reduzierung der Schmerzerfahrungen Neugeborener auf ein Minimum sein, um ein langfristig erhöhtes Schmerzempfinden zu vermeiden.

7. Literaturverzeichnis

1. Garcia-Patterson, A., I. Gich, S.B. Amini, P.M. Catalano, A. de Leiva and R. Corcoy, Insulin requirements throughout pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: three changes of direction. *Diabetologia*, 2010. 53(3): p. 446-51.
2. Kimmerle, R., L. Heinemann, A. Delecki and M. Berger, Severe hypoglycemia incidence and predisposing factors in 85 pregnancies of type I diabetic women. *Diabetes Care*, 1992. 15(8): p. 1034-7.
3. Mathiesen, E.R., A.B. Christensen, E. Hellmuth, P. Hornnes, E. Stage and P. Damm, Insulin dose during glucocorticoid treatment for fetal lung maturation in diabetic pregnancy: test of an algorithm [correction of analoritm]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2002. 81(9): p. 835-9.
4. Steel, J.M., F.D. Johnstone, R. Hume and J.H. Mao, Insulin requirements during pregnancy in women with type I diabetes. *Obstet Gynecol*, 1994. 83(2): p. 253-8.
5. Cundy, T., F. Slee, G. Gamble and L. Neale, Hypertensive disorders of pregnancy in women with Type 1 and Type 2 diabetes. *Diabet Med*, 2002. 19(6): p. 482-9.
6. Metzger, B.E. and D.R. Coustan, Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care*, 1998. 21 Suppl 2: p. B161-7.
7. Zhu, Y. and C. Zhang, Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. *Curr Diab Rep*, 2016. 16(1): p. 7.
8. Ignell, C., R. Claesson, E. Anderberg and K. Berntorp, Trends in the prevalence of gestational diabetes mellitus in southern Sweden, 2003-2012. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2014. 93(4): p. 420-4.
9. Mwanri, A.W., J. Kinabo, K. Ramaiya and E.J. Feskens, Gestational diabetes mellitus in sub-Saharan Africa: systematic review and metaregression on prevalence and risk factors. *Trop Med Int Health*, 2015. 20(8): p. 983-1002.
10. Guariguata, L., U. Linnenkamp, J. Beagley, D.R. Whiting and N.H. Cho, Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014. 103(2): p. 176-85.
11. Hummel, M., [Gestational diabetes and pregnancy]. *MMW Fortschr Med*, 2014. 156(18): p. 65-8.
12. Martin, K.E., R.M. Grivell, L.N. Yelland and J.M. Dodd, The influence of maternal BMI and gestational diabetes on pregnancy outcome. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015. 108(3): p. 508-13.
13. Teede, H.J., C.L. Harrison, W.T. Teh, E. Paul and C.A. Allan, Gestational diabetes: development of an early risk prediction tool to facilitate opportunities for prevention. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2011. 51(6): p. 499-504.
14. Fadl, H.E., I.K. Ostlund, A.F. Magnuson and U.S. Hanson, Maternal and neonatal outcomes and time trends of gestational diabetes mellitus in Sweden from 1991 to 2003. *Diabet Med*, 2010. 27(4): p. 436-41.
15. Yogev, Chen, Hod, Coustan, Oats, McIntyre, Metzger, Lowe, Dyer, Dooley, Trimble, McCance, Hadden, Persson, Rogers, Hyperglycemia and G. Adverse

- Pregnancy Outcome Study Cooperative Research, Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 2010. 202(3): p. 255 e1-7.
16. Miller, E., J.W. Hare, J.P. Cloherty, P.J. Dunn, R.E. Gleason, J.S. Soeldner and J.L. Kitzmiller, Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *N Engl J Med*, 1981. 304(22): p. 1331-4.
 17. Yang, J., E.A. Cummings, C. O'Connell and K. Jangaard, Fetal and neonatal outcomes of diabetic pregnancies. *Obstet Gynecol*, 2006. 108(3 Pt 1): p. 644-50.
 18. Aberg, A., L. Westbom and B. Kallen, Congenital malformations among infants whose mothers had gestational diabetes or preexisting diabetes. *Early Hum Dev*, 2001. 61(2): p. 85-95.
 19. Vinceti, M., C. Malagoli, K.J. Rothman, R. Rodolfi, G. Astolfi, E. Calzolari, A. Puccini, M. Bertolotti, M. Lunt, L. Paterlini, M. Martini and F. Nicolini, Risk of birth defects associated with maternal pregestational diabetes. *Eur J Epidemiol*, 2014. 29(6): p. 411-8.
 20. Stewart, J.M. and S. Stoll, Familial caudal regression anomalad and maternal diabetes. *J Med Genet*, 1979. 16(1): p. 17-20.
 21. Passarge, E. and W. Lenz, Syndrome of caudal regression in infants of diabetic mothers: observations of further cases. *Pediatrics*, 1966. 37(4): p. 672-5.
 22. Mills, J.L., Malformations in infants of diabetic mothers. *Teratology*, 1982. 25(3): p. 385-94.
 23. Ellis, H., R. Kumar and B. Kostyrka, Neonatal small left colon syndrome in the offspring of diabetic mothers-an analysis of 105 children. *J Pediatr Surg*, 2009. 44(12): p. 2343-6.
 24. Wood, K., A. Jinadatha, K. Agrawal and S. Narayanan, Neonatal small left colon syndrome (NSLCS): Rare but important complication in an infant of diabetic mother. *BMJ Case Rep*, 2018. 2018.
 25. Lapolla, A., M.G. Dalfrà, M. Bonomo, E. Parretti, D. Mannino, G. Mello, G. Di Cianni and G.G. Scientific Committee of, Gestational diabetes mellitus in Italy: a multicenter study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2009. 145(2): p. 149-53.
 26. Hammouda, S.A. and R. Hakeem, Role of HbA1c in predicting risk for congenital malformations. *Prim Care Diabetes*, 2015. 9(6): p. 458-64.
 27. Jensen, D.M., L. Korsholm, P. Ovesen, H. Beck-Nielsen, L. Moelsted-Pedersen, J.G. Westergaard, M. Moeller and P. Damm, Peri-conceptual A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2009. 32(6): p. 1046-8.
 28. Kleinwechter, H., U. Schafer-Graf, C. Buhner, I. Hoesli, F. Kainer, A. Kautzky-Willer, B. Pawlowski, K. Schunck, T. Somville, M. Sorger, A. German Diabetes, G. German Association for and Obstetrics, Gestational diabetes mellitus (GDM) diagnosis, therapy and follow-up care: Practice Guideline of the German Diabetes Association(DDG) and the German Association for Gynaecologyand Obstetrics (DGGG). *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2014. 122(7): p. 395-405.
 29. Danda, M., [Care of neonates born to diabetic mothers]. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch*, 2009. 49(4): p. 271-6.
 30. Kamalakannan, D., V. Baskar, D.M. Barton and T.A. Abdu, Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Postgrad Med J*, 2003. 79(934): p. 454-7.

31. Bhat, M., N.R. K, S.P. Sarma, S. Menon, V.S. C and G.K. S, Determinants of gestational diabetes mellitus: A case control study in a district tertiary care hospital in south India. *Int J Diabetes Dev Ctries*, 2010. 30(2): p. 91-6.
32. Shand, A.W., J.C. Bell, A. McElduff, J. Morris and C.L. Roberts, Outcomes of pregnancies in women with pre-gestational diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus; a population-based study in New South Wales, Australia, 1998-2002. *Diabet Med*, 2008. 25(6): p. 708-15.
33. Ju, H., A.R. Rumbold, K.J. Willson and C.A. Crowther, Borderline gestational diabetes mellitus and pregnancy outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2008. 8: p. 31.
34. Cetin, H., M. Yalaz, M. Akisu and N. Kultursay, Polycythaemia in infants of diabetic mothers: beta-hydroxybutyrate stimulates erythropoietic activity. *J Int Med Res*, 2011. 39(3): p. 815-21.
35. Oberhoffer, R., J. Hogel, F. Stoz, E. Kohne and D. Lang, Cardiac and extracardiac complications in infants of diabetic mothers and their relation to parameters of carbohydrate metabolism. *Eur J Pediatr*, 1997. 156(4): p. 262-5.
36. Maayan-Metzger, A., D. Lubin and J. Kuint, Hypoglycemia rates in the first days of life among term infants born to diabetic mothers. *Neonatology*, 2009. 96(2): p. 80-5.
37. Flores-le Roux, J.A., E. Sagarra, D. Benaiges, E. Hernandez-Rivas, J.J. Chillaron, J. Puig de Dou, A. Mur, M.A. Lopez-Vilchez and J. Pedro-Botet, A prospective evaluation of neonatal hypoglycaemia in infants of women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012. 97(2): p. 217-22.
38. Neligan, G.A., Hypoglycaemia in the newly born baby. *Proc Nutr Soc*, 1969. 28(1): p. 49-52.
39. Anderson, J.M., R.D. Milner and S.J. Strich, Effects of neonatal hypoglycaemia on the nervous system: a pathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1967. 30(4): p. 295-310.
40. Gjerstad, J.K., S.L. Lightman and F. Spiga, Role of glucocorticoid negative feedback in the regulation of HPA axis pulsatility. *Stress*, 2018. 21(5): p. 403-416.
41. Spiga, F., J.J. Walker, J.R. Terry and S.L. Lightman, HPA axis-rhythms. *Compr Physiol*, 2014. 4(3): p. 1273-98.
42. Herman, J.P., J.M. McKlveen, S. Ghosal, B. Kopp, A. Wulsin, R. Makinson, J. Scheimann and B. Myers, Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response. *Compr Physiol*, 2016. 6(2): p. 603-21.
43. Reilly, E.B. and M.R. Gunnar, Neglect, HPA axis reactivity, and development. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 2019. 78: p. 100-108.
44. Bozovic, D., M. Racic and N. Ivkovic, Salivary cortisol levels as a biological marker of stress reaction. *Med Arch*, 2013. 67(5): p. 374-7.
45. Roubos, E.W., M. Dahmen, T. Kozicz and L. Xu, Leptin and the hypothalamo-pituitary-adrenal stress axis. *Gen Comp Endocrinol*, 2012. 177(1): p. 28-36.
46. Gunnar, M.R., Reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system to stressors in normal infants and children. *Pediatrics*, 1992. 90(3 Pt 2): p. 491-7.
47. de Kloet, E.R., H. Karst and M. Joels, Corticosteroid hormones in the central stress response: quick-and-slow. *Front Neuroendocrinol*, 2008. 29(2): p. 268-72.

48. Dallman, M.F., Fast glucocorticoid actions on brain: back to the future. *Front Neuroendocrinol*, 2005. 26(3-4): p. 103-8.
49. Lightman, S.L., C.C. Wiles, H.C. Atkinson, D.E. Henley, G.M. Russell, J.A. Leendertz, M.A. McKenna, F. Spiga, S.A. Wood and B.L. Conway-Campbell, The significance of glucocorticoid pulsatility. *Eur J Pharmacol*, 2008. 583(2-3): p. 255-62.
50. Persson, B., M. Westgren, G. Celsi, E. Nord and E. Ortqvist, Leptin concentrations in cord blood in normal newborn infants and offspring of diabetic mothers. *Horm Metab Res*, 1999. 31(8): p. 467-71.
51. Taddio, A., M. Goldbach, M. Ipp, B. Stevens and G. Koren, Effect of neonatal circumcision on pain responses during vaccination in boys. *Lancet*, 1995. 345(8945): p. 291-2.
52. Gokulu, G., H. Bilgen, H. Ozdemir, A. Sarioz, A. Memisoglu, K. Gucuyener and E. Ozek, Comparative heel stick study showed that newborn infants who had undergone repeated painful procedures showed increased short-term pain responses. *Acta Paediatr*, 2016. 105(11): p. e520-e525.
53. Walker, S.M., Long-term effects of neonatal pain. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2019. 24(4): p. 101005.
54. Grunau, R.E., M.T. Tu, M.F. Whitfield, T.F. Oberlander, J. Weinberg, W. Yu, P. Thiessen, G. Gosse and D. Scheifele, Cortisol, behavior, and heart rate reactivity to immunization pain at 4 months corrected age in infants born very preterm. *Clin J Pain*, 2010. 26(8): p. 698-704.
55. Grunau, R.E., L. Holsti, D.W. Haley, T. Oberlander, J. Weinberg, A. Solimano, M.F. Whitfield, C. Fitzgerald and W. Yu, Neonatal procedural pain exposure predicts lower cortisol and behavioral reactivity in preterm infants in the NICU. *Pain*, 2005. 113(3): p. 293-300.
56. Mehler, K., L. Ulbrich, S. Borner, A. Joachim, I. Becker, B. Roth and C. Hunseler, Multidimensional response to vaccination pain in very preterm, moderate- to late preterm and full-term infants at age three months. *Early Hum Dev*, 2015. 91(3): p. 199-204.
57. Kaseva, N., K. Wehkalampi, R. Pyhala, E. Moltchanova, K. Feldt, A.K. Pesonen, K. Heinonen, P. Hovi, A.L. Jarvenpaa, S. Andersson, J.G. Eriksson, K. Raikkonen and E. Kajantie, Blunted hypothalamic-pituitary-adrenal axis and insulin response to psychosocial stress in young adults born preterm at very low birth weight. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014. 80(1): p. 101-6.
58. Glover, V., R. Miles, S. Matta, N. Modi and J. Stevenson, Glucocorticoid exposure in preterm babies predicts saliva cortisol response to immunization at 4 months. *Pediatr Res*, 2005. 58(6): p. 1233-7.
59. Lepercq, J., M. Cauzac, N. Lahlou, J. Timsit, J. Girard, J. Auwerx and S. Hauguel-de Mouzon, Overexpression of placental leptin in diabetic pregnancy: a critical role for insulin. *Diabetes*, 1998. 47(5): p. 847-50.
60. Manoharan, B., Z. Bobby, G. Dorairajan, V. Vinayagam and R.M. Packirisamy, Adipokine levels and their association with insulin resistance and fetal outcomes among the newborns of Indian gestational diabetic mothers. *Saudi Med J*, 2019. 40(4): p. 353-359.
61. Heiman, M.L., R.S. Ahima, L.S. Craft, B. Schoner, T.W. Stephens and J.S. Flier, Leptin inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in response to stress. *Endocrinology*, 1997. 138(9): p. 3859-63.

62. Bouret, S.G., Organizational actions of metabolic hormones. *Front Neuroendocrinol*, 2013. 34(1): p. 18-26.
63. Goksan, S., C. Hartley, F. Emery, N. Cockrill, R. Poorun, F. Moultrie, R. Rogers, J. Campbell, M. Sanders, E. Adams, S. Clare, M. Jenkinson, I. Tracey and R. Slater, Correction: fMRI reveals neural activity overlap between adult and infant pain. *Elife*, 2015. 4.
64. Anand, K.J. and P.R. Hickey, Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med*, 1987. 317(21): p. 1321-9.
65. Gardner, S.L., Pain and pain relief in the neonate. *MCN Am J Matern Child Nurs*, 1994. 19(2): p. 85-90.
66. Anand, K.J., Clinical importance of pain and stress in preterm neonates. *Biol Neonate*, 1998. 73(1): p. 1-9.
67. Bellieni, C.V., New insights into fetal pain. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2019. 24(4): p. 101001.
68. Giannakouloupolos, X., J. Teixeira, N. Fisk and V. Glover, Human fetal and maternal noradrenaline responses to invasive procedures. *Pediatr Res*, 1999. 45(4 Pt 1): p. 494-9.
69. Gunnar, M.R., L. Hertsgaard, M. Larson and J. Rigatuso, Cortisol and behavioral responses to repeated stressors in the human newborn. *Dev Psychobiol*, 1991. 24(7): p. 487-505.
70. Ranger, M. and R.E. Grunau, How do babies feel pain? *Elife*, 2015. 4: p. e07552.
71. Anand, K.J. and P. International Evidence-Based Group for Neonatal, Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2001. 155(2): p. 173-80.
72. Beggs, S., G. Currie, M.W. Salter, M. Fitzgerald and S.M. Walker, Priming of adult pain responses by neonatal pain experience: maintenance by central neuroimmune activity. *Brain*, 2012. 135(Pt 2): p. 404-17.
73. Taddio, A., V. Shah, C. Gilbert-MacLeod and J. Katz, Conditioning and hyperalgesia in newborns exposed to repeated heel lances. *JAMA*, 2002. 288(7): p. 857-61.
74. Frey, V.W., B.E. Zweig and A.B. Itkin, Surgical correction of chronic dislocation of the mandible via eminectomy. Report of three cases. *Clin Prev Dent*, 1984. 6(2): p. 13-7.
75. Andrews, K. and M. Fitzgerald, Cutaneous flexion reflex in human neonates: a quantitative study of threshold and stimulus-response characteristics after single and repeated stimuli. *Dev Med Child Neurol*, 1999. 41(10): p. 696-703.
76. Fruhstorfer, H., W. Gross and O. Selbmann, von Frey hairs: new materials for a new design. *Eur J Pain*, 2001. 5(3): p. 341-2.
77. Rolke, R., W. Magerl, K.A. Campbell, C. Schalber, S. Caspari, F. Birklein and R.D. Treede, Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain*, 2006. 10(1): p. 77-88.
78. Kirschbaum, C. and D.H. Hellhammer, Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology*, 1994. 19(4): p. 313-33.
79. Kirschbaum, C. and D.H. Hellhammer, Salivary cortisol in psychobiological research: an overview. *Neuropsychobiology*, 1989. 22(3): p. 150-69.

80. Umeda, T., R. Hiramatsu, T. Iwaoka, T. Shimada, F. Miura and T. Sato, Use of saliva for monitoring unbound free cortisol levels in serum. *Clin Chim Acta*, 1981. 110(2-3): p. 245-53.
81. Aardal-Eriksson, E., B.E. Karlberg and A.C. Holm, Salivary cortisol--an alternative to serum cortisol determinations in dynamic function tests. *Clin Chem Lab Med*, 1998. 36(4): p. 215-22.
82. Ramsay, D. and M. Lewis, Reactivity and regulation in cortisol and behavioral responses to stress. *Child Dev*, 2003. 74(2): p. 456-64.
83. Einspieler, C., H.F. Prechtl, F. Ferrari, G. Cioni and A.F. Bos, The qualitative assessment of general movements in preterm, term and young infants--review of the methodology. *Early Hum Dev*, 1997. 50(1): p. 47-60.
84. Ricci, E., C. Einspieler and A.K. Craig, Feasibility of Using the General Movements Assessment of Infants in the United States. *Phys Occup Ther Pediatr*, 2018. 38(3): p. 269-279.
85. Kwong, A.K.L., T.L. Fitzgerald, L.W. Doyle, J.L.Y. Cheong and A.J. Spittle, Predictive validity of spontaneous early infant movement for later cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*, 2018. 60(5): p. 480-489.
86. Hadders-Algra, M., Neural substrate and clinical significance of general movements: an update. *Dev Med Child Neurol*, 2018. 60(1): p. 39-46.
87. Burger, M. and Q.A. Louw, The predictive validity of general movements--a systematic review. *Eur J Paediatr Neurol*, 2009. 13(5): p. 408-20.
88. Einspieler, C. and H.F. Prechtl, Prechtl's assessment of general movements: a diagnostic tool for the functional assessment of the young nervous system. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 2005. 11(1): p. 61-7.
89. Hadders-Algra, M., General movements: A window for early identification of children at high risk for developmental disorders. *J Pediatr*, 2004. 145(2 Suppl): p. S12-8.
90. Gessler, P. and E. Cignacco, [Measures for the assessment of pain in neonates as well as a comparison between the Bernese Pain Scale for Neonates (BPSN) with the Premature Infant Pain Profile (PIPP)]. *Klin Padiatr*, 2004. 216(1): p. 16-20.
91. Schenk, K., L. Stoffel, R. Burgin, B. Stevens, D. Bassler, S. Schulzke, M. Nelle and E. Cignacco, The influence of gestational age in the psychometric testing of the Bernese Pain Scale for Neonates. *BMC Pediatr*, 2019. 19(1): p. 20.
92. Cignacco, E., K. Schenk, B. Stevens, L. Stoffel, D. Bassler, S. Schulzke and M. Nelle, Individual contextual factors in the validation of the Bernese pain scale for neonates: protocol for a prospective observational study. *BMC Pediatr*, 2017. 17(1): p. 171.
93. Kappesser, J., E. Kamper-Fuhrmann, J. de Laffolie, D. Faas, H. Ehrhardt, L.S. Franck and C. Hermann, Pain-specific Reactions or Indicators of a General Stress Response?: Investigating the Discriminant Validity of 5 Well-established Neonatal Pain Assessment Tools. *Clin J Pain*, 2019. 35(2): p. 101-110.
94. Stevens, B.J. and L.S. Franck, Assessment and management of pain in neonates. *Paediatr Drugs*, 2001. 3(7): p. 539-58.
95. Harder, T., J. Koch, R. von Kries and O. Wichmann, The new standard operating procedure of the German standing committee on vaccination (STIKO): history, structure, and implementation. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 2019. 62(4): p. 392-399.

96. Wiese-Posselt, M., C. Tertilt and F. Zepp, Vaccination recommendations for Germany. *Dtsch Arztebl Int*, 2011. 108(45): p. 771-9; quiz 780.
97. Barr, R.G., S.N. Young, J.H. Wright, K.L. Cassidy, L. Hendricks, Y. Bedard, J. Yaremko, D. Leduc and S. Treherne, "Sucrose analgesia" and diphtheria-tetanus-pertussis immunizations at 2 and 4 months. *J Dev Behav Pediatr*, 1995. 16(4): p. 220-5.
98. Stevens, B., J. Yamada, A. Ohlsson, S. Haliburton and A. Shorkey, Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 7: p. CD001069.
99. Taddio, A., A.L. Ilersich, M. Ipp, A. Kikuta, V. Shah and H.E. Team, Physical interventions and injection techniques for reducing injection pain during routine childhood immunizations: systematic review of randomized controlled trials and quasi-randomized controlled trials. *Clin Ther*, 2009. 31 Suppl 2: p. S48-76.
100. Tennant, P.W., S.V. Glinianaia, R.W. Bilous, J. Rankin and R. Bell, Pre-existing diabetes, maternal glycated haemoglobin, and the risks of fetal and infant death: a population-based study. *Diabetologia*, 2014. 57(2): p. 285-94.
101. Fitzgerald, M., C. Millard and N. McIntosh, Cutaneous hypersensitivity following peripheral tissue damage in newborn infants and its reversal with topical anaesthesia. *Pain*, 1989. 39(1): p. 31-6.
102. Taddio, A., V. Shah, E. Atenafu and J. Katz, Influence of repeated painful procedures and sucrose analgesia on the development of hyperalgesia in newborn infants. *Pain*, 2009. 144(1-2): p. 43-8.
103. Krishnaveni, G.V., S.R. Veena, A. Jones, K. Srinivasan, C. Osmond, S.C. Karat, A.V. Kurpad and C.H. Fall, Exposure to maternal gestational diabetes is associated with higher cardiovascular responses to stress in adolescent indians. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015. 100(3): p. 986-93.
104. Schierz, I.A.M., G. Pinello, E. Piro, M. Giuffre, S. La Placa and G. Corsello, Transitional hemodynamics in infants of diabetic mothers by targeted neonatal echocardiography, electrocardiography and peripheral flow study. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018. 31(12): p. 1578-1585.
105. Russell, N.E., M.F. Higgins, B.F. Kinsley, M.E. Foley and F.M. McAuliffe, Heart rate variability in neonates of type 1 diabetic pregnancy. *Early Hum Dev*, 2016. 92: p. 51-5.
106. Bernhardt, I., M. Marbacher, R. Hilfiker and L. Radlinger, Inter- and intra-observer agreement of Prechtl's method on the qualitative assessment of general movements in preterm, term and young infants. *Early Hum Dev*, 2011. 87(9): p. 633-9.
107. Taddio, A. and J. Katz, The effects of early pain experience in neonates on pain responses in infancy and childhood. *Paediatr Drugs*, 2005. 7(4): p. 245-57.
108. Ramanathan, M., A.K. Jaiswal and S.K. Bhattacharya, Hyperglycaemia in pregnancy: effects on the offspring behaviour with special reference to anxiety paradigms. *Indian J Exp Biol*, 2000. 38(3): p. 231-6.
109. Gibbins, S., B. Stevens, P.J. McGrath, J. Yamada, J. Beyene, L. Breau, C. Camfield, A. Finley, L. Franck, C. Johnston, A. Howlett, P. McKeever, K. O'Brien and A. Ohlsson, Comparison of pain responses in infants of different gestational ages. *Neonatology*, 2008. 93(1): p. 10-8.

110. Xia, C., L. Yang, P. Zhao and X. Zhang, Response to pain by different gestational age neonates. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2002. 22(1): p. 84-6.
111. Johnston, C.C., B. Stevens, K.D. Craig and R.V. Grunau, Developmental changes in pain expression in premature, full-term, two- and four-month-old infants. *Pain*, 1993. 52(2): p. 201-8.
112. Craig, K.D., M.F. Whitfield, R.V. Grunau, J. Linton and H.D. Hadjistavropoulos, Pain in the preterm neonate: behavioural and physiological indices. *Pain*, 1993. 52(3): p. 287-99.
113. Papargyri, P., E. Zapanti, N. Salakos, L. Papargyris, A. Bargiota and G. Mastorakos, Links between HPA axis and adipokines: clinical implications in paradigms of stress-related disorders. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 2018. 13(6): p. 317-332.
114. Jaber, S.M., Metabolic hormones profile in 2 weeks old healthy infants of diabetic mothers. *Saudi Med J*, 2006. 27(9): p. 1338-45.
115. Schmitz, L., R. Kuglin, I. Bae-Gartz, R. Janoschek, S. Appel, A. Mesaros, I. Jakovceviski, C. Vohlen, M. Handwerk, R. Ensenauer, J. Dotsch and E. Hucklenbruch-Rother, Hippocampal insulin resistance links maternal obesity with impaired neuronal plasticity in adult offspring. *Psychoneuroendocrinology*, 2018. 89: p. 46-52.
116. Kudielka, B.M. and C. Kirschbaum, Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. *Biol Psychol*, 2005. 69(1): p. 113-32.
117. Kitay, J.I., Sex differences in adrenal cortical secretion in the rat. *Endocrinology*, 1961. 68: p. 818-24.
118. Haleem, D.J., G. Kennett and G. Curzon, Adaptation of female rats to stress: shift to male pattern by inhibition of corticosterone synthesis. *Brain Res*, 1988. 458(2): p. 339-47.
119. Zavala, J.K., A.A. Fernandez and K.L. Gosselink, Female responses to acute and repeated restraint stress differ from those in males. *Physiol Behav*, 2011. 104(2): p. 215-21.
120. Davis, M. and E. Emory, Sex differences in neonatal stress reactivity. *Child Dev*, 1995. 66(1): p. 14-27.

Tabellenverzeichnis

| Tbl. | Titel | Seite |
|------|--|-------|
| 1 | Patientenmerkmale | 27 |
| 2 | Geschlechterspezifische Analyse der Studienpopulation | 28 |
| 3 | Analyse in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht | 29 |
| 4 | Analyse in Abhängigkeit vom Gestationsalter | 29 |
| 5 | Analyse in Abhängigkeit vom Impfalter | 30 |
| 6 | Analyse in Abhängigkeit von der Anzahl der Schmerzreize | 30 |
| 7 | Analyse in Abhängigkeit vom HbA1c | 32 |
| 8 | Analyse in Abhängigkeit vom Diabetestyp | 32/33 |
| 9 | Analyse nach Behandlungsart des Gestationsdiabetes | 33 |
| 10 | Analyse der physiologischen Parameter | 34 |
| 11 | Analyse der behavioralen Parameter | 35 |
| 12 | Analyse der hormonellen Parameter | 35 |
| 13 | Populations(un-)abhängige Analyse in Abhängigkeit vom Geschlecht | 36 |
| 14 | Populationsunabhängige Analyse in Abhängigkeit vom Impfalter | 37 |
| 15 | Signifikante Unterschiede innerhalb der Studienpopulation | 38 |
| 16 | Signifikante Unterschiede innerhalb der Studienpopulation | 38 |
| 17 | Signifikante Unterschiede innerhalb der Studienpopulation | 38 |
| 18 | Signifikante Unterschiede zwischen den Populationen | 39 |
| 19 | Signifikante Unterschiede populationsunabhängig | 40 |
| 20 | Unterschiede der Flexorreflexschwelle in Abhängigkeit vom Gestationsalter zum Zeitpunkt der Impfung | 43 |
| 21 | Unterschiede der physiologischen Schmerzreaktion in Abhängigkeit vom Gestationsalter zum Zeitpunkt der Impfung | 45 |
| 22 | Unterschiede der behavioralen Schmerzreaktion in Abhängigkeit vom Gestationsalter zum Zeitpunkt der Impfung | 48 |

Abbildungsverzeichnis

| Abb. | Titel | Seite |
|------|--|-------|
| 1a | Baseline und HF Peak im Vergleich der Populationen | 39 |
| 1b | Time to Recovery Time der HF im Vergleich der Populationen | 39 |
| 2 | Baseline Kortisol, Kortisol Peak und relativer Kortisol Anstieg bei der Impfung | 40 |

Lebenslauf

Persönliche Daten

| | |
|-------------------|------------------------------------|
| Name | Julia Christina Giebisch |
| Adresse | Clarenbachstraße 162 50931 Köln |
| E-Mail | Christina.Giebisch@gmx.de |
| Geburtsdatum/-ort | 20.09.1993, Köln |
| Familienstand | Ledig |
| Konfession | Römisch-katholisch |

Klinische Erfahrung

| | |
|-------------------|---|
| Seit 11/2019 | Assistenzärztin in Weiterbildung in der Kinder- und Jugendmedizin, Klinken der Stadt Köln, Kinderkrankenhaus Amsterdamer Straße |
| 05/2018 – 04/2019 | Praktisches Jahr |
| 05/2018 – 09/2018 | Kinderkrankenhaus Amsterdamer Straße, Köln, Pädiatrie |
| 09/2018 – 11/2018 | Luzerner Kantonsspital Sursee, Schweiz, Chirurgie |
| 11/2018 – 12/2018 | St. Elisabeth Krankenhaus Hohenlind, Köln, Chirurgie |
| 01/2019 – 04/2019 | Marienhospital Brühl, Innere Medizin |
| | Famulaturen |
| 02/2015 – 03/2015 | Gemeinschaftspraxis für Kinder- und Jugendmedizin, Herr Meuter und Frau Dr. med. Römer, Bergisch Gladbach, Pädiatrie |
| 02/2016 – 04/2016 | Hospital Materno-Infantil del H.U.R. de Málaga, Spanien, Anästhesie |
| 09/2016 | Eduardus – Krankenhaus, Köln, Innere Medizin |
| 09/2017 | Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinik Köln, Pädiatrie |
| 09/2017 – 10/2017 | Kinderkrankenhaus Amsterdamer Straße, Köln, Pädiatrie |

Akademische Laufbahn

| | |
|-------------------|---|
| 10/2012 – 07/2019 | Humanmedizinisches Studium, Universität zu Köln |
| 09/2014 | Erstes Staatsexamen |
| 04/2018 | Zweites Staatsexamen |
| 06/2019 | Drittes Staatsexamen |
| 08/2003 – 06/2012 | Otto-Hahn-Gymnasium, Bergisch Gladbach Abschluss: Allgemeine Hochschulreife, Note: 1.2 |

Promotion

| | |
|--------------|---|
| Seit 08/2016 | Multidimensionale Analyse des Schmerzverhaltens reifgeborener Kinder diabetischer Mütter im Alter von drei Monaten Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinik zu Köln Doktormutter: Privatdozentin Dr. med. Mehler |
|--------------|---|

Auslandserfahrung

| | |
|-------------------|---|
| 03/2016 – 06/2016 | Auslandsstudium in Málaga, Spanien, Universidad de Málaga |
| 09/18 – 11/2018 | Chirurgie-Tertial, Sursee, Schweiz, Luzerner Kantonsspital Sursee |