

Aus dem Zentrum für Kinderschmerztherapie  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

# **Korrelation zwischen Schmerzempfindung und Vagotonus bei Früh- und Neugeborenen**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin*

*(Dr. med.)*

der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES  
2017

vorgelegt von: Lara Bittigkoffer  
geb. am: 11.05.1992 in Karlsruhe

Angenommen vom Fachbereich Medizin  
der Universität des Saarlandes als Dissertation  
am

Erstgutachter: Prof. Dr. Sven Gottschling

Zweitgutachter:

### **Erklärung gemäß § 7 Abs. 1 Nr. 4**

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Bei der Auswahl und Auswertung folgenden Materials haben mir die nachstehend aufgeführten Personen in der jeweils beschriebenen Weise unentgeltlich geholfen:

1. Prof. Dr. Sven Gottschling: Doktorvater, Betreuung der Arbeit
2. Prof. Dr. Sascha Meyer, Dr. Ulrike Lindner, Dr. Paul Hoffmann und Johannes Bay :  
Assistenz bei klinischen Messungen
3. Jakob Schöpe: statistische Auswertung

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater/innen oder anderer Personen) in Anspruch genommen.

Außer den Angegebenen hat niemand von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form in einem anderen Verfahren zur Erlangung des Doktorgrades einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe.

Vor Aufnahme der vorstehenden Versicherung an Eides statt wurde ich über die Bedeutung einer eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung belehrt.

Ort, Datum

Unterschrift der Promovierenden

Unterschrift der die Versicherung an Eides statt aufnehmenden Beamtin bzw. des aufnehmenden Beamten

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Erklärung</b>
AK	Arterielle Kanüle
ANI	Analgesia Nociception Index
BE	Blutentnahme
BPSN	Berner Schmerzskala für Neugeborene
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CTG	Kardiotokografie
d	Tage
EEG	Elektroencephalografie
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyografie
FLACC	Face Legs Activity Cry and Consolability
GABA	Gammaaminobuttersäure
h	Stunden
HF	Herzfrequenz
IASP	International Association for the Study of Pain
KMC	Kangaroo Mother Care
KUSS	Kindliche Unbehagens- und Schmerzskala
MEG	Magnetencephalografie
n	Fallzahl
NIAPAS	Neonatal Infant Acute Pain Assessment Scale
NICU	neonatal intensive care unit
NIPE	Newborn Infant Parasympathetic
NIPS	Neonatal Infant Pain Scale
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
p.c.	Post conceptionem
PIPP	Premature Infant Pain Profile
ROC	Receiver Operating Characteristic
sec	Sekunde
SD	Standardabweichung
SSW	Schwangerschaftswoche
t <sub>0</sub>	Zeitpunkt vor der Intervention
t <sub>1</sub>	Zeitpunkt während der Intervention

t<sub>2</sub>

VAS

ZVK

Zeitpunkt nach der Intervention

Visual Analogue Scale

Zentraler Venenkatheter

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	- 5 -
Zusammenfassung.....	- 10 -
Summary .....	- 12 -
1. Einleitung .....	- 14 -
1.1 Einleitende Worte .....	- 14 -
1.2 Die Entwicklung des nozizeptiven Systems bei Früh- und Neugeborenen .....	- 15 -
1.2.1 Spinale Nozizeption .....	- 15 -
1.2.2 Die Entwicklung der synaptischen Verbindung im Rückenmark .....	- 16 -
1.2.3 Schmerzverarbeitung .....	- 17 -
1.2.4 Schmerzhemmung.....	- 17 -
1.2.5 Neurotransmittersysteme .....	- 18 -
1.2.6 Auswirkungen von Entwicklungsprozessen auf Neugeborene.....	- 19 -
1.3 Schmerzen auf der NICU (neonatal intensive care unit) .....	- 21 -
1.3.1 Internationaler Expertenstandard Schmerzmanagement bei Früh- und Neugeborenen .....	- 23 -
1.3.2 Mögliche Gründe insuffizienter und teilweise falscher Schmerztherapie ....	- 23 -
1.3.3 Pharmakologische und nichtpharmakologische Maßnahmen zur Schmerzreduktion .....	- 26 -
2. Fragestellung .....	- 27 -
3. Methodik.....	- 28 -
3.1 Fremdbeobachtungsskalen.....	- 28 -
3.2 Die Bedeutung des Analgesia Nociception Index .....	- 29 -
3.3 Stichprobenumfang .....	- 30 -
3.4 Der Erhebungsbogen .....	- 31 -
3.5 Erfasste Medikamente.....	- 32 -
3.6 Erfasste nichtpharmakologische Maßnahmen .....	- 33 -

3.7	Methode der statistischen Auswertung .....	- 35 -
4.	Ergebnisse .....	- 37 -
4.1	Eigenschaften der erfassten Interventionen .....	- 37 -
4.2	ANI-Werte im Vergleich.....	- 41 -
4.3	Die Herzfrequenz als Maß für potentielle Schmerzen .....	- 72 -
4.4	ANI und Fremdbeobachtungsskalen KUSS, NIPS und BPSN im Vergleich.....	- 74 -
4.4.1	Vergleich ANI versus Fremdbeobachtungsskalen NIPS, KUSS und BPSN in der Gesamtheit aller Interventionen.....	- 75 -
4.4.2	Vergleich von ANI mit Fremdbeobachtungsskalen BPSN, NIPS und KUSS innerhalb definierter Subgruppen .....	- 76 -
5.	Diskussion .....	- 86 -
5.1	Gründe für die Wahl der verwendeten Fremdbeobachtungsskalen .....	- 86 -
5.2	Gründe für die Verwendung des ANI-Wertes.....	- 87 -
5.3	Analyse der Veränderungen des ANI-Wertes innerhalb der untersuchten Subgruppen .....	- 88 -
5.3.1	Analyse der ANI-Veränderungen bezogen auf die Subgruppen Geschlecht, Gestationsalter und Reizart .....	- 88 -
5.3.2	Analyse der ANI-Veränderungen bezogen auf die Subgruppen nichtnutritives Saugen, stationäre Aufenthaltsdauer und Elternpräsenz.....	- 89 -
5.3.3	Analyse der ANI-Veränderungen bezogen auf die Subgruppe Sucrose.....	- 90 -
5.3.4	Analyse der ANI-Veränderungen bezogen auf die Subgruppen Patientenposition, Interventionsintervall und Nahrungsintervall.....	- 92 -
5.3.5	Analyse der ANI-Veränderungen bezogen auf die einzelnen Interventionen, deren Dauer und die dafür benötigten Versuche.....	- 93 -
5.3.6	Analyse der ANI-Veränderungen bezogen auf die Wirkung einzelner Medikamente.....	- 94 -
5.3.7	Abschließender Überblick.....	- 95 -
5.3.8	Kritische Hinterfragung der deklarierten ANI-Zielwerte .....	- 96 -



5.4	Die Rolle der Herzfrequenz bei der Erfassung von Schmerzen .....	- 96 -
5.5	Differenzen zwischen ANI und den Fremdbeobachtungsskalen in den untersuchten Subgruppen.....	- 97 -
5.6	Erkenntnisse für das zukünftige Schmerzmanagement bei Früh- und Neugeborenen.....	- 98 -
6.	Literaturverzeichnis.....	- 100 -
7.	Anhang.....	- 108 -
7.1	Bilder des ANI-Monitors .....	- 108 -
7.2	Erhebungsbogen zur Erfassung der Früh- und Neugeborenen .....	- 108 -
7.3	Kreuztabellen zum Vergleich von ANI mit Fremdbeobachtungsskalen BPSN, NIPS und KUSS innerhalb definierter Subgruppen.....	- 111 -
8.	Abbildungsverzeichnis.....	- 121 -
9.	Tabellenverzeichnis.....	- 123 -
10.	Danksagung .....	- 129 -

## Zusammenfassung

Eine zuverlässige Schmerzerfassung bei Früh- und Neugeborenen gehört zu den Herausforderungen der modernen Medizin, da gerade bei Früh- und Neugeborenen die Selbstauskunft als Goldstandard der Schmerzerfassung entfällt. In der heutigen Zeit sinkt das Gestationsalter der Frühgeborenen, das noch mit dem Leben vereinbar ist, während die Anzahl an diagnostischen Interventionen insbesondere in den ersten Lebenstagen steigt. Hierbei fehlen vor allem im Früh- und Neugeborenenalter die verbale Ebene der Kommunikation und insbesondere das Äußern von Schmerzen. Aus diesem Grund sind Ärzte und Pflegekräfte gezwungen, Fremdbeobachtungsskalen zur Schmerzerfassung zu verwenden.

Mit dem Analgesia Nociception Index (ANI) konnte der Vagotonus erstmals in eine messbare Größe umgewandelt werden. Deshalb stellt sich die Frage, ob der Vagotonus eine physiologische Alternative zu den Fremdbeobachtungsskalen liefert und inwiefern Nozizeption und Schmerzverarbeitung Einfluss auf den Vagotonus haben.

Mithilfe des ANI wurde in der vorliegenden Arbeit das Schmerzverhalten von 144 Früh- und Neugeborenen bei 504 potentiell schmerzhaften Interventionen untersucht. Durch das Erheben des ANI und der Herzfrequenz (HF) vor, während und nach Interventionen konnten die Reaktionen auf den Schmerzreiz objektivierbar gemacht werden. Gleichzeitig wurden die Schmerzen während der Interventionen mit den validierten Fremdbeobachtungsskalen wie der Berner Schmerzskala für Neugeborene (BPSN), der Kindlichen Unbehagens- und Schmerzskala (KUSS) und der Neonatal Infant Pain Scale (NIPS) erfasst. Untersucht wurde, inwieweit die Schmerzerfassung mit Hilfe des ANI mit der Fremdbeobachtungsskalen übereinstimmt. Zudem wurde der Einfluss pharmakologischer und nicht pharmakologischer Maßnahmen auf die Schmerzlinderung erfasst.

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass der ANI während aller 504 potenziell schmerzhaften Interventionen und darüber hinaus signifikant sinkt. Jedoch zwei Minuten nach der Intervention kommt es zu einem signifikanten Anstieg des ANI Wertes. Hierbei reagierten weibliche Neugeborene mit einer höheren Variabilität des Vagotonus auf Schmerzen als männliche Neugeborene. Diese reagierten auf Schmerzen hingegen mit größeren Schwankungen der Herzfrequenz im Vergleich zu weiblichen Neugeborenen. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Veränderungen im Vagotonus, ausgelöst durch

Schmerzreize, abhängig vom Gestationsalter und der Interventionsfrequenz sind. Zudem führen nichtgewebescheidende Reize zu einem stärkeren Abfall des Vagotonus als gewebescheidende Reize. Der stärkste Abfall des Vagotonus konnte bei venösen BE und Screenings der Retina detektiert werden. Dabei besteht bei den venösen Entnahmen ein umgekehrt proportionaler Zusammenhang von Schmerzen zur Interventionsdauer, welcher sich jedoch bei kapillären Entnahmen als proportional darstellte. Des Weiteren konnte aufgezeigt werden, dass nichtnutritives Saugen oder die Präsenz der Eltern eine Abnahme des Vagotonus während potentiellen Schmerzen nicht verhindern. Im Gegensatz dazu bewirkt die Verabreichung von Sucrose einen Anstieg des Vagotonus. In der vorliegenden Arbeit konnte weiterführend gezeigt werden, dass sich die stationäre Aufenthaltsdauer und der sinkende Vagotonus umgekehrt proportional zueinander verhalten. Zusätzlich zeigen Früh- und Neugeborene postprandial eine höhere Variabilität des Vagotonus.

In der Schmerzerfassung unterscheiden sich alle hier untersuchten Fremdbeobachtungsskalen (KUSS, NIPS, BPSN) im Vergleich zum ANI in Bezug auf die Interpretation von Schmerzen hoch signifikant. KUSS und ANI überschneiden sich in den Subgruppen der Frühgeborenen (33-36 Schwangerschaftswochen) und der Subgruppe der Neugeborenen mit langer, kapillärer BE. BPSN und ANI zeigen die größten Übereinstimmungen bei reifen Neugeborenen, bei Interventionen mit nichtnutritivem Saugen und bei allen nicht gewebescheidenden Interventionen, insbesondere beim Retinopathiescreening.

Unter der Annahme, dass die hier verwendeten Fremdbeobachtungsskalen einen schmerzhaften von einem nicht schmerzhaften Zustand unterscheiden können, konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Vagotonus und Schmerz festgestellt werden. Der ANI eignet sich daraus folgend wahrscheinlich nicht zur Detektion von schmerzhaften Zuständen bei Früh- und Neugeborenen.

## Summary

A reliable assessment of pain with premature infants and neonates is a challenge in modern medicine, since the self-declaration as the gold standard is missing in the neonates' assessment of pain. In this day and age, the gestational age which is combined with life is decreasing whereas the number of diagnostic interventions is increasing within the first days of life. Here, the verbal level of communication is lacking and especially the expression of pain. For this reason physicians and nurses are forced to fall back to external assessment of pain scales. The parasympathetic tone is transformed into a quantifiable scale by ANI (Analgesia Nociception Index) for the first time. The question arises whether the vagal tone builds a physiological alternative to the external assessment of pain scales and to what extends nociception and pain processing influence the vagal tone.

The pain behavior of 144 premature infants and neonates was investigated with 504 potentially painful interventions. By collecting ANI and heart rate before, during and after the intervention their reactions in answer to pain stimulus is objectified. Simultaneously, pain was documented with the reliable external pain assessment scales Berner Schmerzskala für Neugeborene (BPSN), Kindliche Unbehagens- und Schmerzskala (KUSS) and Neonate Infant Pain Scale (NIPS) during the interventions. It was analyzed to what extent the pain assessment with ANI and external pain assessment scales match. The influences of pharmacological and non-pharmacological measures to reduce pain were studied.

The results of this dissertation show that with ANI is significantly reduced during and beyond the interventions concerning all 504 interventions. However, there is a significant increase two minutes after the intervention. Female neonates respond to pain with a higher variability of vagal tone in contrast to male neonates, whereas male neonates respond with greater variations of heart rate in contrast to female neonates. Changes in vagal tone caused by painful stimuli depend on gestational age and frequency of interventions. Moreover, interventions which do not damage the tissue lead to a greater decrease in parasympathetic tone than tissue damaging interventions. Venous blood collection and screenings of the retina cause the strongest decrease of vagal tone. Thereby venous collection and intervention period are proportional, whereas capillary blood collection and intervention period appear to be inversely proportional. Further, during potential pain non-nutritive suction or presence of parents does not prevent a decrease of vagal tone. In contrast to this,

sucrose leads to a rise of ANI. The present dissertation shows that the length of hospital stay and the decreasing vagal tone are inversely proportional. Additionally, postprandial premature infants and neonates show a higher variability of vagal tone.

There is a highly significant difference between ANI and all three external pain assessment scales (KUSS, NIPS and BPSN) with regard to the interpretation of pain. KUSS and ANI overlap in the subgroups of premature infants (33-36 weeks of gestation) and in the subgroup of neonates with long capillary blood collection. BPSN and ANI have the greatest overlap in mature neonates concerning interventions with pacifier and with all non-tissue-damaging interventions, especially with screening of the retina.

Despite the fact that the used external pain assessment scales differ between painful and non-painful state, there is no significant connection between vagal tone and pain. Thus ANI is probably not qualified for the detection of painful conditions in premature infants and neonates.

# 1. Einleitung

## 1.1 Einleitende Worte

Wahrscheinlich jeder Mensch kennt das Gefühl von Schmerz. Es ist eine universelle Sinnesempfindung. Die International Association for the Study of Pain (IASP) definiert Schmerz als „ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potenzieller Gewebsschädigung verknüpft ist oder mit den Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird“ (49). Biologische Prozesse, wie das Zusammenspiel von Schmerzweiterleitung und Schmerzhemmung, psychologische Einflussgrößen wie Angst und Stress können zu verstärkten, anhaltenden Schmerzen führen. Diese Prozesse und das soziale Umfeld, wie die Reaktion der Eltern auf die Schmerzen des Kindes, bilden eine gemeinsame Komponente, die das Schmerzerleben bestimmt (70).

Anand und Craig haben in dieser weltweit anerkannten Definition von Schmerz, ausgegeben von der IASP, einige Schwachstellen entdeckt (7). So definieren sie Verhaltensänderungen bei Früh- und Neugeborenen, die durch Schmerzen ausgelöst werden, als ein Weg der Selbstdarstellung (70). Zudem hängen diese schmerzbedingten Verhaltensänderungen vom jeweiligen Entwicklungsstand und Gestationsalter ab (54). Auf den heutigen Intensivstationen werden Früh- und Neugeborene mit hochfrequenten, schmerzhaften Reizen überflutet. Dadurch kommt es zu Veränderungen auf molekular neuronaler Ebene, was somatische und psychische Fehlentwicklungen als Folge haben kann (71). Die Herausforderung in der Erfassung von Schmerzen ist, dass Früh- und Neugeborene „keine spezifische Schmerzschwelle der physiologischen oder Verhaltensantwort auf prozeduralen Schmerz“ zeigen, bei deren Überschreiten von Schmerzen ausgegangen werden muss (71). In der Kinderschmerzdiagnostik, -therapie und -prävention bleiben also viele Fragen offen. Aus diesem Grund wird noch heute Schmerz bei Neugeborenen oft nicht erkannt und bleibt unbehandelt (63).

Nach Boris Zernikow gibt es in diesem Gebiet großen Handlungsbedarf, insbesondere da Neugeborenen bis in die 1980er Jahre kein Schmerzempfinden attestiert wurde. Frühere Studien zur neurologischen Entwicklung bei Neugeborenen ergaben, dass die Wahrnehmung und Lokalisation von Schmerzen nicht möglich sei. Da Neugeborene außerdem kein Gedächtnis für schmerzhaftes Erfahrungen hätten, sei es für sie unmöglich, Schmerz als

solchen zu interpretieren. Doch eine angemessene Schmerzbehandlung ist ein grundlegendes Recht des Menschen. Boris Zernikow formulierte eindrücklich: „Die jüngsten Patienten verdienen aus ihrer Hilflosigkeit heraus ein besonderes Verantwortungsbewusstsein und Respekt“ (71).

## **1.2 Die Entwicklung des nozizeptiven Systems bei Früh- und Neugeborenen**

### **1.2.1 Spinale Nozizeption**

Es ist noch unklar, ab wann bei menschlichen Feten die Nozizeption einsetzt und wie sie als solche wahrgenommen wird. Die neurophysiologischen Grundlagen für das Empfinden von Schmerzen werden am Ende des zweiten Schwangerschaftsdrittels vermutet (71). Hierbei kann nicht angenommen werden, dass Feten keine Schmerzen empfinden, nur weil die motorische Reflexantwort ausbleibt. Selbst unbewusst schmerzvolle Stimuli reichen aus, um die sensorische Entwicklung nachhaltig zu beeinflussen (71). Neugeborene nehmen Schmerzen auf die gleiche Weise wahr wie Erwachsene. Rezeptoren für nozizeptive Reize sind freie Nervenendigungen, die über den ganzen Körper verteilt sind (43). Mechanische, chemische und thermische Reize regen die Nozizeptoren an, nachfolgend werden elektrische Impulse über zwei Arten von Nervenfasern an das Hinterhorn des Rückenmarks geleitet (43). Man unterscheidet hierbei große myelinisierte A-delta-Fasern (A- $\delta$ ) und langsam leitende nichtmyelinisierte C-Fasern. Über spinothalamische Bahnen erreichen die Impulse den Thalamus, wo Schmerz wahrgenommen wird. Das dritte Neuron endet im sensorischen Kortex (43). In einem Tiermodell mit Ratten konnte gezeigt werden, dass bereits am 14. Tag der Embryonalentwicklung die Innervation der Haut mit A- und C-Fasern beginnt (70). In der 13. - 14. Woche post conceptionem (p.c.) ist beim Fetus der Ratte die gesamte Körperoberfläche sensibel innerviert (70). Mit der Innervation des peripheren Gewebes wachsen sensiblen Fasern ins Rückenmark ein (70).

## 1.2.2 Die Entwicklung der synaptischen Verbindung im Rückenmark

Das Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt entscheidet über den Entwicklungsstand des nozizeptiven Systems. So wurde bewiesen, dass die Schmerzwahrnehmung vor der 25. Gestationswoche bereits existiert (71). Gerade das späte zweite und das dritte Trimester einer Schwangerschaft sind die kritischen Entwicklungsphasen der Mikrostruktur des Gehirns. In diesem Zeitraum ist das Nervensystem besonders sensitiv gegenüber externer Stimulation (53).

Insbesondere während der Phase der schnellen, neuronalen Proliferation und Zelldifferenzierung befinden sich extrem Frühgeborene auf der neonatal intensive care unit (NICU) (53). Im Vergleich zu Termingeborenen zeigen Frühgeborene im Säuglings-, im Kindes- und im Erwachsenenalter eine abnormale corticale Dicke sowie ein vermindertes Volumen der grauen und weißen Substanz (53). Bei Ratten konnte 1991 durch Fitzgerald gezeigt werden, dass sich erst innerhalb der ersten Woche postpartal die meisten Synapsen zwischen primär afferenten Neuronen und Interneuronen ausbilden (24).

Es stellt sich die Frage, welche Folgen sich daraus für Früh- und Neugeborene ergeben. Erregungen von niederschwelligen A $\beta$ -Fasern können zu Reaktionen führen, die bei Erwachsenen nur durch Schmerzreize ausgelöst werden, weiterhin führen repetitive Erregungen von A $\beta$ -Fasern zu einer verstärkten Reizantwort der Hinterhornneurone (70).

Es konnte gezeigt werden, dass innerhalb der ersten zwei Wochen postpartal ein Neuron Informationen von einem größeren peripheren Hautareal bekommt, da die rezeptiven Felder der Hinterhornneurone in diesem Zeitraum größer sind als bei Adulten. Dies gilt auch für Neurone des somatosensorischen Kortex (70).

Das Wahrnehmen von Schmerzen entwickelt sich folglich vom zweiten Trimester bis hin zum zweiten Lebensjahr. Repetitive und anhaltende Schmerzen können die Entwicklung des Nervensystems beeinflussen, indem die Verarbeitung von Reizen auf spinaler und supraspinaler Ebene verändert wird (27). Reiz, Reaktion und somatische Folgen sind bei Neugeborenen scheinbar lose miteinander verknüpft. Doch sind Hyperalgesie und zentrale Sensibilisierung bei Neugeborenen nachgewiesen, die durch gewebeschädigende Stimuli verursacht wurden. Bereits nichtgeweschädigende Reize könnten in dieser Altersgruppe aufgrund einer niedrigeren Reizschwelle als schmerzhaft empfunden werden (71).



Bei Neugeborenen wandern nozizeptive Impulse eher über nicht myelinisierte als über myelinisierte Fasern zum Rückenmark und es gibt verhältnismäßig wenig inhibitorische Neurotransmitter (43). All diese Faktoren lassen auf die Vermutung schließen, dass Früh- und Neugeborene Schmerzen intensiver wahrnehmen als ältere Kinder.

### **1.2.3 Schmerzverarbeitung**

Es wird angenommen, dass die Verknüpfung zwischen Motoneuronen und Gesichtsmuskulatur erst ab der 26. Schwangerschaftswoche (SSW) ausgebildet wird. Dies zeigten Studien, in denen Frühgeborene der 26. - 31. SSW auf einen Schmerzreiz an der Ferse sowohl mit Wegziehen und Tachykardie, als auch mit Grimassieren reagierten (40). Es gibt auch Beweise dafür, dass menschliche Feten bereits ab der 18. - 20. SSW auf schmerzhaft Reize reagieren (8). Diese Feten hingegen zeigten kein Grimassieren (45), dennoch ist eine Unterscheidung zwischen schmerzhaftem und nicht schmerzhaftem Stimulus möglich (61). Doch gerade diese Kommunikation mit der Umwelt, wie Verändern des Gesichtsausdruckes, Schreien oder Weinen, legt fest, wie die Schmerzen des Kindes durch die Umwelt wahrgenommen werden und wie darauf reagiert wird (70). Die Reaktion auf Schmerzen ist ein Ausdruck der Kommunikation für Neugeborene. Genau diese Mitteilungskomponente ist bei schwerkranken Patienten aufgrund ihrer körperlichen Schwäche und Wirkung verschiedener Medikamente eingeschränkt (71).

Bei sehr unreifen, leichten Frühgeborenen sind die Schmerzschwellen oft deutlich niedriger als bei reifen Neugeborenen, während die schmerzbezogene Mimik schwächer ausgeprägt ist. Die körpereigene Schmerzhemmung und spinale Modulation der Schmerzafferenzen ist bei sehr unreifen Frühgeborenen noch nicht ausgereift, wohingegen das nozizeptive System zur Schmerzempfindung bereits ausgebildet ist (71).

### **1.2.4 Schmerzhemmung**

Periaquäduktales Grau und periventrikuläre Regionen im Mittelhirn bilden ein angeborenes, schmerzhemmendes System (43). Daran beteiligte Neurotransmitter sind endogene Opiate wie Endorphin, Met- und Leukencephalin und Dynorphin. Andere Neurotransmitter wie

Serotonin und Gammaaminobuttersäure (GABA) schwächen die Wahrnehmung von Schmerzen (43). Bei Erwachsenen wird die körpereigene Schmerzhemmung durch die Reizung von niederschwelligen A $\alpha$ - und A $\beta$ -Fasern und durch lange, deszendierende Bahnen aus dem periaquäduktalem Grau aktiviert (70). Hemmende Neurone liegen im Hinterhorn des Rückenmarks und setzen bei adäquatem Stimulus inhibitorische Aminosäuren, Opioide und Amine frei, die eine prä- und postsynaptische Hemmung von nozizeptiven Neuronen bewirken (70). Diese körpereigene Schmerzhemmung ist bei Früh- und Neugeborenen noch nicht ausgebildet (14). Die deszendierende Schmerzhemmung bildet sich deutlich später als die aufsteigenden, nozizeptiven Bahnen aus. Obwohl sich aufsteigende, nozizeptive Bahnen bereits um die 20. SSW entwickeln, reifen absteigende, schmerzhemmende Bahnen nicht vor dem letzten Trimester aus (54). Deszendierende, körpereigene Fasern zur Schmerzhemmung reifen nach der 40. SSW aus (71). Ein venöser Zugang in die Hand eines 30 Wochen alten Säuglings würde weniger physiologische Reaktion auslösen, als ein venöser Zugang in den Fuß des Säuglings. Der Grund für dieses Phänomen sind die absteigenden Bahnen, die vom supraspinalen Hirnstamm ausgehend wachsen. Sie erreichen den cervikalen Abschnitt der Wirbelsäule in 30-32 Wochen (5). In 30 Wochen haben sie noch nicht den lumbalen Teil der Wirbelsäule erreicht. Deshalb ist die Schmerzschwelle in der oberen Extremität höher und in der unteren Extremität niedriger. Dies führt zu einer erhöhten Schmerzempfindlichkeit in der unteren Extremität (5).

### **1.2.5 Neurotransmittersysteme**

Nervenbahnen werden durch Neurotransmitter moduliert, die die Weiterleitung verstärken oder dämpfen. Ähnlich wird die emotionale Komponente des Schmerzreizes durch zurückliegende Erfahrungen und Erinnerungen beeinflusst (43). Glutamat ist hierbei ein wichtiger erregender Neurotransmitter. Bei Neugeborenen ist die Dichte der Glutamatrezeptoren, der N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) –Rezeptoren, höher als bei Erwachsenen (28) und die Bindungsaffinität für Glutamat ist in den ersten 30 Tagen post partem erhöht (39). GABA hingegen ist ein wichtiger inhibitorischer Neurotransmitter. Es konnte gezeigt werden, dass zum Zeitpunkt der Geburt postsynaptische GABA B-Rezeptoren noch unzureichend funktionstüchtig sind, während die Hemmung über präsynaptische GABA A-Rezeptoren voll ausgebildet ist (22; 62). Diese Erkenntnisse weisen darauf hin, dass bei

Früh- und Neugeborenen das Gleichgewicht zwischen hemmenden und erregenden Synapsen postpartal noch nicht ausgebildet ist (70).

### **1.2.6 Auswirkungen von Entwicklungsprozessen auf Neugeborene**

Augenscheinlich unbedeutende Schmerzreize können das nozizeptive System von Früh- und Neugeborenen noch Monate bis Jahre beeinflussen, indem die Schmerzschwelle nach unten reguliert wird (35) und es zu schmerzspezifischen Aktivierungen im Gehirn kommt (36).

Durch kleinere schmerzhaftere Interventionen können Allodynie und Hyperalgesie ausgelöst (1; 52; 58) und Schmerzreaktionen stärker ausgebildet werden (11). Bei Neugeborenen wachsen A- und C-Fasern nach Verletzungen des peripheren Gewebes in Richtung der Verletzung (70). Es resultiert eine Hyperinnervation, die bis in das Erwachsenenalter anhält (70). Es gibt Hinweise darauf, dass repetitive schmerzhaftere Interventionen im extremen Frühgeborenenalter zu einer Veränderung im MEG (Magnetencephalografie) führen und dies Auswirkungen bis ins Alter von 7-8 Jahren haben kann (10). Wiederholte schmerzhaftere Interventionen während einer kritischen Entwicklungsphase des zentralen Nervensystems führen potentiell zu permanenten Veränderungen der peripheren, spinalen und supraspinalen Schmerzverarbeitung, neuroendokrinen Funktion und neurologischen Entwicklung. Dies zeigen Veränderungen der Schmerzschwelle, der Schmerzantwort, der kognitiven Funktion und des Verhaltens von Neugeborenen (21).

Es wird angenommen, dass bei Frühgeborenen akute physiologische Veränderungen, die durch Schmerz oder Stress ausgelöst werden, frühe intraventrikuläre Blutungen ausweiten oder auslösen können (2). Desweiteren können ischämische Veränderungen herbeigeführt werden, die zu einer periventrikulären Leukomalazie führen (2). Therapeutische Interventionen, die Analgesie oder Behaglichkeit vorsehen, werden in Verbindung mit deutlich sinkenden Fällen an schweren intraventrikulären Blutungen gebracht. Langfristige follow-up Studien sollen diese Erkenntnisse bestärken (2).

Tabelle 1 und Tabelle 2 verdeutlichen die Reaktionen und Folgen von Schmerzen auf Früh- und Neugeborene. Schon das Positionieren für eine Intervention oder Handling führt zu einem Anstieg der physiologischen Schmerzparameter, was ein klassisches Konditionierungsverhalten darstellt (71).

**Tabelle 1: Reaktionen von Früh- und Neugeborene auf Schmerzen.**

Physiologische Veränderungen	Änderungen im Verhalten	Biochemische Veränderungen
Anstieg von: - Herzfrequenz (HF) - Blutdruck - Atemfrequenz - Sauerstoffverbrauch - Mittlerer Atemwegsdruck - Muskeltonus - Intrakranieller Druck	Veränderungen des Gesichtsausdruckes: - Grimassieren - Augen verdrehen - Nasenlöcher weiten sich - Tiefe nasolabiale Falte - Kinzzittern - Zunge verdrehen	Vermehrte Freisetzung von: - Kortisol - Katecholaminen - Glucagon - Wachstumshormonen - Renin - Aldosteron - ADH
Autonome Veränderungen: - Mydriasis - Schwitzen - Flush - Blässe	Körperbewegungen: - Finger klammern - Hyperkinesie der Extremitäten - Sich drehen und winden - Opisthotonus - Kopf zurückwerfen	Verminderte Freisetzung von: - Insulin

**Tabelle 2: Folgen von schmerzhaften Erfahrungen im Früh- und Neugeborenenalter.**

Unmittelbare Folgen	Kurzfristige Folgen	Langfristige Folgen
-Reizbarkeit -Angst -Gestörter Schlaf- und Wachzustand -Erhöhter Sauerstoffverbrauch -Ungleichgewicht zwischen Ventilation und Perfusion - Zunahme der Säure im Magen	-Vermehrt katabole Stoffwechsellage -Veränderte Immunantwort (Infektanfälligkeit) -Verzögerte Wundheilung (Hyperkoagulabilität) -Verstärkte emotionale Bindung	-Schmerzgedächtnis wird gebildet - Entwicklungsverzögerung -Veränderte Reaktion auf folgende schmerzhafte Erfahrungen

Einflüsse von Noxen und chirurgischen Eingriffen während des NICU Aufenthaltes sind assoziiert mit einer veränderten basalen Schmerzverarbeitung im Kleinkind- und Kindesalter (53; 60). Insbesondere repetitive schmerzhaft stimuli im Frühgeborenenalter haben Langzeitauswirkungen auf die somatosensorische Verarbeitung, auf die Schmerzsensitivität und Schmerzantwort (53; 60). Kinder, die mit extrem niedrigem Geburtsgewicht (< 1000 g) auf die Welt gekommen sind, zeigen im Alter von 4 - 5 Jahren eine verstärkte Somatisierung. Kinder und Erwachsene, die sehr früh zur Welt gekommen sind, neigen zum Katastrophisieren von schmerzhaften Ereignissen (53; 60). Eine große Anzahl an schmerzhaften Interventionen bei extrem Frühgeborenen (Gestationsalter  $\leq$  29 SSW) wurde mit einem verzögertem postnatalem Wachstum, mit einer schwach ausgeprägten neuronalen Entwicklung, mit hoher kortikaler Aktivität und mit veränderter Hirnentwicklung in Verbindung gebracht. Kleinkinder, die sehr früh zur Welt gekommen sind (Gestationsalter  $\leq$  32 SSW) zeigten eine veränderte Reaktionsfähigkeit und Erholung bei Schmerzen. Mit einem Jahr wurde eine schwächere kognitive und motorische Entwicklung deutlich und mit 7 Jahren eine veränderte kortikale Rhythmik und Dicke (67). Dass Schmerzen im Früh- und Neugeborenenalter Langzeitauswirkungen haben, zeigt eindrücklich ein Experiment, bei welchem die emotionale Reaktion 8 - 10 Jähriger auf Schmerzereignisse in Bildform mit der zeitlichen Dauer ihres eigenen Aufenthaltes auf der Intensivstation als extrem Frühgeborene korreliert (71). Man geht davon aus, dass sich das Schmerzgedächtnis mit der ersten schmerzhaften Erfahrung bildet und die Wahrnehmung und Reaktion auf zukünftigen Schmerz prägt (43).

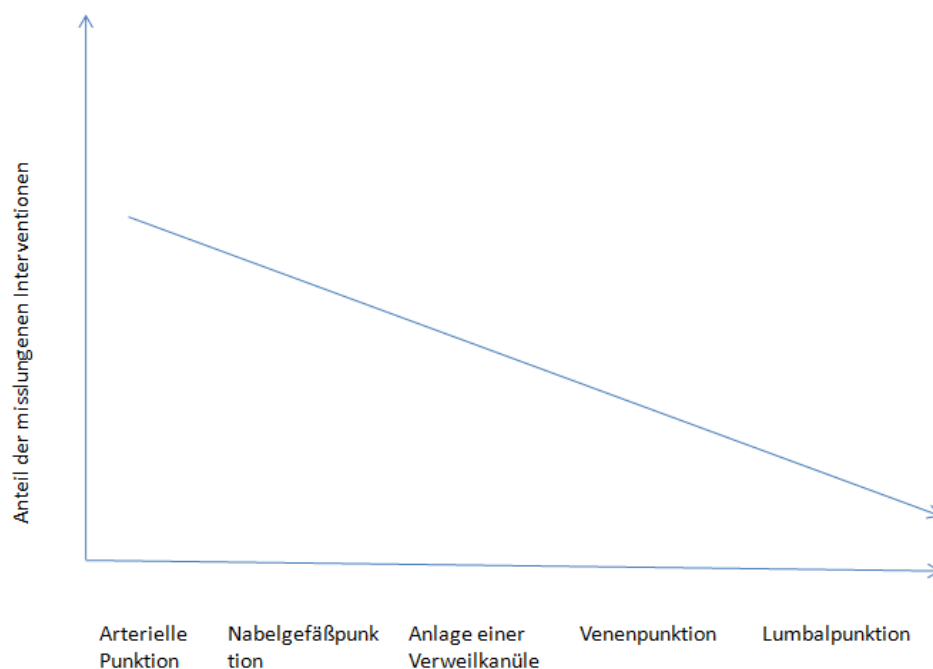
### **1.3 Schmerzen auf der NICU (neonatal intensive care unit)**

Wie vielen Schmerzen Früh- und Neugeborene während ihres Aufenthaltes auf der NICU ausgesetzt sind, was dagegen unternommen wird und dass enormes Verbesserungspotenzial in der Schmerzerfassung- und -behandlung besteht, soll folgender Abschnitt zeigen.

Eine Beobachtungsstudie hat 2009 gezeigt, dass jedes Neugeborene innerhalb der ersten Lebenstage im Schnitt 11,4 schmerzhaft Interventionen am Tag erfuhr. In nur etwa einem Drittel der Interventionen wurden Schmerzmittel verwendet. Außerdem wurde deutlich, je

unreifer ein Neugeborenes ist, desto mehr schmerzhaftes Interventionen erfährt es am Tag (56).

In einer weiteren Studie wurden alle Interventionen von Neugeborenen innerhalb der ersten Lebenstage auf der NICU dokumentiert. Am ersten Lebenstag wurden die meisten schmerzhaften Interventionen dokumentiert. Weniger als 35 % der Neugeborenen bekamen präventiv Schmerzmittel, wohingegen ca. 40 % der Neugeborenen während ihres gesamten Aufenthaltes in der NICU keinerlei Analgesie bekamen. Im Rahmen dieser Studie wurde zudem der Prozentsatz an erfolgreichen und misslungenen Interventionen erfasst. In der folgenden Abbildung sind die Ergebnisse schematisch dargestellt (Abbildung 1) (64).



**Abbildung 1: Misslungene Interventionen, verändert nach (60).**

Eine weitere Studie über die neuropsychologische Entwicklung von unterschiedlich reifen Neugeborenen wies nach, dass Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 23 - 28 Wochen signifikant mehr mit Stress verbundenen Interventionen während ihres NICU Aufenthaltes erfahren, als moderat Frühgeborene (29 - 32 Wochen) (29). Eine Studie aus Frankreich hat gezeigt, dass bei endotrachealer Intubation nur 37 % der Neugeborenen analgisiert oder sediert sind (9).

Zahlreiche Beobachtungsstudien zu schmerzhaften Interventionen bei Neugeborenen zeigten auf, dass innerhalb der ersten Lebenstage am häufigsten Interventionen wie Fersenstich, Absaugen, Venenpunktion und Anlage eines peripheren Venenkatheters

durchgeführt wurden. Dabei wurden sowohl pharmakologische als auch nichtpharmakologische analgetische Maßnahmen inkonsequent durchgeführt (22).

Nach Boris Zernikow werde in den letzten Jahren „immer wieder festgestellt, dass Kinder schmerztherapeutisch unterversorgt sind“ (71). Es fehle an einem „umfassenden und systematischen Schmerzmanagements“ (71).

### **1.3.1 Internationaler Expertenstandard Schmerzmanagement bei Früh- und Neugeborenen**

Mediziner aus aller Welt bildeten die „Neonatal Pain Control Group“. Diese untersuchten die gängigsten schmerzhaften Interventionen bei Neugeborenen, überprüften bestehende Therapieansätze und setzten Schwerpunkte für zukünftige Forschung. Experten aus verschiedenen Ländern und Disziplinen erarbeiteten auf diese Weise Richtlinien, um Schmerz und seine Folgen bei Neugeborenen vorzubeugen und zu behandeln. Dieser Expertenstandard basiert auf einer Kombination aus bewiesenen Tatsachen und der kritischen Beurteilung der Fakultätsmitglieder. Ziel der Expertengruppe war es, für spezifische invasive Interventionen ein optimales Schmerzmanagement zu entwickeln (3).

### **1.3.2 Mögliche Gründe insuffizienter und teilweise falscher Schmerztherapie**

Trotz des Wissens, dass Neugeborene regelmäßig schmerzhafte Interventionen erfahren, gibt es Anzeichen dafür, dass Schmerzen in dieser Bevölkerungsgruppe untertherapiert sind. Ein Grund dafür ist das Fehlen geeigneter Instrumente, um Schmerzen einzuschätzen. Dem betreuenden Personal mangle es an einer adäquaten Aufklärung über die Wahrnehmung und den Umgang von Schmerzen bei Neugeborenen (59). Deshalb herrsche bei dem betreuenden Personal oft fehlendes Fachwissen bezüglich Folgen von unbehandeltem Schmerz und fehlende Gewissheit bezogen auf die sichere Anwendung von Medikamenten (54). Eine Studie über das Fachwissen von Pflegepersonal ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen Bildungsgrad und dem Fachwissen über Schmerzmanagement von Neugeborenen. Die Studie zeigt mangelhafte Ergebnisse des Pflegepersonals in der

Erfassung, Behandlung und Unterstützung von Schmerzen bei Neugeborenen, aber eine positive Einstellung zur Kontrolle von Schmerzen bei Neugeborenen (12).

Oft käme es zu Fehlinterpretationen von Schmerzäußerungen und zu Fehleinschätzungen, in welchen Situationen Früh- und Neugeborene Schmerzen empfinden. Gerade kurze Interventionen werden oft ohne jegliche Analgesie durchgeführt. Das medizinische Personal zeigte Unsicherheit im Gebrauch von Schmerzmitteln aus Angst vor Nebenwirkungen und aus Angst vor Abhängigkeit bei Gebrauch von Opiaten. Dies belegt das häufig mangelnde Wissen über die Funktionsweise von Analgetika (43). Ein weiteres Problem bestehe in der fehlenden Einigkeit über den besten Weg, Schmerzen bei Neugeborenen zu messen (54).

Eine europaweit angelegte Studie konnte zeigen, dass es keine echte Beziehung zwischen der Annahme und der Umsetzung von Schmerzleitlinien gibt. Generell steigt die Anzahl der NICUs, die Schmerzen bei Neugeborenen zu beurteilen versuchen. Der dabei meist verwendete Indikator ist die Beurteilung von Gesichtszügen. Internationale Leitlinien riefen daraufhin auf, Schmerzen neben Puls, Blutdruck, Körpertemperatur und Atmung als „fünftes Lebenszeichen“ zu dokumentieren (30).

Um die Beziehung zwischen den empfundenen Schmerzen bei schmerzhaften Interventionen und deren Bewertung durch validierte, multidimensionale Schmerzscores einschätzen zu können, wurden schmerzhafte Interventionen bei beatmeten Frühgeborenen untersucht. Zusammenfassend zeigte sich ein geringer Zusammenhang zwischen den ausgesetzten Schmerzen und der Erfassung durch standardisierte Schmerzscores. Geringe Schmerzwerte laut Score dürfen nicht mit tatsächlich gering empfundenen Schmerzen gleichgesetzt werden (55).

Eine weitere Studie wies auf, dass sowohl Lebensalter als auch Gestationsalter darüber entscheidet, wie robust Neugeborene gegenüber Schmerzen sind. Neugeborene mit höherer Schwangerschaftswoche blieben länger im schützenden Uterus und reagierten robuster auf schmerzvolle Interventionen wie Fersenstich, als Neugeborene, die früher auf die Welt gekommen sind. Die Frage stellt sich, ob tatsächlich weniger Schmerzen oder Erschöpfung der Grund für den Mangel an physiologischen als auch an Verhaltensänderungen ist (54). Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Anzahl an schmerzhaften Interventionen, die ein Neugeborenes bereits ertragen musste, in keinen Zusammenhang mit den Veränderungen der HF zu bringen ist. Doch je mehr gewebsschädigende Interventionen ein Neugeborenes bereits hatte, desto weniger robust sind seine Gesichtsausdrücke (54).



Obwohl es bereits über 40 Methoden zur Erfassung von Schmerzen bei Neugeborenen gibt, bleibt unerkannter und untertherapierter Schmerz eines der größten Probleme bei Neugeborenen (54). Die größte Herausforderung besteht darin, dass die Früh- und Neugeborenen selbst keine Schmerzen äußern können. Schmerz sei „ nur durch beabsichtigte oder unwillkürliche Mitteilungen erfassbar“ (32). Durch die Erfassung von Schmerzindikatoren sei lediglich „eine Annäherung an die subjektive und individuelle Schmerzerfahrung möglich“ (71).

Neugeborene können bereits Schmerzen wahrnehmen, bevor sie die Fähigkeit entwickeln, Schmerzen durch Weinen und Grimassieren auszudrücken. Dies führt zu einer Art „Wahrnehmungslücke“ (27). Die Selbstauskunft wird als Goldstandard der Schmerzerfassung angesehen. Bei Früh- und Neugeborenen erschweren Unreife des Nervensystems und mangelnde sprachliche Fähigkeiten das korrekte Erfassen von Schmerzen (71). Deshalb wird der Gesichtsausdruck von Neugeborenen als zuverlässigster und am meisten übereinstimmender Indikator gewertet (43). Neben den offensichtlichen Reaktionen auf akuten Schmerz, wie Grimassieren oder Weinen, sind die Reaktionen auf anhaltenden Schmerz subtiler. Es wurde eine Antriebsarmut, vergleichbar mit dem Verhalten bei Depressionen, beobachtet (54).

Viele Methoden zur Erfassung von Schmerzen gehen sowohl auf Verhalten wie Gesichtsausdruck oder Weinen, als auch auf physiologische Indikatoren wie HF, Blutdruck und Sättigung ein. Eine Diskrepanz zwischen diesen beiden Indikatoren wurden in 30 % der Fälle beobachtet (54).

Eine Methode, die hilft, Schmerzen von Früh- und Neugeborenen einzuschätzen, ist die Fremdeinschätzung durch Beobachtung. Eltern und Behandelnde können das Schmerzverhalten einschätzen, z.B. durch eine Veränderung des kindlichen Ausdrucks (Mimik, Gestik, Körperhaltung), reflektorische und unwillkürliche schmerzreduzierende Bewegungen, Vermeidungsverhalten, Lautäußerungen (71).

Biochemische Veränderungen sind wohl die sensitivsten quantifizierbaren Parameter. Invasive Maßnahmen sind hierfür eine Voraussetzung, was einen großen Nachteil darstellt. Daher werden biochemische Veränderungen nicht routinemäßig zur Beurteilung von Schmerzwahrnehmung angewandt (71). Physiologische Parameter, die zur Schmerzerfassung gemessen werden, sind unter anderem die Erregung des nozizeptiven Systems durch Freisetzung algogener Substanzen, die Aktivierung des ZNS durch das Auftreten evozierter

Potentiale, die Aktivierung des autonomen Nervensystems durch eine Veränderung der Herzaktivität, des Blutdrucks, der Hautleitfähigkeit, des Muskeltonus, der Atemfrequenz, die Veränderung hormoneller und biochemischer Parameter (71). Ein spezifischer hormoneller Indikator für akute Schmerzen scheint der Serum- und Urinkatecholaminspiegel zu sein. Doch steigt dieser Wert auch bei pulmonaler Manipulation wie Absaugen und Physiotherapie, sowie bei Azidose und Hypoxie. Eine weitere objektive Methode ist das Messen von Vagotonus und Hautdurchblutung, die sogar die Unterscheidung zwischen gewebeschädigend und nicht gewebeschädigend erlaubt (71).

### **1.3.3 Pharmakologische und nichtpharmakologische Maßnahmen zur Schmerzreduktion**

Analgetika wie Morphin, Fentanyl oder Paracetamol werden bei Neugeborenen immer noch zurückhaltend eingesetzt. Zudem ist der Wirkmechanismus von rund 80 % aller standardmäßig eingesetzten Medikamente, auch Analgetika, nur teilweise verstanden. Studien, die sich mit der Anwendung von Schmerzmitteln bei Neugeborenen befassen, betrachten oft nur eine einmalige Gabe oder nur die ersten 24 bis 48 Lebensstunden (63).

## 2. Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen, ob der Vagotonus als Messgröße für Schmerzen bei Früh- und Neugeborenen geeignet ist und ob dieser durch Nozizeption und Schmerzverarbeitung beeinflusst wird. Hierfür sollte während potentiell schmerzhaften Interventionen der Analgesia Nociception Index (ANI) als Maß für den Vagotonus gemessen werden. Ebenso sollten die Schmerzen mithilfe von validierten Fremdbeobachtungsskalen wie der BPSN, der KUSS und der NIPS erfasst werden. Es sollte nun gezeigt werden, inwiefern die Schmerzerfassung mittels ANI und Fremdbeobachtung ident ist. Da das Schmerzverhalten von Früh- und Neugeborenen charakterisiert werden sollte, wurde der Newborn Infant Parasympathetic Evaluation (NIPE) –Index verwendet.

### **3. Methodik**

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit am Zentrum für Palliativmedizin und Kinderschmerztherapie des Universitätsklinikum des Saarlandes unter der Leitung von Prof. Dr. med. Sven Gottschling wurde das Schmerzverhalten von Früh- und Neugeborenen untersucht. Geeignete Patienten für die prospektive Studie sind auf der Frühgeborenenstation und Kinderintensivstation der Frauen- und Kinderklinik des Universitätsklinikum in Homburg untergebracht. Die diagnostische und ätiologische Studie umfasst 504 potentiell schmerzhaft Interventionen an 144 Früh- und Neugeborenen. Das Ausfüllen der Fremdbeobachtungsskalen und das Übertragen der ANI-Messwerte erfordern keinerlei Intervention am Kind. Die von der Ethik-Kommission zugeteilte Kenn-Nummer lautet 187/16.

#### **3.1 Fremdbeobachtungsskalen**

Bei den verwendeten Fremdbeobachtungsskalen handelt es sich um KUSS, NIPS und BPSN. Ein geeignetes Messinstrument für Schmerzen ist valide, reliable und garantiert die tatsächliche Erfassung der entscheidenden Schmerzparameter. Entscheidend ist die Intra- und Interrater-Reliabilität, ebenso die interne Konsistenz der Messskala, was der Homogenität zwischen den Items entspricht. Wichtig für die Umsetzung ist die Praktikabilität und Akzeptanz der Skala. Entscheidend ist die Definierung genauer Grenzwerte der Schmerzintensität. Dafür muss die Skala der Altersgruppe entsprechend angepasst werden (34; 71).

KUSS ermöglicht die Bewertung von Weinen, Gesichtsausdruck, Rumpfhaltung, Beinhaltung und motorische Unruhe mit jeweils 0 - 2 Punkten. Die Skala umfasst Werte von 0 - 10, je größer die Punktzahl desto schlechter die Analgesie. Ab einer Punktesumme > 4 Punkten besteht ein Therapiebedarf. KUSS ermöglicht die Beurteilung von akut prozeduralem und postoperativem Schmerzverhalten bei Kindern bis zum 4. Lebensjahr. Die Skala erfordert einen erfahrenen Beobachter, verfügt aber über eine sehr einfache, praktische Handhabung. Kuss ist sehr gut validiert für reife Neugeborene und deckt ein großes Altersspektrum ab (70; 71).

NIPS umfasst die Kriterien Gesichtsausdruck, Weinen, Atmung, Armhaltung, Beinhaltung und Wachheit, die jeweils mit 0 - 1 oder 0 - 2 Punkten bewertet werden. Ab einer Punktesumme  $\geq 4$  Punkten geht man von Schmerzen aus. NIPS dient zur Bewertung von akut prozeduralem Schmerzverhalten bei Früh- und Neugeborenen. Wie KUSS ist NIPS sehr einfach und praktisch in der Handhabung, somit ermöglicht diese Skala eine schnelle Bewertung der Schmerzen. NIPS ist zudem sehr gut validiert und verfügt über eine Zuverlässigkeit von 0,92 (70; 43; 33; 19).

BPSN geht neben Schlaf und Weinen auf Beruhigung, Hautfarbe, Gesichtsmimik und Körperausdruck, Atmung, HF und Sauerstoffsättigung ein. Diese Unterpunkte werden mit 0 - 3 Punkten bewertet. Ab einer Punktesumme von  $\geq 9$  Punkten geht man von Schmerzen aus. In dieser Studie wurde ausschließlich auf die Unterpunkte Weinen, Beruhigung, Hautfarbe, Gesichtsmimik und Körperausdruck eingegangen. Der Aufbau der vorliegenden Studie erlaubte keine Aussagen über die übrigen Parameter. BPSN ermöglicht die Bewertung von akut prozeduralem Schmerzverhalten bei Früh- und Neugeborenen auch unter Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) Therapie. Die Skala ist auch ohne Erfassung der Vitalparameter verwendbar und einfach in der Handhabung. BPSN ist sehr gut validiert und zeigt eine hohe Übereinstimmung mit dem ebenfalls gut validierten PIPP (Premature Infant Pain Profile) (19; 70; 71).

Die jeweilige Summe pro Schmerzskala gibt einen Hinweis auf das Schmerzempfinden der Kinder während der Intervention. Dieses Ergebnis ist oft subjektiv aus der eigenen Beobachtung heraus entstanden und ermöglicht keine objektive Aussage über das Vorhandensein von Schmerz.

### **3.2 Die Bedeutung des Analgesia Nociception Index**

Die Entwicklung eines objektiven Messinstrumentes für die Präsenz und Schwere von Schmerzen ist wünschenswert in Situationen, in denen die verbale Kommunikation beeinträchtigt ist und die eigenständige Beurteilung von Schmerzen unmöglich ist. Beispiele hierfür sind sedierte Patienten oder sehr junge Kinder. Eine Messgröße, unabhängig von jeglicher Kooperation des Patienten, ist erstrebenswert (41).

Mdoloris in Frankreich hat den ANI als potentielles Mittel zur Erkennung von akutem Schmerz und Nozizeption entwickelt. Der ANI ist „ein elektro-physiologisches, objektives Instrument zur Einschätzung des Grades der analgetischen Versorgung“ mit dem Ziel einer individuellen Abstimmung der Schmerztherapie, um unerwünschte Nebenwirkungen durch Über- oder Underdosierungen dieser Arzneimittel zu vermeiden (46). Der ANI verwendet die Variabilität der HF als stellvertretendes Maß für Schmerzen und macht sich die respiratorische Sinusarrhythmie zu Nutze. Die Regulierung der HF durch das autonome Nervensystem wird durch die Atmung beeinflusst. Bei Inspiration wird zeitweilig der Einfluss des parasympathischen Nervensystems gehemmt, es kommt zu einer Beschleunigung der HF und einem verkürztem RR-Intervall. Dagegen stimuliert die Expiration das parasympathische Nervensystem, es resultiert eine Verlangsamung der HF und ein verlängertes RR-Intervall. Zur Berechnung des ANI werden diese unterschiedlich langen RR-Intervalle verwendet (47). Studien haben gezeigt, dass Schmerz- oder Angstzustände über eine Messung der sympathischen Aktivität in Form der Herzfrequenzvariabilität sichtbar werden. Es kommt zum Anstieg der niederfrequenten Komponente und zum Abfall der hochfrequenten Komponente. Dies zeigt einen Abfall des Vagotonus an. Indem der ANI Variabilität in einem Frequenzbereich von 0,15 - 0,4 Hertz analysiert, ist es möglich, Aussagen über den Vagotonus des Patienten zu treffen (47). Der ANI umfasst numerische Werte zwischen 0 und 100. Tiefe Werte repräsentieren tiefe, und hohe Werte zeigen hohe parasympathische Aktivität an (41).

Für Früh- und Neugeborene wurde der NIPE-Index (Newborn Infant Parasympathetic Evaluation) entwickelt. Über die Funktionsweise des ANI liefert der NIPE-Index einen Wert, der dem Wohlbefinden des Patienten entspreche, von der Geburt bis zum Alter von zwei Jahren (46; 48). Bilder des verwendeten Mdoloris- NIPE Monitors befinden sich im Anhang.

### **3.3 Stichprobenumfang**

Die Studie schließt 78 männliche (54,2 %) und 66 weibliche (45,8 %) Neugeborene ein. Das durchschnittliche Geburtsgewicht beträgt  $1713,48 \pm 973,55$  Gramm.

Tabelle 3 zeigt die Verteilung des Gestationsalters der in der Studie eingeschlossenen Neugeborenen.

Tabelle 3: Übersicht des Gestationsalters der untersuchten Neugeborenen.

Gestationsalter	Anzahl der Neugeborenen	Prozent
24-29 SSW	27	18,8
30-32 SSW	25	17,4
33-36 SSW	48	33,3
37-42 SSW	44	30,6

341 Früh- und Neugeborene sind bereits eine Woche und länger stationär, 163 Früh- und Neugeborene sind weniger als 7 Tage (d) auf Station. Abbildung 2 zeigt die häufigsten Grunderkrankungen der untersuchten Früh- und Neugeborenen.

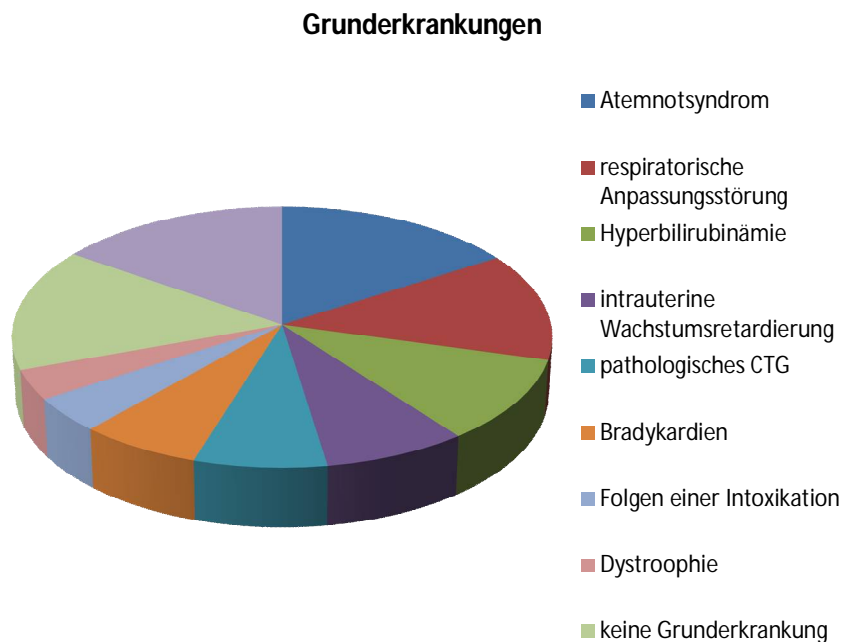


Abbildung 2: Grunderkrankungen der in der Studie aufgenommenen Früh- und Neugeborenen.

### 3.4 Der Erhebungsbogen

Um in der vorliegenden Studie die Früh- und Neugeborenen besser vergleichen zu können, wurden folgende Daten der Patienten dokumentiert: Das Gestationsalter aufgeteilt in 24. - 29. SSW, 30. - 32. SSW, 33. - 36. SSW und in 37. - 42. SSW (4; 31; 54; 70); das Geschlecht (4; 70); das Geburtsgewicht (56); Grunderkrankungen (17; 56; 60; 70); die Aufenthaltsdauer (60); der Zustand der Beatmung (4; 56; 64); die Vigilanz (4; 54); der Charakter des Reizes -

gewebsschädigend oder nicht (56; 70); die Art der Intervention (70); die Anzahl der Versuche (60); die vergangene Zeit seit letzter Intervention (4; 54); die vergangene Zeit seit letzter Nahrungszufuhr(70); die Dauer der Intervention (6); die pharmakologische Intervention, darunter die Zufuhr von Opioiden, Ibuprofen, Paracetamol, Midazolam, Muskelrelaxantien und  $\beta$ -Blocker (4; 56; 64; 70). Desweiteren wurde die Präsenz der Eltern während der Intervention (31; 70); das nichtnutritives Saugen während der Intervention (56; 70); die Gabe von oralen Zuckerstoffen während der Intervention (56; 70); die Position des Patienten während der Intervention (70) und die HF sowohl vor, während und nach der Intervention erfasst.

Der verwendete, eigens erstellte Erhebungsbogen befindet sich im Anhang.

### 3.5 Erfasste Medikamente

In der vorliegenden Arbeit wurde die Gabe von Paracetamol berücksichtigt. Die zentralen Effekte von Paracetamol führen zu einer Interaktion mit verschiedenen Zykllooxygenasen, wobei der Metabolit N-arachydonylphenolamin sowohl ein Ligand des Cannabinoid 1 Rezeptors ist, als auch ein Uptake- Inhibitor von einem endogenen Cannabinoid ist. Über serotonerge Mechanismen werden absteigende hemmende Bahnen vom Hirnstamm zum Rückenmark gesteigert. Es gilt als bewiesen, dass intravenöses Paracetamol moderate Schmerzen bei Neugeborenen reduziert, indem signifikant tendenziell niedrigere Schmerzwerte nach 30 Minuten erreicht werden. Nach 5 - 6 h nimmt dieser Effekt geringfügig ab (68). Paracetamol verstärkt bei Routineverabreichung spätere Schmerzreaktionen (71). Zudem wurde die Gabe von Ibuprofen mitdokumentiert, da es noch keine Studien dazu gibt, wie effektiv Ibuprofen Schmerzen bei Früh- und Neugeborenen reduziert (71). Wegen seiner anxiolytischen, zentral dämpfenden und euphorisierenden, nicht aber analgetischen Wirkung wurde weiterhin die Einnahme von Midazolam berücksichtigt. Weitere entscheidende Wirkweisen sind die Anhebung der Krampfschwelle und die zentrale muskelrelaxierende Wirkung (71). Die Berücksichtigung von Opioiden ist für die vorliegende Studie interessant, da die Dichte an  $\mu_1$ -Rezeptoren erst mit der Geburt zunimmt.  $\mu_1$ -Rezeptoren vermitteln den analgetischen Effekt. Studien weisen darauf hin, dass Opiode den Stress bei mechanisch beatmeten Neugeborenen sogar erhöhen. Gründe



dafür sind Opioidentwöhnung und die Notwendigkeit einer dadurch verlängerten Beatmungszeit. M-6-G ist ein Metabolit von Morphin und ist 20fach stärker analgetisch wirksam als Morphin selbst. Frühgeborene bilden weniger M-6-G, was zu einer verminderten analgetischen Wirkung führt. Wegen der geringeren M-6-G-Produktion und der daraus resultierenden niedrigeren analgetischen Potenz benötigen Frühgeborene eine höhere Dosis zur analgetischen Wirkung als ältere Kindern (71). Langfristige Wirkungen von Schmerzmitteln oder anästhetischen Medikamenten sind abhängig davon, ob sie in Anwesenheit oder Abwesenheit von einem schmerzhaften Reiz gegeben werden (17). Da Beta-Blocker die Variabilität der HF entscheidend beeinflussen, wurde die Einnahme von  $\beta$ -Blockern in der vorliegenden Arbeit aufgenommen, um mögliche Effekte zu berücksichtigen (42). Muskelrelaxantien beeinflussen den Muskeltonus, was sich auf die Beurteilung des motorischen Schmerzverhaltens auswirken kann. Dies spielt insbesondere in der Fremdbeobachtung eine entscheidende Rolle (42).

### **3.6 Erfasste nichtpharmakologische Maßnahmen**

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird der Einfluss von nichtpharmakologischen Interventionen auf das Schmerzverhalten- und empfinden untersucht, indem während der Intervention die Präsenz der Eltern, nichtnutritives Saugen, die Gabe von oralen Zuckerstoffen und die Zeit seit der letzten Nahrungszufuhr erfasst wird.

Nichtpharmakologische Maßnahmen zur Schmerzlinderung sind Methoden, die die Aktivität der absteigenden Schmerzhemmung fördern und somit die Schmerzwahrnehmung dämpfen (43). Eine abgeschwächte Weiterleitung des Impulses zum Rückenmark kann durch die Stimulation von großen sensorischen Nervenfasern erreicht werden, die die Empfindung von Berührung und Temperatur vermitteln (43). Die Wirkung der nichtpharmakologischen Interventionen mag auch darauf beruhen, dass sie die Aufmerksamkeit und Auffassungsgabe der Neugeborenen herunter regulieren. Sie haben den Vorteil der einfachen Verabreichung und setzen keine Monitorüberwachung voraus (43). Nichtpharmakologische Maßnahmen fördern zudem die Selbstregulation von Neugeborenen. Sie liefern orotaktile, orogustatorische und taktile Stimulation während schmerzhaften Untersuchungen (21).

Mehrere Studien untersuchten den Effekt von Zuckerstoffen auf das Schmerzempfinden. In einer Kontrollstudie wurde die potentiell schmerzlindernde Wirkung von lingual applizierter Dextrose bei Anlage einer oropharyngealen Ernährungssonde untersucht. Mittlere bis starke Schmerzen empfanden 98 % der Kontrollgruppe ohne Dextrose, bei der Gruppe mit Dextrose waren es 71 %. Die PIPP-Werte waren in der Dextrose-Gruppe (15; 31) signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (26; 50; 60). Eine groß angelegte Studie untersuchte den analgetischen Effekt von Sucrose bei prozeduralen Schmerzen. In den Gruppen mit Sucrose waren die Schmerzwerte des PIPP sowohl 30 Sekunden (sec) als auch 60 sec nach der Fersenpunktion signifikant niedriger als in Gruppen ohne Sucrose (62). Studienergebnisse zeigen, dass auch 20-30 %ige Glucoselösung analgetische Effekte hat (16). Boris Zernikow geht von einer signifikanten, aber unzureichend bewiesenen relevanten Reduktion der Schmerzreaktion aus bei Fersenpunktion, intramuskulärer Injektion und teilweise Venenpunktion durch Sucrose, Saccharose, Glucose oder Süßstoff. Die Wirkdauer sei kurz und "übermäßige Schmerzreaktionen" (71) würden nicht verhindert. Eine süßlich schmeckende Lösung habe keinen Einfluss auf die nozizeptive Hirnaktivität und Reflexantwort, da es zu keiner veränderten Elektroencephalografie (EEG) und Elektromyografie (EMG) komme (71).

Weiterhin interessant ist der Einfluss von Elternpräsenz und Hautkontakt. Die Wirkung von Kangaroo Mother Care (KMC) auf die Variabilität der HF ist signifikant bei Frühgeborenen und bei Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht bis 1,5 Kilogramm. Bei Fersenpunktion konnte gezeigt werden, dass die Sauerstoffsättigung durch KMC weniger abfällt, die Schreizeit signifikant kürzer ist und die Werte auf Schmerzscores signifikant geringer sind als bei Fersenpunktionen ohne KMC (18). Nach Boris Zernikow wird das Weinen durch Hautkontakt um 82 % und das Grimassieren um 65 % reduziert (71). Nichtnutritives Saugen wurde in der vorliegenden Arbeit berücksichtigt, da gezeigt werden konnte, dass nichtnutritives Saugen zu einer Reduktion von Weinen und schmerzbedingten Verhaltensänderungen bei Fersenstich und Zirkumzision führt (71). Die Physiologie hinter diesem Mechanismus ist noch unklar, man geht jedoch davon aus, dass es zu einer Freisetzung von Serotonin im Hirnstamm kommt (71). Bei Neugeborenen führt nichtnutritives Saugen zu keinem Unterdrücken der schmerzbedingten physiologischen Veränderungen laut Zernikow. Bei gesunden Frühgeborenen hat es zum Teil eine Wirkung auf HF und Atemfrequenz, nicht aber bei kranken Frühgeborenen. Laut Studien zeigt das

nichtnutritive Saugen bei Säuglingen bis 3 Monate eine klinisch relevante analgetische Wirkung bei venöser Blutentnahme (BE), nicht aber bei Retinopathiescreening (71).

Der Zeitpunkt der letzten Nahrungszufuhr wurde in dieser Arbeit dokumentiert, da Essen und Trinken beruhigend wirken. Je satter und ausgeschlafener ein Neugeborenes ist, desto weniger Schmerzen sollen empfunden werden (71). In einer weiteren Studie wurde der Effekt von drei kombinierten, nichtpharmakologischen Maßnahmen auf das Schmerz- und Stressverhalten von Neugeborenen untersucht. Das Wegziehverhalten der Neugeborenen sank signifikant, wenn sie vor der Fersenpunktion eine Kombination aus oraler Sucrose, „tucking“ und nichtnutritives Saugen erhielten. Insbesondere das Grimassieren sank um 32,2 % bei Kombination aller drei Maßnahmen (69). Die geeignete Wahl zur Schmerzreduktion bei Neugeborenen scheint eine Kombination nichtpharmakologischen und medikamentösen Maßnahmen zu sein (71).

### **3.7 Methode der statistischen Auswertung**

Die erfassten Daten wurden mit dem Statistik Programm IBM SPSS Statistics 23 ausgewertet. Die ANI- Werte wurden parallel zur HF zu drei Zeitpunkten dokumentiert: Unmittelbar vor der Intervention entspricht Zeitpunkt  $t_0$ , während der Intervention Zeitpunkt  $t_1$  und zwei Minuten nach der Intervention Zeitpunkt  $t_2$ . Welchen Einfluss der unmittelbare Reiz der Intervention auf den ANI- Wert hat, zeigt die Differenz  $t_0-t_1$ . Wie und ob sich das Neugeborene nach der Intervention erholt, verdeutlicht die Differenz  $t_1-t_2$ . Um zu vergleichen, welchen Einfluss die Intervention auf den interventionsfreien Zustand hat, wurde die Differenz aus  $t_0-t_2$  gebildet. Zudem lässt sich für die Gesamtgruppe und für jede Subgruppe der Mittelwert für  $t_0$ ,  $t_1$  und  $t_2$  berechnen, um das Schmerzempfinden für eine definierte Patientengruppe zu beurteilen und zu analysieren. Berechnet wurden die Mittelwerte für  $t_0$ ,  $t_1$  und  $t_2$  und die jeweiligen Vergleiche mit dem T-Test für zwei abhängige Stichproben.

Ein weiterer Indikator für Schmerzen ist die Veränderung der HF. Parallel zu den Zeitpunkten der Erfassung von ANI wurde die HF unmittelbar vor der Intervention, während der Intervention und zwei Minuten nach der Intervention erhoben. Auch hier wurden die Mittelwerte für  $HF_{t_0}$ ,  $HF_{t_1}$  und  $HF_{t_2}$ , sowie die jeweiligen Vergleiche mit dem T-Test für

zwei abhängige Stichproben berechnet. Um die Schmerzerfassung des ANI und der Fremdbeobachtungsskalen in allen Subgruppen zu vergleichen, wurde mithilfe des McNemar-Tests in Kreuztabellen ermittelt, wie viele Interventionen jeweils als Schmerzen klassifiziert wurden und wie viele nicht. Für die Primäranalyse in 4. wurde die  $\alpha$ -Fehler-Kumulierung durch das Verfahren von Holm (37) berücksichtigt.

## 4. Ergebnisse

Zahlreiche potentiell schmerzhaftes Interventionen prägen den klinischen Alltag von Früh- und Neugeborenen während der ersten Lebensstage. Eine Vielzahl von Versuchen, die Schmerzempfindung von Früh- und Neugeborenen adäquat zu erfassen, existiert im Rahmen von Fremdbeobachtungsskalen. Dennoch fehlt eine objektiv messbare Größe zur Schmerzerfassung.

### 4.1 Eigenschaften der erfassten Interventionen

Im Durchschnitt liegt das Interventionsintervall bei 24,00 + (Iqr 70,75) Stunden (h). Vor einer Intervention liegt die letzte Nahrungszufuhr durchschnittlich 2,25 + (Iqr 2,00) h zurück. Erfasst und untersucht werden die in Tabelle 4 aufgeführten 406 gewebeschädigende Interventionen (80,6 %) und 98 nicht gewebeschädigende Interventionen. Tabelle 5 geht auf Versuchszahl und Tabelle 6 auf Patientenposition während der Intervention ein.

**Tabelle 4: Häufigkeit und Dauer erfasster Interventionen.**

Intervention	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit	Interventionsdauer in sec
<b>Venöse BE</b>	193	38,3 %	180,00 + (Iqr 136,50)
<b>Kapilläre BE Ferse</b>	192	38,1 %	80,50 + (Iqr 73,50)
<b>Retinopathiescreening</b>	77	15,3 %	235,00 + (Iqr 158,50)
<b>Wundversorgung</b>	11	2,2 %	112,00 + (Iqr 74,00)
<b>Zentraler Venenkatheter (ZVK)-Anlage</b>	10	2 %	210,00 + (Iqr 300,00)
<b>Endotracheales Absaugen</b>	5	1 %	143,00 + (Iqr 98,00)
<b>Intubation</b>	4	0,8 %	381,00 + (Iqr 492,00)
<b>Intracutanes Nähen</b>	3	0,6 %	140,00
<b>Nasales Absaugen</b>	2	0,4 %	65,50
<b>Arterielle Kanüle (AK)-Anlage</b>	2	0,4 %	225,00
<b>Rickhampunktion</b>	2	0,4 %	543,00
<b>Anlage Magensonde</b>	1	0,2 %	38,00

Intervention	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit	Interventionsdauer in sec
<b>Intramuskuläre Injektion</b>	1	0,2 %	180
<b>Anlage Drainage</b>	1	0,2 %	263

Tabelle 5: Versuchsanzahl der erfassten Blutentnahmen.

Intervention	Versuchsanzahl	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
<b>Kapilläre BE</b>	1	143	74,5 %
	2	37	19,3 %
	3	6	3,1 %
	4	1	0,5 %
	5	5	2,6 %
<b>Venöse BE</b>	1	106	54,9 %
	2	56	29 %
	3	18	9,3 %
	4	8	4,1 %
	5	5	2,6 %

Tabelle 6: Patientenposition bei den erfassten Interventionen.

Intervention	Rückenlage	Bauchlage	Seitenlage
<b>Kapilläre BE</b>	171 (89,1 %)	17 (8,9 %)	4 (2,1 %)
<b>Venöse BE</b>	190 (98,4 %)	3 (1,6 %)	-
<b>Endotracheales Absaugen</b>	4 (80 %)	1 (20 %)	-

Alle restlichen Interventionen verliefen zu 100 % in Rückenlage. Tabelle 7 zeigt die nichtpharmakologischen Maßnahmen während der erfassten Interventionen.

Tabelle 7: Nichtpharmakologische Maßnahmen bei den erfassten Interventionen.

Intervention	Ohne Sucrose	Mit Sucrose	Ohne Schnuller	Mit Schnuller	Ohne Elternpräsenz	Mit Elternpräsenz
<b>Kapilläre BE</b>	78 (40,6 %)	144 (59,4 %)	184 (95,8 %)	8 (4,2 %)	188 (97,9 %)	3 (1,6 %)
<b>Venöse BE</b>	111 (57,5 %)	82 (42,5 %)	160 (82,9 %)	33 (17,1 %)	188 (97,4 %)	5 (2,6 %)

Intervention	Ohne Sucrose	Mit Sucrose	Ohne Schnuller	Mit Schnuller	Ohne Elternpräsenz	Mit Elternpräsenz
<b>Retinopathie- Screening</b>	63 (81,8 %)	14 (18,2 %)	74 (96,1 %)	3 (3,9 %)	71 (92,2 %)	6 (7,8 %)
<b>Endotracheales Absaugen</b>	3 (60 %)	2 (40 %)	5 (100 %)	-	5 (100 %)	-
<b>Nasales Absaugen</b>	1 (50 %)	1 (50 %)	2 (100 %)	-	2 (100 %)	-
<b>Wundversorgung</b>	5 (45,5 %)	6 (54,5 %)	11 (100%)	-	11 (100 %)	-
<b>ZVK-Anlage</b>	10 (100 %)	-	10 (100 %)	-	10 (100 %)	-
<b>AK-Anlage</b>	2 (100 %)	-	2 (100 %)	-	2 (100 %)	-
<b>Intubation</b>	4 (100 %)	-	4 (100 %)	-	4 (100 %)	-
<b>Anlage Magensonde</b>	1 (100 %)	-	1 (100 %)	-	1 (100 %)	-
<b>Rickham- Punktion</b>	1 (50 %)	1 (50 %)	2 (100 %)	-	2 (100 %)	-
<b>Intramuskuläre Injektion</b>	1 (100 %)	-	1 (100 %)	-	1 (100 %)	-
<b>Intracutanes Nähen</b>	3 (100 %)	-	3 (100 %)	-	3 (100 %)	-
<b>Anlage Drainage</b>	1 (100 %)	-	1 (100 %)	-	1 (100 %)	-

Anhand von Tabelle 8 wird der Status der Vigilanz der erfassten Früh- und Neugeborenen festgehalten.

**Tabelle 8: Vigilanz der Früh- und Neugeborenen bei den erfassten Interventionen.**

Intervention	Ohne Einschränkung der Vigilanz	Sediert	Analgesiert	Analgosediert
<b>Kapilläre BE</b>	184 (95,8 %)	5 (2,6 %)	1 (0,5 %)	2 (1 %)
<b>Venöse BE</b>	183 (94,8 %)	6 (3,1 %)	2 (1 %)	2 (1 %)
<b>Retinopathiescreening</b>	72 (93,5 %)	1 (1,3 %)	-	4 (5,2 %)

Intervention	Ohne Einschränkung der Vigilanz	Sediert	Analgesiert	Analgosediert
<b>Endotracheales Absaugen</b>	1 (20 %)	-	-	4 (80 %)
<b>Nasales Absaugen</b>	1 (50 %)	-	-	1 (50 %)
<b>Wundversorgung</b>	10 (90,9 %)	1 (9,1 %)	-	-
<b>ZVK-Anlage</b>	-	-	-	10 (100 %)
<b>AK-Anlage</b>	-	-	-	2 (100 %)
<b>Intubation</b>	-	-	-	4 (100 %)
<b>Rickhampunktion</b>	1 (50 %)	1 (50 %)	-	-
<b>Intracutanes Nähen</b>	-	1 (33,3 %)	-	2 (66,6 %)
<b>Anlage Drainage</b>	-	1 (100 %)	-	-
<b>Anlage Magesonde</b>	1 (100 %)	-	-	-
<b>Intramuskuläre Injektion</b>	1 (100 %)	-	-	-

In Tabelle 9 sind die jeweiligen pharmakologischen Interventionen innerhalb einer Art Intervention aufgelistet.

**Tabelle 9: Pharmakologische Maßnahmen bei den erfassten Interventionen.**

Intervention	Opioide	Paracetamol	Ibuprofen	Midazolam	β-Blocker	Muskel-relaxans
<b>Kapilläre BE</b>	-	-	3 (1,6 %)	-	-	-
<b>Venöse BE</b>	3 (1,6 %)	-	2 (1 %)	2 (1 %)	1 (0,5 %)	-
<b>Retinopathie-Screening</b>	3 (3,9 %)	1 (1,3 %)	-	2 (2,6 %)	2 (2,6 %)	-
<b>Endotracheales Absaugen</b>	2 (40 %)	2 (40 %)	-	2 (40 %)	-	1 (20 %)
<b>Nasales Absaugen</b>	1 (50 %)	-	-	1 (50 %)	-	-
<b>Wundversorgung</b>	-	-	-	-	-	-
<b>Anlage ZVK</b>	10 (100 %)	-	-	10 (100 %)	-	9 (90 %)
<b>Anlage AK</b>	10 (100 %)	-	-	2 (100 %)	-	1 (50 %)



Intervention	Opioide	Paracetamol	Ibuprofen	Midazolam	β-Blocker	Muskelrelaxans
<b>Intubation</b>	10 (100 %)	1 (25 %)	-	4 (100 %)	-	1 (25 %)
<b>Anlage Magensonde</b>	-	-	-	-	-	-
<b>Rickhampunktion</b>	-	-	-	-	-	-
<b>Intramuskuläre Injektion</b>	-	-	-	-	-	-
<b>Intracutanes Nähen</b>	2 (66,7 %)	-	-	3 (100 %)	-	-
<b>Anlage Drainage</b>	-	-	-	1 (100 %)	-	-

#### 4.2 ANI-Werte im Vergleich

Mithilfe des ANI-Wertes wird versucht, die Veränderungen des Vagotonus zu objektivieren, um eine mögliche Schmerzwahrnehmung zu erfassen. Tabelle 10 zeigt für die einzelnen Subgruppen den Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) zum Zeitpunkt vor, während und nach der potentiell schmerzhaften Intervention.

Tabelle 10: Mittelwert und Standardabweichung für die einzelnen Subgruppen.

Subgruppen	Mittelwert $\pm$ SD für t <sub>0</sub>	Mittelwert $\pm$ SD für t <sub>1</sub>	Mittelwert $\pm$ SD für t <sub>2</sub>
<b>Insgesamt</b>	57,57 $\pm$ 12,96	54,42 $\pm$ 12,26	57,27 $\pm$ 11,50
<b>Männlich</b>	57,63 $\pm$ 12,90	54,59 $\pm$ 12,46	56,96 $\pm$ 11,71
<b>Weiblich</b>	57,48 $\pm$ 13,09	54,18 $\pm$ 11,98	57,72 $\pm$ 11,19
<b>Gestationsalter</b>			
<b>24-29 SSW</b>	58,31 $\pm$ 14,29	55,47 $\pm$ 13,69	59,20 $\pm$ 12,74
<b>30-32 SSW</b>	58,74 $\pm$ 13,68	56,66 $\pm$ 13,28	59,28 $\pm$ 12,64
<b>33-36 SSW</b>	55,50 $\pm$ 11,97	51,36 $\pm$ 11,21	53,93 $\pm$ 10,15
<b>37-42 SSW</b>	57,55 $\pm$ 10,92	53,93 $\pm$ 9,00	56,03 $\pm$ 8,37
<b>Nicht gewebeschildigend</b>	57,24 $\pm$ 12,41	53,56 $\pm$ 10,86	57,22 $\pm$ 9,78
<b>Gewebeschildigend</b>	57,65 $\pm$ 13,12	54,63 $\pm$ 12,57	57,28 $\pm$ 11,88

Subgruppen	Mittelwert ± SD für t <sub>0</sub>	Mittelwert ± SD für t <sub>1</sub>	Mittelwert ± SD für t <sub>2</sub>
Schnuller			
<b>Ohne</b>	57,63 ± 12,87	54,50 ± 12,15	57,47 ± 11,47
<b>Mit</b>	56,89 ± 14,01	53,68 ± 13,45	55,18 ± 11,67
Aufenthaltsdauer			
<b>&lt; 7d</b>	56,76 ± 11,46	53,96 ± 10,86	56,28 ± 9,61
<b>≥ 7d</b>	57,96 ± 13,62	54,65 ± 12,88	57,74 ± 12,28
Elternpräsenz			
<b>Ohne</b>	57,66 ± 12,96	54,55 ± 12,21	57,38 ± 11,46
<b>Mit</b>	54,47 ± 13,29	50,40 ± 13,48	53,73 ± 12,47
Sucrose			
<b>Ohne</b>	58,49 ± 12,63	54,96 ± 11,91	57,56 ± 11,33
<b>Mit</b>	56,39 ± 13,32	53,74 ± 12,68	56,90 ± 11,73
<b>Rückenlage</b>	57,76 ± 12,92	54,62 ± 12,19	57,50 ± 11,43
<b>Bauchlage</b>	52,00 ± 11,13	48,29 ± 10,56	51,24 ± 10,27
<b>Seitenlage</b>	63,75 ± 22,11	63,50 ± 21,52	61,50 ± 18,91
Interventionsintervall			
<b>&gt; 24 h</b>	57,95 ± 12,36	53,78 ± 11,20	57,25 ± 10,68
<b>≤ 24 h</b>	57,35 ± 13,31	54,79 ± 12,92	57,28 ± 11,95
Nahrungsintervall			
<b>≤ 2,25 h</b>	57,92 ± 12,89	54,51 ± 12,19	57,08 ± 11,65
<b>&gt; 2,25 h</b>	57,19 ± 13,06	54,33 ± 12,35	57,48 ± 11,35
Intervention			
<b>Kapilläre BE Ferse</b>	58,16 ± 14,33	55,32 ± 13,98	58,13 ± 13,04
<b>Venöse BE</b>	57,45 ± 12,27	53,91 ± 11,32	56,61 ± 10,77
<b>Retinopathiescreening</b>	56,00 ± 11,33	52,58 ± 10,17	57,06 ± 9,19
Dauer Schmerzreiz			
<b>≤ 180 sec</b>	57,81 ± 12,10	53,92 ± 11,43	56,70 ± 10,66
<b>&gt;180 sec</b>	57,05 ± 12,50	53,89 ± 11,26	56,38 ± 10,93
Versuchsanzahl			
<b>1</b>	57,47 ± 12,92	53,75 ± 11,88	57,01 ± 11,25
<b>&gt;1</b>	57,80 ± 13,11	56,05 ± 13,02	57,91 ± 12,09
Medikamente			
<b>Keine</b>	58,06 ± 12,99	54,40 ± 12,37	57,75 ± 11,58

Subgruppen	Mittelwert $\pm$ SD für $t_0$	Mittelwert $\pm$ SD für $t_1$	Mittelwert $\pm$ SD für $t_2$
<b>Opioide</b>	51,78 $\pm$ 9,37	50,67 $\pm$ 9,48	52,15 $\pm$ 7,65
<b>Midazolam</b>	53,41 $\pm$ 6,64	51,81 $\pm$ 7,93	52,52 $\pm$ 7,29

$t_0-t_2$  beschreibt die Differenz der ANI-Werte vor und nach der Intervention.  $t_0-t_1$  beschreibt den Wert, um den der ANI durch die Intervention fällt.  $t_2-t_1$  beschreibt den Wert, um den der ANI nach der Intervention steigt. Für alle 504 Interventionen ergeben sich die Messwerte aus Tabelle 11, die in Abbildung 3 dargestellt sind.

Tabelle 11: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt  $t_0$ ,  $t_1$  und  $t_2$ .

Zeitpunkt der Messung	ANI-Messwert	p-Wert
$t_0-t_2$	0,29762 $\pm$ 8,73345	$p = 0,445$
$t_0-t_1$	3,14484 $\pm$ 6,12241	$p < 0,001$
$t_2-t_1$	2,84722 $\pm$ 6,27647	$p < 0,001$

Der Mittelwert für  $t_0$  unterscheidet sich hoch signifikant von dem Mittelwert für  $t_1$ . Der Mittelwert für  $t_2$  unterscheidet sich ebenfalls hoch signifikant von  $t_1$ .  $t_0$  und  $t_2$  unterscheiden sich nicht.

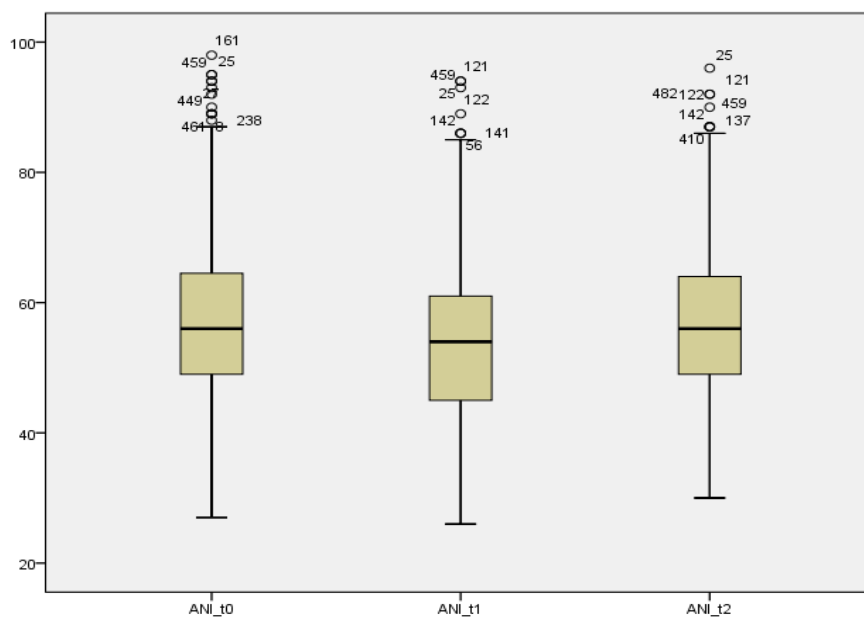


Abbildung 3: ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt  $t_0$ ,  $t_1$  und  $t_2$ .

Daraus ergibt sich, dass ANI bezogen auf alle 504 Interventionen auf potentiell schmerzhafte Reize signifikant reagiert, indem die ANI-Werte abfallen. Es zeigt sich auch, dass die Folgen des Stimulus nach zwei Minuten noch nachweisbar sind, diese sich jedoch dem Zustand vor der Intervention annähern. Auffällig ist, dass ANI-Werte zum Zeitpunkt der Intervention deutlich über 50 liegen. Anschließend wurde untersucht, ob das Geschlecht Einfluss auf die ANI-Werte hat. Die Messwerte von Tabelle 12 und Tabelle 13 sind in Abbildung 4 dargestellt.

**Tabelle 12: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t<sub>0</sub>, t<sub>1</sub> und t<sub>2</sub> bei männlichen Früh- und Neugeborenen.**

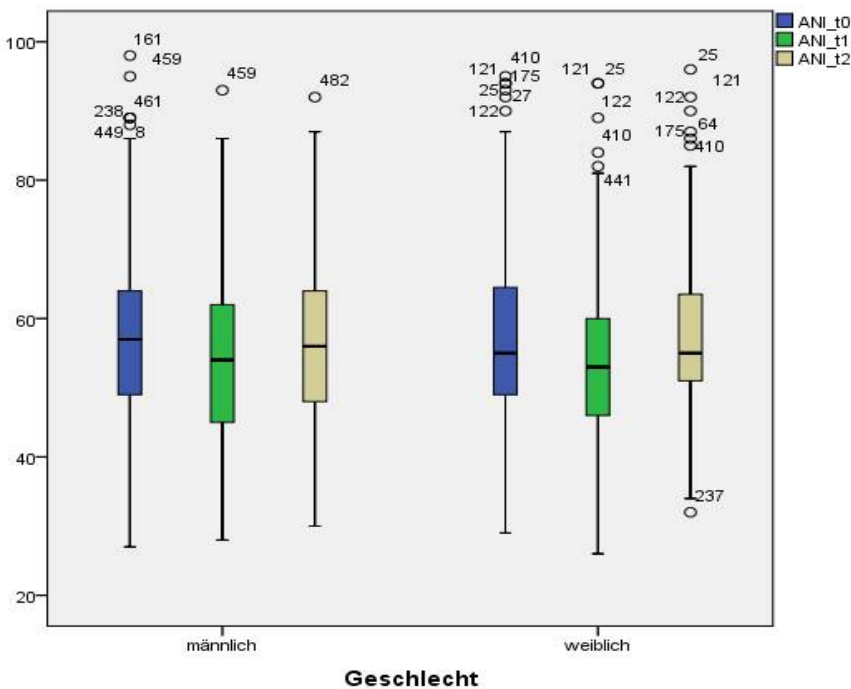
Zeitpunkt der Messung	ANI-Messwert	p-Wert
t <sub>0</sub> -t <sub>2</sub>	0,67003 ± 8,44451	p = 0,173
t <sub>0</sub> -t <sub>1</sub>	3,04040 ± 6,08429	p < 0,001
t <sub>2</sub> -t <sub>1</sub>	2,37037 ± 6,05863	p < 0,001

Der Mittelwert für t<sub>0</sub> unterscheidet sich hoch signifikant von dem Mittelwert für t<sub>1</sub>. Der Mittelwert für t<sub>2</sub> unterscheidet sich ebenfalls hoch signifikant von t<sub>1</sub>. t<sub>0</sub> und t<sub>2</sub> unterscheiden sich nicht.

**Tabelle 13: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t<sub>0</sub>, t<sub>1</sub> und t<sub>2</sub> bei weiblichen Früh- und Neugeborenen.**

Zeitpunkt der Messung	ANI-Messwert	p-Wert
t <sub>0</sub> -t <sub>2</sub>	0,23671 ± 9,12625	p = 0,709
t <sub>0</sub> -t <sub>1</sub>	3,29469 ± 6,18840	p < 0,001
t <sub>2</sub> -t <sub>1</sub>	3,53140 ± 6,53057	p < 0,001

Der Mittelwert für t<sub>0</sub> unterscheidet sich hoch signifikant von dem Mittelwert für t<sub>1</sub>. Der Mittelwert für t<sub>2</sub> unterscheidet sich ebenfalls hoch signifikant von t<sub>1</sub>. t<sub>0</sub> und t<sub>2</sub> unterscheiden sich nicht.



**Abbildung 4: ANI-Veränderungen in Abhängigkeit vom Geschlecht.**

Weibliche Früh- und Neugeborene scheinen im Vergleich zu männlichen Früh- und Neugeborenen stärker auf den Reiz zu reagieren, indem der ANI während der Intervention etwas mehr abfällt. Gleichzeitig erholen sich die weiblichen Früh- und Neugeborenen schneller von der Intervention, da der ANI bereits zwei Minuten nach der Intervention höher liegt als vor der Intervention. Bei beiden Geschlechtern erreicht der ANI zu keinem Zeitpunkt Werte unter 50. Vor der Intervention sind die ANI-Werte bei beiden Geschlechtern fast identisch. Bei beiden Gruppen sinken die ANI-Werte hoch signifikant durch die Intervention und steigen signifikant nach der Intervention.

Da zuvor gezeigt wurde, dass männliche und weibliche Früh- und Neugeborene unterschiedlich auf Schmerzen reagieren, soll nun untersucht werden, ob es einen nachweisbaren Zusammenhang zwischen Gestationsalter und Vagotonus bei Früh- und Neugeborenen gibt. Die Messwerte aus Tabelle 14, Tabelle 15, Tabelle 16 und Tabelle 17 sind in Abbildung 5 dargestellt.

Tabelle 14: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 bei einem Gestationsalter von 24-29 SSW.

Zeitpunkt der Messung	ANI-Messwert	p-Wert
t <sub>0</sub> -t <sub>2</sub>	0,88679 ± 8,77351	p = 0,204
t <sub>0</sub> -t <sub>1</sub>	2,84277 ± 5,60463	p < 0,001
t <sub>2</sub> -t <sub>1</sub>	3,72956 ± 6,72299	p < 0,001

Der Mittelwert für t<sub>0</sub> unterscheidet sich hoch signifikant von dem Mittelwert für t<sub>1</sub>. Der Mittelwert für t<sub>2</sub> unterscheidet sich ebenfalls hoch signifikant von t<sub>1</sub>. t<sub>0</sub> und t<sub>2</sub> unterscheiden sich nicht.

Tabelle 15: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 bei einem Gestationsalter von 30-32 SSW.

Zeitpunkt der Messung	ANI-Messwert	p-Wert
t <sub>0</sub> -t <sub>2</sub>	0,54310 ± 8,79268	p = 0,507
t <sub>0</sub> -t <sub>1</sub>	2,08621 ± 5,44629	p < 0,001
t <sub>2</sub> -t <sub>1</sub>	2,62931 ± 6,24782	p < 0,001

Der Mittelwert für t<sub>0</sub> unterscheidet sich hoch signifikant von dem Mittelwert für t<sub>1</sub>. Der Mittelwert für t<sub>2</sub> unterscheidet sich ebenfalls hoch signifikant von t<sub>1</sub>. t<sub>0</sub> und t<sub>2</sub> unterscheiden sich nicht signifikant.

Tabelle 16: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 bei einem Gestationsalter von 33-36 SSW.

Zeitpunkt der Messung	ANI-Messwert	p-Wert
t <sub>0</sub> -t <sub>2</sub>	1,57025 ± 8,58082	p = 0,046
t <sub>0</sub> -t <sub>1</sub>	4,13223 ± 7,31886	p < 0,001
t <sub>2</sub> -t <sub>1</sub>	2,56198 ± 5,78488	p < 0,001

Der Mittelwert für t<sub>0</sub> unterscheidet sich hoch signifikant von dem Mittelwert für t<sub>1</sub>. Der Mittelwert für t<sub>2</sub> unterscheidet sich ebenfalls hoch signifikant von t<sub>1</sub>. Ebenso unterscheiden sich t<sub>0</sub> und t<sub>2</sub> signifikant.

Tabelle 17: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t<sub>0</sub>, t<sub>1</sub> und t<sub>2</sub> bei einem Gestationsalter von 37-42 SSW.

Zeitpunkt der Messung	ANI-Messwert	p-Wert
t <sub>0</sub> -t <sub>2</sub>	1,51852 ± 8,54617	p = 0,068
t <sub>0</sub> -t <sub>1</sub>	3,62037 ± 5,93220	p < 0,001
t <sub>2</sub> -t <sub>1</sub>	2,10185 ± 6,09111	p < 0,001

Der Mittelwert für t<sub>0</sub> unterscheidet sich hoch signifikant von dem Mittelwert für t<sub>1</sub>. Der Mittelwert für t<sub>2</sub> unterscheidet sich ebenfalls signifikant von t<sub>1</sub>. t<sub>0</sub> und t<sub>2</sub> unterscheiden sich nicht signifikant.

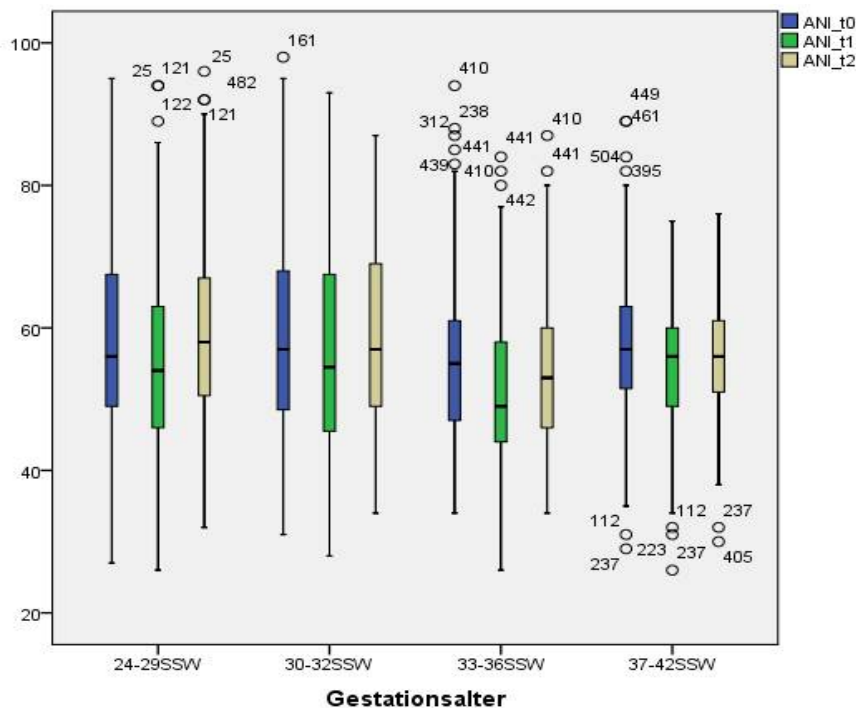


Abbildung 5: ANI-Veränderungen in Abhängigkeit vom Gestationsalter.

Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 33 - 36 Wochen reagieren im Vergleich zu den anderen Altersgruppen am stärksten auf den schmerzhaften Stimulus, indem ANI um mehr als 4 Punkte abfällt. Im Gegensatz dazu scheinen Frühgeborenen in der 30. – 32. SSW mit einem ANI-Abfall ca. 2 Punkten am wenigsten auf die Intervention zu reagieren. Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 24 - 29 SSW erholen sich durch einen ANI-Anstieg von ca. 3,7 mit Abstand am schnellsten von der Intervention. Bei den Altersgruppen 24 - 29 SSW und 30 - 32 SSW liegen die ANI-Werte nach der Intervention sogar höher als vor der Intervention. Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 33 - 36 SSW haben mit ANI-

Werten von 55,5 deutlich niedrigere Ausgangswerte als die restlichen Altersgruppen mit ANI-Werten von knapp 58. In allen untersuchten Altersgruppen sinken die ANI-Werte hoch signifikant durch die Intervention und steigen signifikant nach der Intervention.

Nach der Erkenntnis, dass sich das Schmerzempfinden in Abhängigkeit vom Gestationsalter ändert, wurde im Folgenden untersucht, inwiefern Unterschiede im Vagotonus bei gewebsschädigendem und bei nicht gewebsschädigendem Reiz existieren. Die Messwerte von Tabelle 18 und Tabelle 19 sind in Abbildung 6 graphisch dargestellt.

**Tabelle 18: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t<sub>0</sub>, t<sub>1</sub> und t<sub>2</sub> bei nicht gewebeschädigenden Reizen.**

Zeitpunkt der Messung	ANI-Messwert	p-Wert
t <sub>0</sub> -t <sub>2</sub>	0,02041 ± 9,20441	p = 0,983
t <sub>0</sub> -t <sub>1</sub>	3,68367 ± 6,15370	p < 0,001
t <sub>2</sub> -t <sub>1</sub>	3,66327 ± 6,57384	p < 0,001

Der Mittelwert für t<sub>0</sub> unterscheidet sich hoch signifikant von dem Mittelwert für t<sub>1</sub>. Der Mittelwert für t<sub>2</sub> unterscheidet sich ebenfalls hoch signifikant von t<sub>1</sub>. t<sub>0</sub> und t<sub>2</sub> unterscheiden sich nicht signifikant.

**Tabelle 19: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t<sub>0</sub>, t<sub>1</sub> und t<sub>2</sub> bei gewebeschädigenden Reizen.**

Zeitpunkt der Messung	ANI-Messwert	p-Wert
t <sub>0</sub> -t <sub>2</sub>	0,36453 ± 8,62641	p = 0,395
t <sub>0</sub> -t <sub>1</sub>	3,01478 ± 6,11533	p < 0,001
t <sub>2</sub> -t <sub>1</sub>	2,65025 ± 6,19485	p < 0,001

Der Mittelwert für t<sub>0</sub> unterscheidet sich hoch signifikant von dem Mittelwert für t<sub>1</sub>. Der Mittelwert für t<sub>2</sub> unterscheidet sich ebenfalls hoch signifikant von t<sub>1</sub>. t<sub>0</sub> und t<sub>2</sub> unterscheiden sich nicht signifikant.



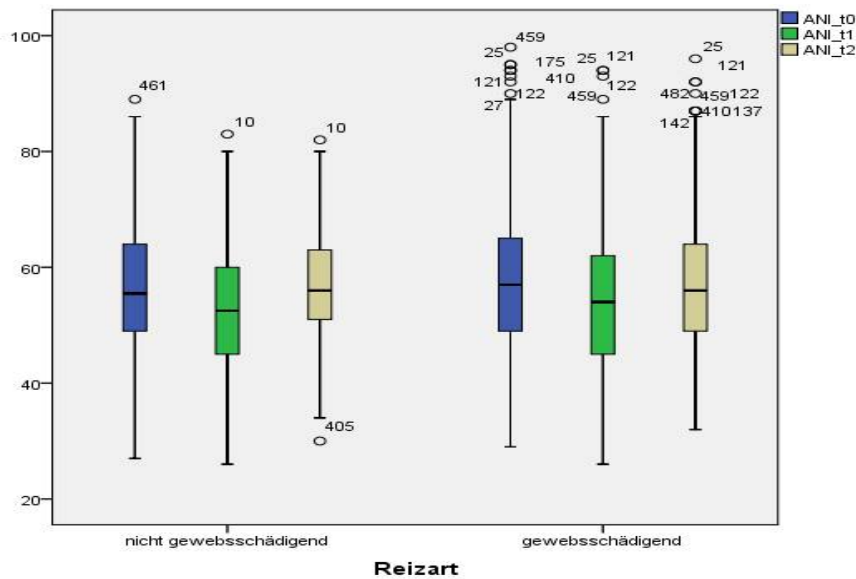


Abbildung 6: ANI-Veränderungen in Abhängigkeit von der Reizart.

Die ANI-Werte fallen durch nicht gewebeschädigende Reize etwas stärker als durch gewebeschädigende Stimuli. Die Früh- und Neugeborenen scheinen sich von einem nicht gewebeschädigenden Reiz schneller zu erholen als von einem gewebeschädigendem Stimulus, indem ANI- Werte um knapp 3,7 stiegen. In beiden Fällen liegen die ANI-Werte vor der Intervention höher als zwei Minuten nach der Intervention und in beiden untersuchten Gruppen sinken die ANI-Werte durch die Intervention hoch signifikant und steigen nach der Intervention hoch signifikant.

Nachdem der Unterschied der ANI-Werte bezogen auf die Reizart dargelegt wurde, soll nun der Einfluss von nichtnutritivem Saugen erörtert werden. Die Messwerte aus Tabelle 20 und Tabelle 21 sind in Abbildung 7 aufgezeigt.

Tabelle 20: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 ohne Schnuller.

Zeitpunkt der Messung	ANI-Messwert	p-Wert
t <sub>0</sub> -t <sub>2</sub>	0,16304 ± 8,93023	p = 0,696
t <sub>0</sub> -t <sub>1</sub>	3,13913 ± 6,24153	p < 0,001
t <sub>2</sub> -t <sub>1</sub>	2,97609 ± 6,37103	p < 0,001

Der Mittelwert für t<sub>0</sub> unterscheidet sich hoch signifikant von dem Mittelwert für t<sub>1</sub>. Der Mittelwert für t<sub>2</sub> unterscheidet sich ebenfalls hoch signifikant von t<sub>1</sub>. t<sub>0</sub> und t<sub>2</sub> unterscheiden sich nicht signifikant.

Tabelle 21: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 mit Schnuller.

Zeitpunkt der Messung	ANI-Messwert	p-Wert
t <sub>0</sub> -t <sub>2</sub>	1,70455 ± 6,22291	p = 0,076
t <sub>0</sub> -t <sub>1</sub>	3,20455 ± 4,75727	p < 0,001
t <sub>2</sub> -t <sub>1</sub>	1,5 ± 5,05090	p = 0,055

Der Mittelwert für t<sub>0</sub> unterscheidet sich hoch signifikant von dem Mittelwert für t<sub>1</sub>. Der Mittelwert für t<sub>2</sub> unterscheidet sich nicht signifikant von t<sub>1</sub>. t<sub>0</sub> und t<sub>2</sub> unterscheiden sich ebenfalls nicht signifikant.

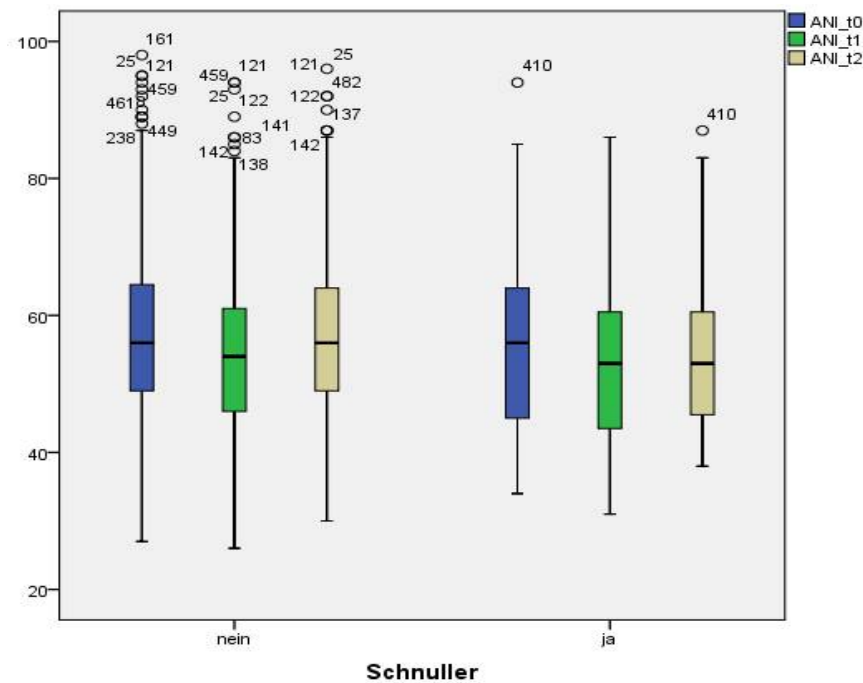


Abbildung 7: ANI-Veränderungen in Abhängigkeit von der Verwendung eines Schnullers.

Die ANI-Werte sinken durch die Intervention in beiden Gruppen vergleichbar ab, in der Gruppe ohne Schnuller etwas weniger. Nach der Intervention steigen die ANI-Werte in der Gruppe ohne Schnuller um fast das Doppelte im Vergleich zu der Gruppe mit Schnuller. Zwei Minuten nach der Intervention liegen die ANI-Werte in der Schnullergruppe noch deutlich niedriger als vor der Intervention im Vergleich zu der Gruppe ohne Schnuller. Ohne Schnuller erreichen die Früh- und Neugeborenen vor der Intervention höhere ANI-Werte als mit Schnuller. In beiden untersuchten Gruppen sinken die ANI-Werte durch die Intervention

hoch signifikant. Nur in der Gruppe ohne Schnuller steigen die ANI-Werte nach der Intervention signifikant.

Nachdem ein Einfluss von nichtnutritivem Saugen auf das Schmerzempfinden nahe liegt, soll nun untersucht werden, ob die stationäre Aufenthaltsdauer Veränderungen des Vagotonus herbeiführt. Die Ergebnisse aus Tabelle 22 und Tabelle 23 sind in Abbildung 8 graphisch dargestellt.

**Tabelle 22: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t<sub>0</sub>, t<sub>1</sub> und t<sub>2</sub> bei einer Aufenthaltsdauer <7 Tage.**

<b>Zeitpunkt der Messung</b>	<b>ANI-Messwert</b>	<b>p-Wert</b>
<b>t<sub>0</sub>-t<sub>2</sub></b>	0,47853 ± 7,44224	p = 0,413
<b>t<sub>0</sub>-t<sub>1</sub></b>	2,80368 ± 5,71100	p < 0,001
<b>t<sub>2</sub>-t<sub>1</sub></b>	2,32515 ± 5,66763	p < 0,001

Der Mittelwert für t<sub>0</sub> unterscheidet sich hoch signifikant von dem Mittelwert für t<sub>1</sub>. Der Mittelwert für t<sub>2</sub> unterscheidet sich ebenfalls hoch signifikant von t<sub>1</sub>. t<sub>0</sub> und t<sub>2</sub> unterscheiden sich nicht signifikant.

**Tabelle 23: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t<sub>0</sub>, t<sub>1</sub> und t<sub>2</sub> bei einer Aufenthaltsdauer ab 7 Tagen.**

<b>Zeitpunkt der Messung</b>	<b>ANI-Messwert</b>	<b>p-Wert</b>
<b>t<sub>0</sub>-t<sub>2</sub></b>	0,21114 ± 9,29655	p = 0,675
<b>t<sub>0</sub>-t<sub>1</sub></b>	3,30792 ± 6,31121	p < 0,001
<b>t<sub>2</sub>-t<sub>1</sub></b>	3,09677 ± 6,54078	p < 0,001

Der Mittelwert für t<sub>0</sub> unterscheidet sich hoch signifikant von dem Mittelwert für t<sub>1</sub>. Der Mittelwert für t<sub>2</sub> unterscheidet sich ebenfalls hoch signifikant von t<sub>1</sub>. t<sub>0</sub> und t<sub>2</sub> unterscheiden sich nicht signifikant.



Der Mittelwert für  $t_0$  unterscheidet sich hoch signifikant von dem Mittelwert für  $t_1$ . Der Mittelwert für  $t_2$  unterscheidet sich ebenfalls hoch signifikant von  $t_1$ .  $t_0$  und  $t_2$  unterscheiden sich nicht signifikant.

Tabelle 25: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt  $t_0$ ,  $t_1$  und  $t_2$  mit Elternpräsenz.

Zeitpunkt der Messung	ANI-Messwert	p-Wert
$t_0-t_2$	$0,7333 \pm 7,87824$	$p = 0,724$
$t_0-t_1$	$4,0667 \pm 4,71270$	$p = 0,005$
$t_2-t_1$	$3,3333 \pm 4,85014$	$p = 0,019$

Der Mittelwert für  $t_0$  unterscheidet sich signifikant von dem Mittelwert für  $t_1$ . Der Mittelwert für  $t_2$  unterscheidet sich ebenfalls signifikant von  $t_1$ .  $t_0$  und  $t_2$  unterscheiden sich nicht signifikant.

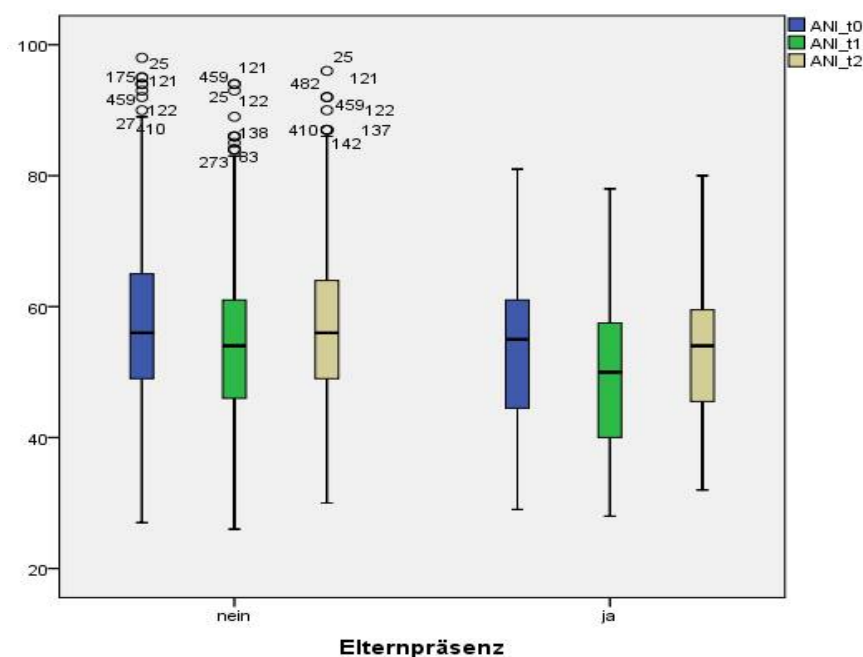


Abbildung 9: ANI-Veränderungen in Abhängigkeit von der Elternpräsenz.

Bei Früh- und Neugeborenen fallen die ANI-Werte durch die Intervention mit Elternpräsenz stärker ab als ohne Elternpräsenz. Nach der Intervention steigen die ANI-Werte mit Elternpräsenz wieder deutlich schneller als ohne Elternpräsenz. Vor der Intervention liegen die ANI-Werte mit Elternpräsenz deutlich niedriger als ohne Elternpräsenz. In beiden

untersuchten Gruppen sinken die ANI-Werte durch die Intervention signifikant und steigen nach der Intervention signifikant.

Nachdem der Zusammenhang zwischen Elternpräsenz und Vagotonus erfasst wurde, soll nun gezeigt werden, wie sich der Vagotonus bei Früh- und Neugeborenen unter oral zugeführter Sucrose verändert.

Die ANI- Messungen aus Tabelle 26 und Tabelle 27 sind in Abbildung 10 dargestellt.

**Tabelle 26: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t<sub>0</sub>, t<sub>1</sub> und t<sub>2</sub> ohne Sucrose.**

<b>Zeitpunkt der Messung</b>	<b>ANI-Messwert</b>	<b>p-Wert</b>
t <sub>0</sub> -t <sub>2</sub>	0,92958 ± 7,87140	p = 0,079
t <sub>0</sub> -t <sub>1</sub>	3,52817 ± 6,47277	p < 0,001
t <sub>2</sub> -t <sub>1</sub>	2,59859 ± 6,24082	p < 0,001

Der Mittelwert für t<sub>0</sub> unterscheidet sich hoch signifikant von dem Mittelwert für t<sub>1</sub>. Der Mittelwert für t<sub>2</sub> unterscheidet sich ebenfalls hoch signifikant von t<sub>1</sub>. t<sub>0</sub> und t<sub>2</sub> unterscheiden sich nicht signifikant.

**Tabelle 27: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t<sub>0</sub>, t<sub>1</sub> und t<sub>2</sub> mit Sucrose.**

<b>Zeitpunkt der Messung</b>	<b>ANI-Messwert</b>	<b>p-Wert</b>
t <sub>0</sub> -t <sub>2</sub>	0,51818 ± 8,50273	p = 0,367
t <sub>0</sub> -t <sub>1</sub>	2,65 ± 5,61393	p < 0,001
t <sub>2</sub> -t <sub>1</sub>	3,16818 ± 6,32195	p < 0,001

Der Mittelwert für t<sub>0</sub> unterscheidet sich hoch signifikant von dem Mittelwert für t<sub>1</sub>. Der Mittelwert für t<sub>2</sub> unterscheidet sich ebenfalls hoch signifikant von t<sub>1</sub>. t<sub>0</sub> und t<sub>2</sub> unterscheiden sich nicht signifikant.

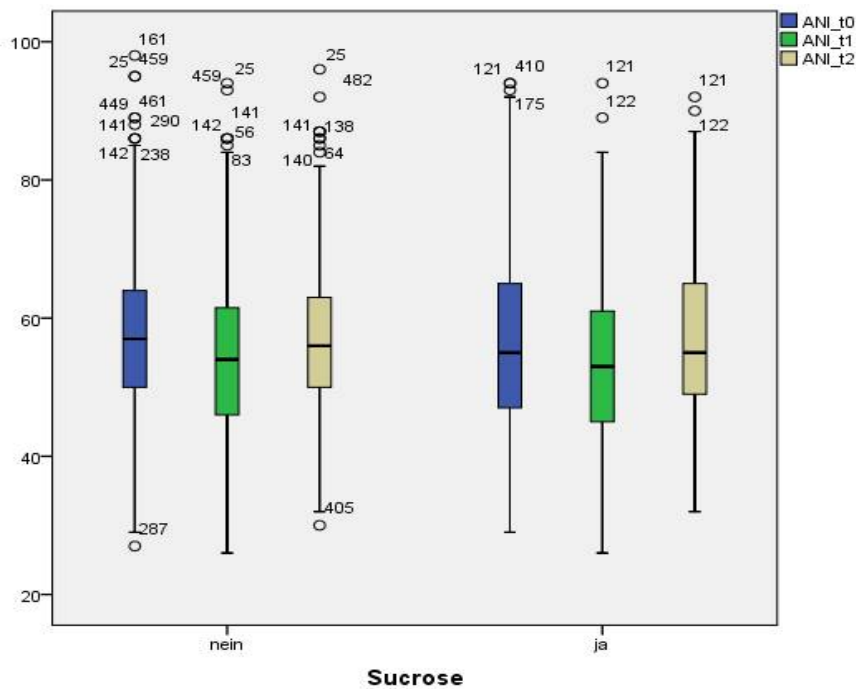


Abbildung 10: ANI-Veränderungen in Abhängigkeit von der Verwendung von oral zugeführter Sucrose.

Bei den Interventionen ohne Sucrose fallen die ANI-Werte durch die Intervention stärker ab als mit Sucrose. In der Gruppe mit Sucrose scheinen sich die Früh- und Neugeborenen besser von der Intervention zu erholen, da die ANI-Werte zwei Minuten nach der Intervention wieder stärker steigen als ohne Sucrose. Mit Sucrose liegen die ANI-Werte vor der Intervention jedoch deutlich unter den ANI-Werten ohne Sucrose. Durch die Intervention sinken die ANI-Werte in beiden Gruppen hoch signifikant und steigen nach der Intervention signifikant.

Da gezeigt wurde, inwiefern die orale Gabe von Sucrose den Vagotonus beeinflusst, wird nun der Zusammenhang zwischen Vagotonus und der Position die Früh- und Neugeborenen während der Intervention untersucht. Die ANI-Messungen aus Tabelle 28, Tabelle 29 und Tabelle 30 sind in Abbildung 11 gezeigt.

Tabelle 28: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 in Rückenlage.

Zeitpunkt der Messung	ANI-Messwert	p-Wert
t <sub>0</sub> -t <sub>2</sub>	0,26096 ± 8,78359	p = 0,516
t <sub>0</sub> -t <sub>1</sub>	3,14405 ± 6,17104	p < 0,001
t <sub>2</sub> -t <sub>1</sub>	2,88309 ± 6,18668	p < 0,001

Der Mittelwert für  $t_0$  unterscheidet sich hoch signifikant von dem Mittelwert für  $t_1$ . Der Mittelwert für  $t_2$  unterscheidet sich ebenfalls hoch signifikant von  $t_1$ .  $t_0$  und  $t_2$  unterscheiden sich nicht signifikant.

Tabelle 29: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt  $t_0$ ,  $t_1$  und  $t_2$  in Bauchlage.

Zeitpunkt der Messung	ANI-Messwert	p-Wert
$t_0-t_2$	$0,76190 \pm 8,40776$	$p = 0,682$
$t_0-t_1$	$3,71429 \pm 5,46025$	$p = 0,005$
$t_2-t_1$	$2,95238 \pm 8,37542$	$p = 0,122$

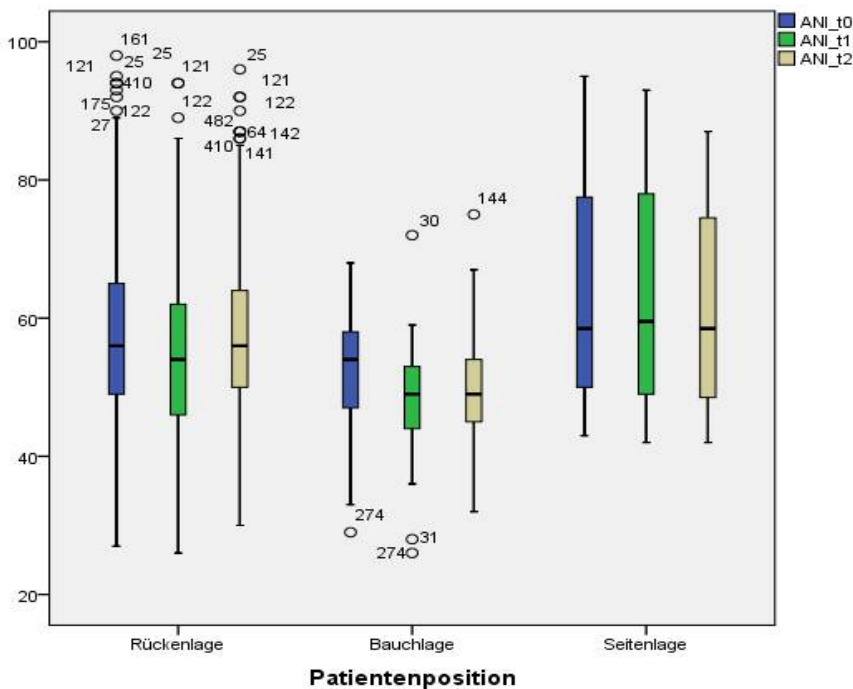
Der Mittelwert für  $t_0$  unterscheidet sich signifikant von dem Mittelwert für  $t_1$ . Der Mittelwert für  $t_2$  unterscheidet sich nicht signifikant von  $t_1$ .  $t_0$  und  $t_2$  unterscheiden sich ebenfalls nicht signifikant.

Tabelle 30: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt  $t_0$ ,  $t_1$  und  $t_2$  in Seitenlage.

Zeitpunkt der Messung	ANI-Messwert	p-Wert
$t_0-t_2$	$2,25 \pm 4,19325$	$p = 0,362$
$t_0-t_1$	$0,25 \pm 2,21736$	$p = 0,836$
$t_2-t_1$	$2 \pm 2,70801$	$p = 0,236$

Der Mittelwert für  $t_0$  unterscheidet sich nicht signifikant von dem Mittelwert für  $t_1$ . Der Mittelwert für  $t_2$  unterscheidet sich auch nicht signifikant von  $t_1$ .  $t_0$  und  $t_2$  unterscheiden sich ebenfalls nicht signifikant.





**Abbildung 11: ANI-Veränderungen in Abhängigkeit von der Patientenposition.**

Die ANI-Werte fallen durch die Intervention in Seitenlage am wenigsten ab, dies ist jedoch aufgrund der geringen Fallzahl nur eingeschränkt zu beurteilen. In Rücken- und Bauchlage sinkt der ANI vergleichbar stark ab, in Bauchlage etwas stärker. Nach der Intervention erholen sich die Früh- und Neugeborenen in Rücken- und Bauchlage gleich, die ANI-Werte unterscheiden sich kaum. Auffällig ist jedoch, dass die ANI-Werte vor der Intervention in Rückenlage um mehr als 5 höher liegen als die ANI-Werte in Bauchlage. In Seitenlage sind die ANI-Werte vor der Intervention am höchsten. In Rückenlage und in Bauchlage sinken die ANI-Werte durch die Intervention signifikant. Nur in Rückenlage steigen die ANI-Werte nach der Intervention signifikant. In Seitenlage verändern sich die ANI-Werte durch die Intervention nicht signifikant.

Nachdem gezeigt wurde, dass die Position des Patienten während der Intervention einen geringen Einfluss auf den Vagotonus hat, soll nun untersucht werden, ob es einen Zusammenhang zwischen Interventionsintervall und Vagotonus gibt. Das durchschnittliche Interventionsintervall liegt bei  $24,00 + (\text{lqr } 70,75)$  h. Die Messergebnisse aus Tabelle 31 und Tabelle 32 sind in Abbildung 12 dargestellt.

Tabelle 31: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t<sub>0</sub>, t<sub>1</sub> und t<sub>2</sub> bei einem Interventionsintervall > 24 Stunden.

Zeitpunkt der Messung	ANI-Messwert	p-Wert
t <sub>0</sub> -t <sub>2</sub>	0,69945 ± 9,84899	p = 0,338
t <sub>0</sub> -t <sub>1</sub>	4,17486 ± 6,65739	p < 0,001
t <sub>2</sub> -t <sub>1</sub>	3,47541 ± 6,91615	p < 0,001

Der Mittelwert für t<sub>0</sub> unterscheidet sich hoch signifikant von dem Mittelwert für t<sub>1</sub>. Der Mittelwert für t<sub>2</sub> unterscheidet sich ebenfalls hoch signifikant von t<sub>1</sub>. t<sub>0</sub> und t<sub>2</sub> unterscheiden sich nicht signifikant.

Tabelle 32: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t<sub>0</sub>, t<sub>1</sub> und t<sub>2</sub> bei einem Interventionsintervall von max. 24 Stunden.

Zeitpunkt der Messung	ANI-Messwert	p-Wert
t <sub>0</sub> -t <sub>2</sub>	0,06854 ± 8,03595	p = 0,879
t <sub>0</sub> -t <sub>1</sub>	2,55763 ± 5,72363	p < 0,001
t <sub>2</sub> -t <sub>1</sub>	2,48910 ± 5,86201	p < 0,001

Der Mittelwert für t<sub>0</sub> unterscheidet sich hoch signifikant von dem Mittelwert für t<sub>1</sub>. Der Mittelwert für t<sub>2</sub> unterscheidet sich ebenfalls hoch signifikant von t<sub>1</sub>. t<sub>0</sub> und t<sub>2</sub> unterscheiden sich nicht signifikant.

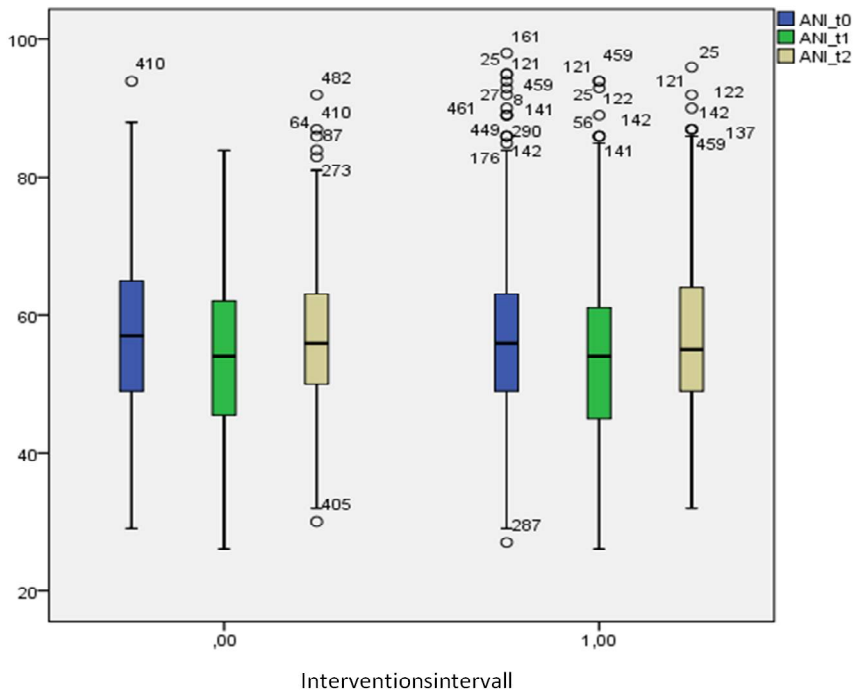


Abbildung 12: ANI-Veränderungen bei kurzem (1,00) und langem (0,00) Interventionsintervall.

Bei Früh- und Neugeborenen, bei denen die letzte Intervention mehr als 24 h zurück liegt, sinken die ANI-Werte durch die Intervention deutlich stärker. Die ANI-Werte steigen nach der Intervention aber auch deutlicher an. Die ANI-Werte vor der Intervention unterscheiden sich in den beiden Gruppen kaum. Durch die Intervention sinken in beiden Gruppen die ANI-Werte signifikant und steigen nach der Intervention signifikant an.

Nachdem der Zusammenhang zwischen Interventionsintervall und ANI untersucht wurde, ist weiterhin interessant, ob der Abstand zwischen Nahrung und Intervention Einfluss auf den ANI nimmt. Das durchschnittliche Nahrungsintervall vor den Interventionen liegt bei  $2,25 +$  (Iqr 2,00) h. Die ANI-Messungen aus Tabelle 33 und Tabelle 34 sind in Abbildung 13 aufgezeigt.

Tabelle 33: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 bei einem Nahrungsintervall von max. 2,25 Stunden.

Zeitpunkt der Messung	ANI-Messwert	p-Wert
t <sub>0</sub> -t <sub>2</sub>	0,84291 ± 8,41714	p = 0,107
t <sub>0</sub> -t <sub>1</sub>	3,40996 ± 6,10521	p < 0,001
t <sub>2</sub> -t <sub>1</sub>	2,56705 ± 6,04409	p < 0,001

Der Mittelwert für  $t_0$  unterscheidet sich hoch signifikant von dem Mittelwert für  $t_1$ . Der Mittelwert für  $t_2$  unterscheidet sich ebenfalls hoch signifikant von  $t_1$ .  $t_0$  und  $t_2$  unterscheiden sich nicht signifikant.

Tabelle 34: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt  $t_0$ ,  $t_1$  und  $t_2$  bei einem Nahrungsintervall > 2,25 Stunden.

Zeitpunkt der Messung	ANI-Messwert	p-Wert
$t_0-t_2$	$0,28807 \pm 9,04165$	$p = 0,620$
$t_0-t_1$	$2,86008 \pm 6,14065$	$p < 0,001$
$t_2-t_1$	$3,14815 \pm 6,51593$	$p < 0,001$

Der Mittelwert für  $t_0$  unterscheidet sich hoch signifikant von dem Mittelwert für  $t_1$ . Der Mittelwert für  $t_2$  unterscheidet sich ebenfalls hoch signifikant von  $t_1$ .  $t_0$  und  $t_2$  unterscheiden sich nicht signifikant.

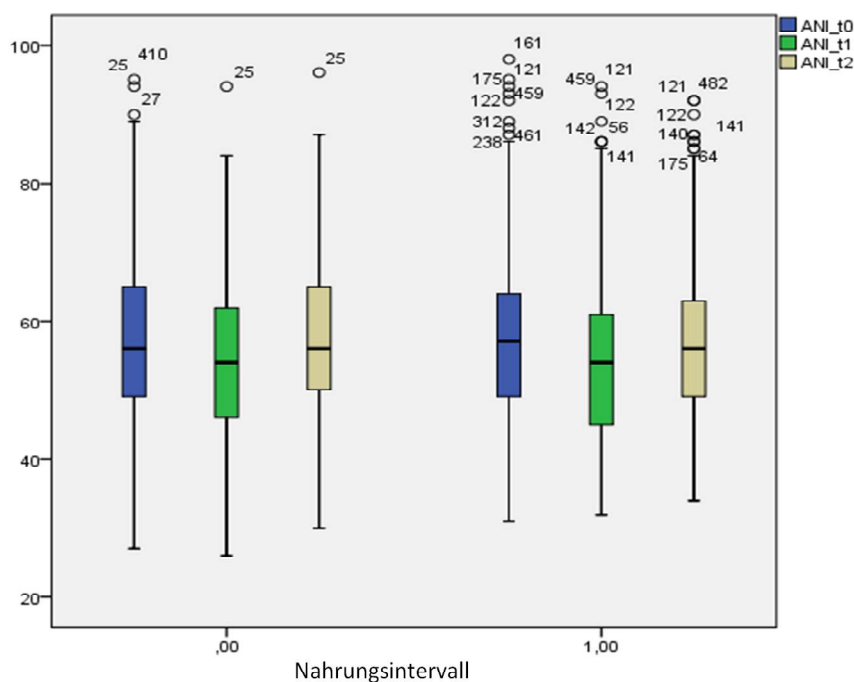


Abbildung 13: ANI-Veränderungen bei kurzem (1,00) und langem (0,00) Nahrungsintervall.

Wenn die Nahrung kürzere Zeit zurück liegt, sinken die ANI-Werte durch die Intervention deutlicher ab als bei längerer Nahrungskarenz. Auch steigen die ANI-Werte nach der Intervention in der Gruppe mit längeren Nahrungspausen deutlicher. Der ANI-Wert vor der

Intervention liegt in beiden Gruppen vergleichbar hoch, in der Gruppe mit kürzerem Nahrungsintervall etwas höher. Durch die Intervention sinken in beiden Gruppen die ANI-Werte hoch signifikant und steigen nach der Intervention signifikant an.

Da gezeigt wurde, dass der Zeitpunkt der letzten Nahrung Einfluss auf den ANI hat, soll nun untersucht werden, welche Auswirkungen die einzelnen Interventionen auf den Vagotonus haben. Bezogen auf die kapilläre BE an der Ferse zeigt Abbildung 14 die Messergebnisse aus Tabelle 35.

Tabelle 35: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t<sub>0</sub>, t<sub>1</sub> und t<sub>2</sub> bei kapillärer Blutentnahme.

Zeitpunkt der Messung	ANI-Messwert	p-Wert
t <sub>0</sub> -t <sub>2</sub>	0,3125 ± 8,37905	p = 0,959
t <sub>0</sub> -t <sub>1</sub>	2,83854 ± 5,81476	p < 0,001
t <sub>2</sub> -t <sub>1</sub>	2,80729 ± 6,46451	p < 0,001

Der Mittelwert für t<sub>0</sub> unterscheidet sich hoch signifikant von dem Mittelwert für t<sub>1</sub>. Der Mittelwert für t<sub>2</sub> unterscheidet sich ebenfalls hoch signifikant von t<sub>1</sub>. t<sub>0</sub> und t<sub>2</sub> unterscheiden sich nicht signifikant.

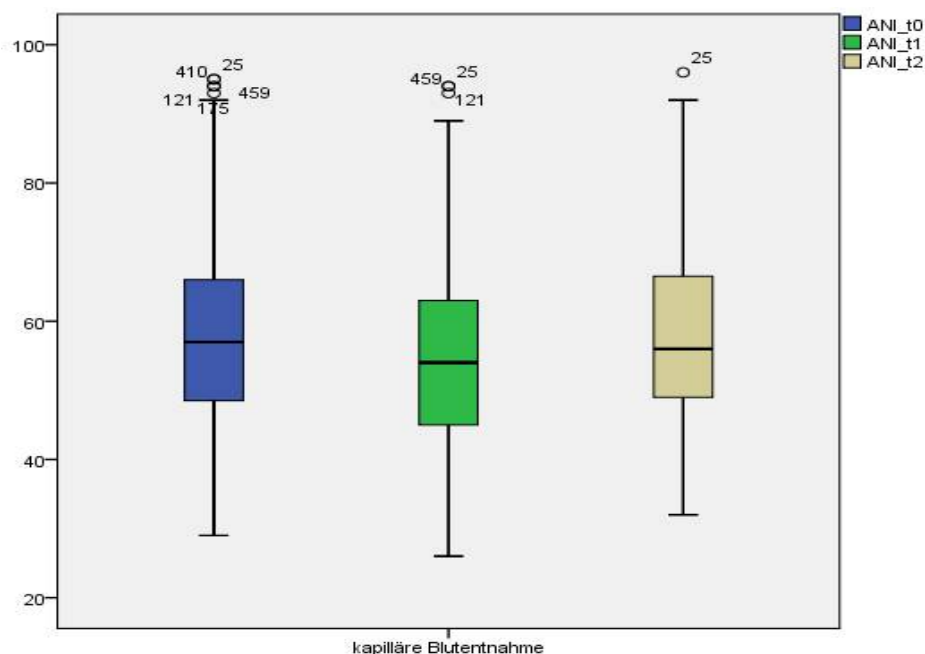


Abbildung 14: ANI-Veränderungen bei kapillärer Blutentnahme.

Abbildung 15 zeigt die erhobenen Messwerte aus Tabelle 36 für venöse BE.

Tabelle 36: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 bei venöser Blutentnahme.

Zeitpunkt der Messung	ANI-Messwert	p-Wert
t <sub>0</sub> -t <sub>2</sub>	0,83938 ± 9,20485	p = 0,207
t <sub>0</sub> -t <sub>1</sub>	3,53886 ± 6,51759	p < 0,001
t <sub>2</sub> -t <sub>1</sub>	2,69948 ± 6,16127	p < 0,001

Der Mittelwert für t<sub>0</sub> unterscheidet sich hoch signifikant von dem Mittelwert für t<sub>1</sub>. Der Mittelwert für t<sub>2</sub> unterscheidet sich ebenfalls hoch signifikant von t<sub>1</sub>. t<sub>0</sub> und t<sub>2</sub> unterscheiden sich nicht signifikant.

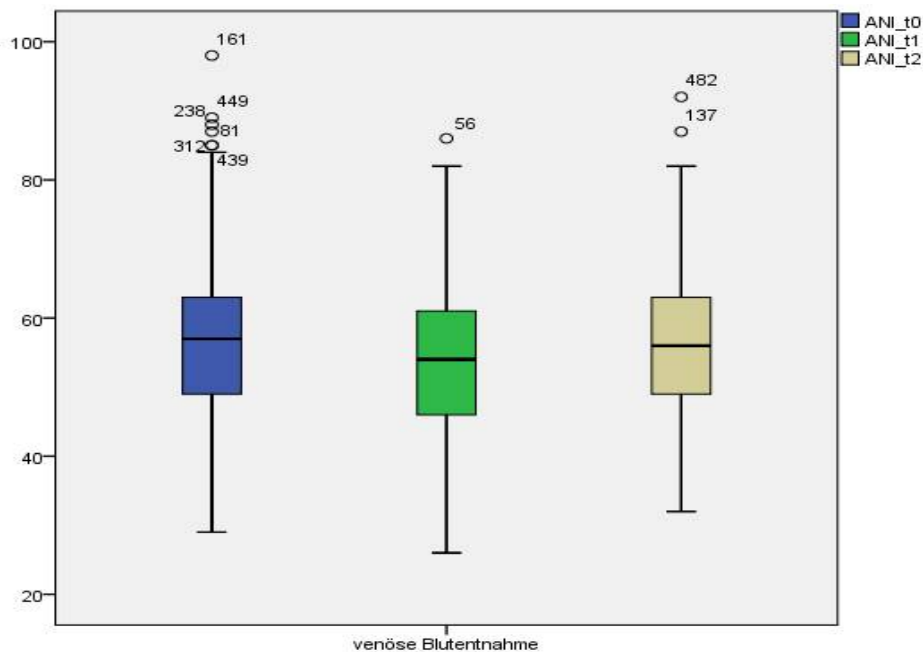


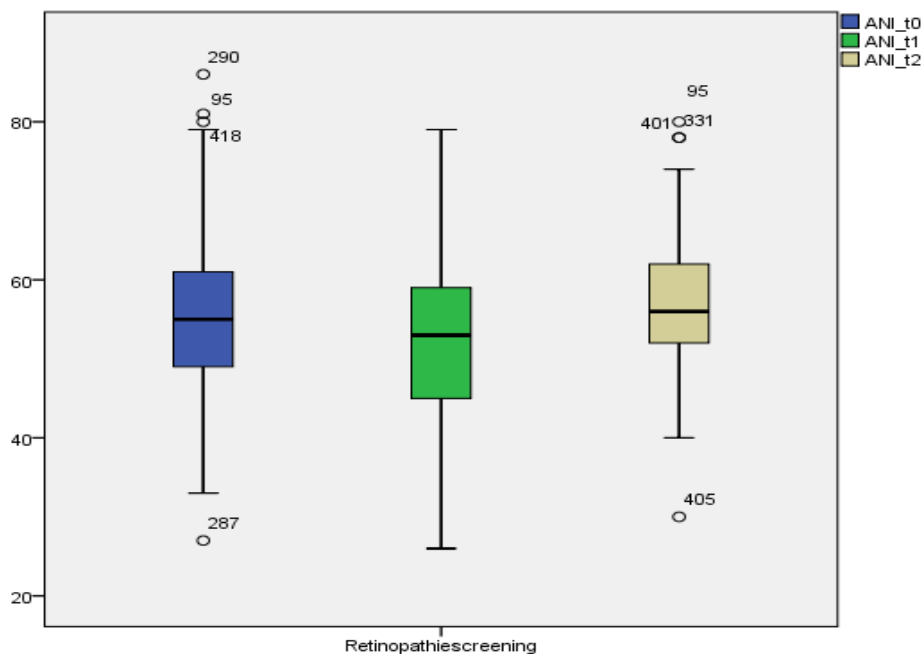
Abbildung 15: ANI-Veränderungen bei venöser Blutentnahme.

Abbildung 16 zeigt die ANI-Messwerte aus Tabelle 37 für das Retinopathiescreening.

Tabelle 37: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 bei Retinopathiescreening.

Zeitpunkt der Messung	ANI-Messwert	p-Wert
t <sub>0</sub> -t <sub>2</sub>	1,06494 ± 9,62773	p = 0,335
t <sub>0</sub> -t <sub>1</sub>	3,41558 ± 6,16089	p < 0,001
t <sub>2</sub> -t <sub>1</sub>	4,48052 ± 6,16089	p < 0,001

Der Mittelwert für  $t_0$  unterscheidet sich hoch signifikant von dem Mittelwert für  $t_1$ . Der Mittelwert für  $t_2$  unterscheidet sich ebenfalls hoch signifikant von  $t_1$ .  $t_0$  und  $t_2$  unterscheiden sich nicht signifikant.



**Abbildung 16: ANI-Veränderungen bei Retinopathiescreening.**

Durch eine venöse BE sinken die ANI-Werte deutlicher als durch eine kapilläre BE. Mit gerundet 3,54 ANI-Punkten sinken die ANI-Werte durch eine venöse BE im Vergleich zu allen erfassten Interventionen mit hoher Fallzahl am stärksten ab. Nach zwei Minuten steigen die ANI-Werte bei beiden BE vergleichbar an, nach einer kapillären BE etwas mehr. Beim Retinopathiescreening sinken die ANI-Werte am zweitstärksten ab, erholen sich nach zwei Minuten aber am stärksten mit gerundet 4,48 ANI-Punkten. Sowohl bei der venösen und kapillären BE, als auch beim Retinopathiescreening sinken die ANI-Werte durch die Intervention signifikant ab und steigen nach der Intervention signifikant an. Aufgrund der geringen Fallzahl verändern sich die ANI-Werte bei der Versorgung, der ZVK-Anlage und dem endotrachealen Absaugen nicht. In den dokumentierten Fällen sinken die ANI-Werte beim endotrachealen Absaugen mit gerundet 5,8 Punkten noch stärker ab als bei der venösen BE. Einen Sonderfall bildet die ZVK-Anlage. Durch die Intervention steigen die ANI-Werte sogar minimal und sinken nach der Intervention weiter ab. Für die Interventionen Intubation, nasales Absaugen, Nähen, Anlage einer AK, Rickhampunktion, Anlage Magensonde, intramuskuläre Injektion und Anlage einer Drainage liegen zu geringe Fallzahlen vor.

Nachdem nun dargestellt wurde, inwieweit die einzelnen Interventionen Einfluss auf den ANI nehmen, soll nun betrachtet werden, ob es einen Zusammenhang zwischen Dauer des Schmerzreizes und Vagotonus gibt. Im Durchschnitt dauert eine venöse BE  $180,00 + (\text{Iqr } 136,50)$  sec. Abbildung 17 zeigt die ANI-Messwerte aus Tabelle 38 und Tabelle 39 zu venösen BE.

**Tabelle 38: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t<sub>0</sub>, t<sub>1</sub> und t<sub>2</sub> bei venösen Blutentnahmen, die max. 180 sec dauern.**

Zeitpunkt der Messung	ANI-Messwert	p-Wert
t <sub>0</sub> -t <sub>2</sub>	1,11000 ± 9,95028	p = 0,267
t <sub>0</sub> -t <sub>1</sub>	3,89000 ± 7,37303	p < 0,001
t <sub>2</sub> -t <sub>1</sub>	2,78000 ± 6,82920	p < 0,001

Der Mittelwert für t<sub>0</sub> unterscheidet sich hoch signifikant von dem Mittelwert für t<sub>1</sub>. Der Mittelwert für t<sub>2</sub> unterscheidet sich ebenfalls hoch signifikant von t<sub>1</sub>. t<sub>0</sub> und t<sub>2</sub> unterscheiden sich nicht signifikant.

**Tabelle 39: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t<sub>0</sub>, t<sub>1</sub> und t<sub>2</sub> bei venösen Blutentnahmen, die länger als 180 sec dauern.**

Zeitpunkt der Messung	ANI-Messwert	p-Wert
t <sub>0</sub> -t <sub>2</sub>	0,54839 ± 8,37376	p = 0,529
t <sub>0</sub> -t <sub>1</sub>	3,16129 ± 5,46588	p < 0,001
t <sub>2</sub> -t <sub>1</sub>	2,61290 ± 5,38725	p < 0,001

Der Mittelwert für t<sub>0</sub> unterscheidet sich hoch signifikant von dem Mittelwert für t<sub>1</sub>. Der Mittelwert für t<sub>2</sub> unterscheidet sich ebenfalls hoch signifikant von t<sub>1</sub>. t<sub>0</sub> und t<sub>2</sub> unterscheiden sich nicht signifikant.



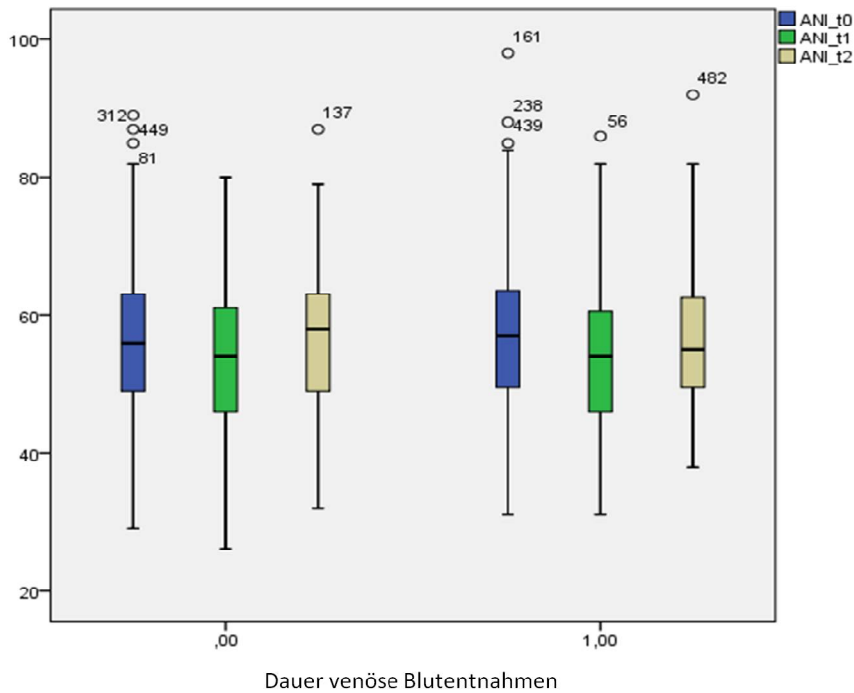


Abbildung 17: ANI-Veränderungen bei kurzen (1,00) und langen (0,00) venösen Blutentnahmen.

Bei den kürzer dauernden venösen BE sinken die ANI-Werte durch die Intervention etwas mehr als bei den länger dauernden Entnahmen. Eine mögliche Erklärung ist das Verhältnis aus kurzem Schmerz durch den Einstich und dem langen vermutlich schmerzfreien Füllen des Blutröhrchens. Nach der Intervention steigen die ANI-Werte bei den kürzer dauernden Entnahmen minimal stärker an. In beiden Gruppen fallen die ANI-Werte durch die Intervention hoch signifikant ab und steigen nach der Intervention signifikant an. Im Durchschnitt dauern kapilläre BE 80,50 + (Iqr 73,50) sec. Abbildung 18 zeigt graphisch die Messergebnisse aus Tabelle 40 und Tabelle 41 zu kapillären BE.

Tabelle 40: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 bei kapillären Blutentnahmen, die max. 80,5 sec dauern.

Zeitpunkt der Messung	ANI-Messwert	p-Wert
t <sub>0</sub> -t <sub>2</sub>	0,58333 ± 7,81586	p = 0,466
t <sub>0</sub> -t <sub>1</sub>	2,54167 ± 4,84696	p < 0,001
t <sub>2</sub> -t <sub>1</sub>	1,95833 ± 6,19153	p = 0,003

Der Mittelwert für  $t_0$  unterscheidet sich hoch signifikant von dem Mittelwert für  $t_1$ . Der Mittelwert für  $t_2$  unterscheidet sich signifikant von  $t_1$ .  $t_0$  und  $t_2$  unterscheiden sich nicht signifikant.

Tabelle 41: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt  $t_0$ ,  $t_1$  und  $t_2$  bei kapillären Blutentnahmen, die länger als 80,5 sec dauern.

Zeitpunkt der Messung	ANI-Messwert	p-Wert
$t_0-t_2$	$0,52083 \pm 8,91360$	$p = 0,568$
$t_0-t_1$	$3,13542 \pm 6,65641$	$p < 0,001$
$t_2-t_1$	$3,65625 \pm 6,65041$	$p < 0,001$

Der Mittelwert für  $t_0$  unterscheidet sich hoch signifikant von dem Mittelwert für  $t_1$ . Der Mittelwert für  $t_2$  unterscheidet sich ebenfalls hoch signifikant von  $t_1$ .  $t_0$  und  $t_2$  unterscheiden sich nicht signifikant.

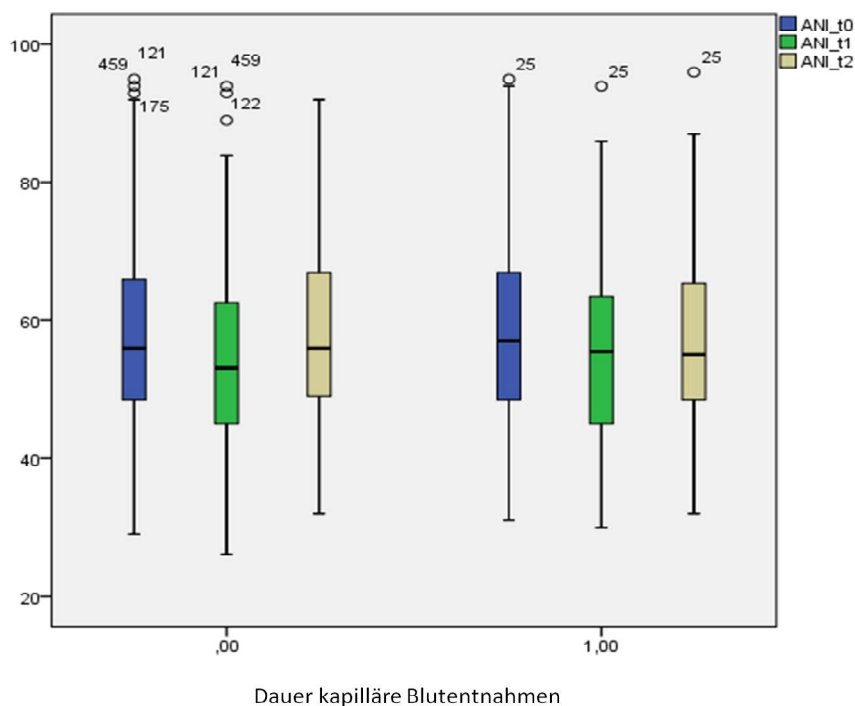


Abbildung 18: ANI-Veränderungen bei kurzen (1,00) und langen (0,00) kapillären Blutentnahmen.

Bei den länger dauernden kapillären BE sinken die ANI-Werte durch die Intervention deutlich stärker ab als bei kurzen Entnahmen. Hier spielt das starke und womöglich schmerzhafte Drücken der Ferse eine Rolle. Nach einer länger dauernden BE steigen die ANI-Werte

deutlich schneller an als nach einer kurzen Entnahme. In beiden Fällen sinken die ANI-Werte durch die Intervention hoch signifikant ab und steigen nach der Intervention signifikant an. Nachdem ein Zusammenhang zwischen Dauer der Intervention und ANI erstellt wurde, ist nun interessant, ob die Anzahl an Versuche, die für eine Intervention benötigt werden, Einfluss auf den Vagotonus bei Früh- und Neugeborenen nimmt. Abbildung 19 stellt grafisch die ANI-Messungen aus Tabelle 42 und Tabelle 43 dar.

**Tabelle 42: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t<sub>0</sub>, t<sub>1</sub> und t<sub>2</sub> bei Interventionen, die mehr als einen Versuch benötigen.**

Zeitpunkt der Messung	ANI-Messwert	p-Wert
t <sub>0</sub> -t <sub>2</sub>	0,10811 ± 6,59946	p = 0,842
t <sub>0</sub> -t <sub>1</sub>	1,75000 ± 5,12281	p < 0,001
t <sub>2</sub> -t <sub>1</sub>	1,85811 ± 5,37823	p < 0,001

Der Mittelwert für t<sub>0</sub> unterscheidet sich hoch signifikant von dem Mittelwert für t<sub>1</sub>. Der Mittelwert für t<sub>2</sub> unterscheidet sich ebenfalls hoch signifikant von t<sub>1</sub>. t<sub>0</sub> und t<sub>2</sub> unterscheiden sich nicht signifikant.

**Tabelle 43: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t<sub>0</sub>, t<sub>1</sub> und t<sub>2</sub> bei Interventionen, die einen Versuch benötigen.**

Zeitpunkt der Messung	ANI-Messwert	p-Wert
t <sub>0</sub> -t <sub>2</sub>	0,46629 ± 9,48365	p = 0,354
t <sub>0</sub> -t <sub>1</sub>	3,72472 ± 6,41060	p < 0,001
t <sub>2</sub> -t <sub>1</sub>	3,25843 ± 6,57743	p < 0,001

Der Mittelwert für t<sub>0</sub> unterscheidet sich hoch signifikant von dem Mittelwert für t<sub>1</sub>. Der Mittelwert für t<sub>2</sub> unterscheidet sich ebenfalls hoch signifikant von t<sub>1</sub>. t<sub>0</sub> und t<sub>2</sub> unterscheiden sich nicht signifikant.

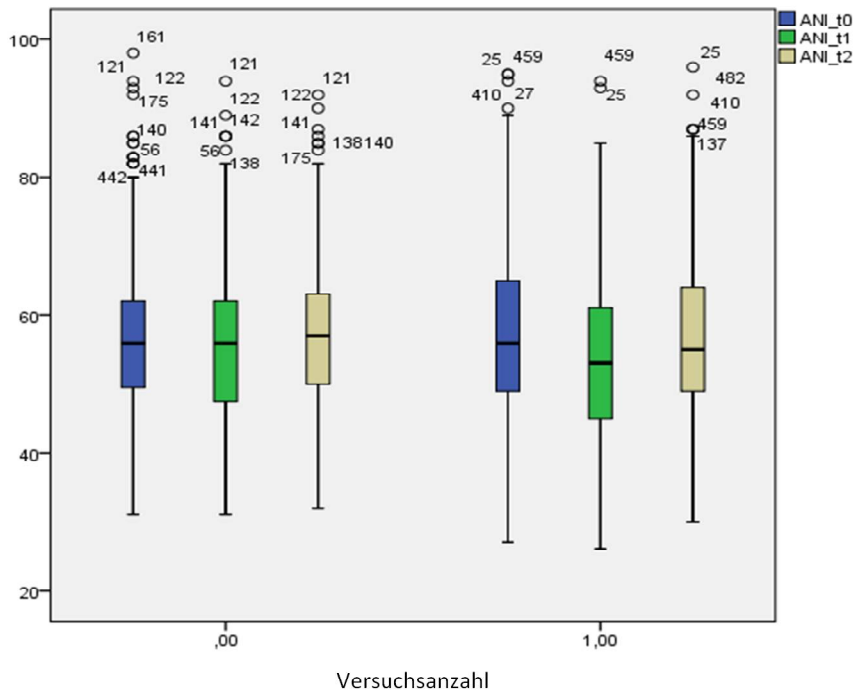


Abbildung 19: ANI-Veränderungen bei einem Versuch (1,00) und mehreren Versuchen (0,00).

In der Gruppe mit nur einem benötigten Versuch sinken die ANI-Werte durch die Intervention mehr als doppelt so stark als in der Gruppe mit mehreren Versuchen. Nach der Intervention steigen die ANI-Werte in der Gruppe mit einem Versuch annähernd doppelt so stark als in der anderen Gruppe. Die ANI-Werte vor der Intervention liegen in beiden Gruppen vergleichbar hoch, in der Gruppe mit mehr als einem benötigten Versuch sogar etwas höher. In beiden Gruppen fallen die ANI-Werte durch die Intervention signifikant ab und steigen nach der Intervention signifikant an.

Nachdem gezeigt wurde, dass die Versuchsanzahl Einfluss auf den ANI nimmt, soll nun untersucht werden, ob es einen Zusammenhang zwischen Vagotonus und den einzelnen Medikamenten gibt. Tabelle 44 zeigt die ANI-Messungen bei Interventionen ohne jegliche Medikation, die in Abbildung 20 veranschaulicht sind.

Tabelle 44: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 bei Interventionen ohne Medikation.

Zeitpunkt der Messung	ANI-Messwert	p-Wert
t <sub>0</sub> -t <sub>2</sub>	0,31681 ± 8,87597	p = 0,442
t <sub>0</sub> -t <sub>1</sub>	3,24784 ± 6,17395	p < 0,001
t <sub>2</sub> -t <sub>1</sub>	2,93103 ± 6,40000	p < 0,001

Der Mittelwert für  $t_0$  unterscheidet sich hoch signifikant von dem Mittelwert für  $t_1$ . Der Mittelwert für  $t_2$  unterscheidet sich ebenfalls hoch signifikant von  $t_1$ .  $t_0$  und  $t_2$  unterscheiden sich nicht signifikant.

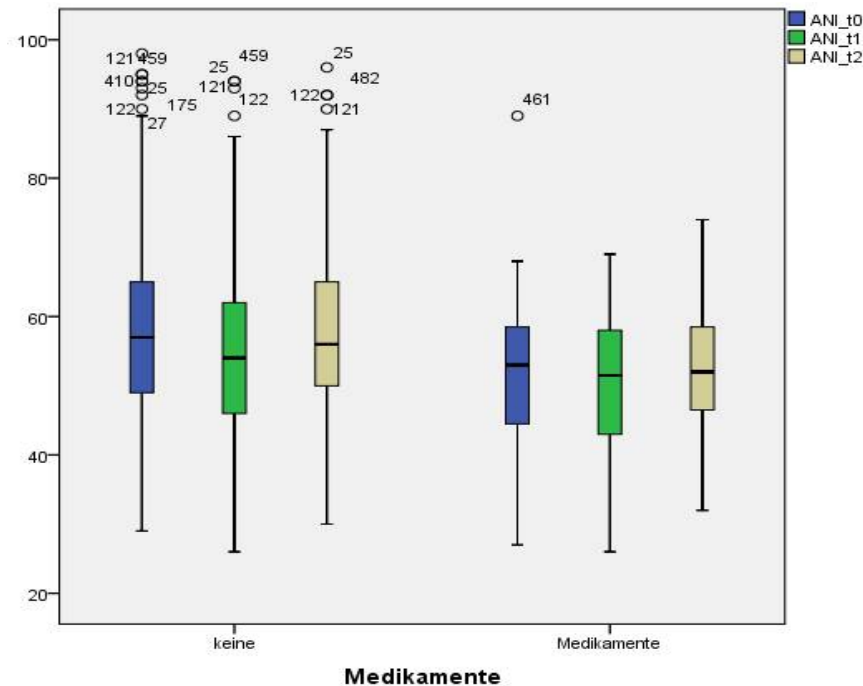


Abbildung 20: ANI-Veränderungen ohne Einfluss von Medikamenten.

Abbildung 21 zeigt die ANI-Messungen aus Tabelle 45 bei Interventionen unter dem Einfluss von Opioiden.

Tabelle 45: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt  $t_0$ ,  $t_1$  und  $t_2$  bei Interventionen unter dem Einfluss von Opioiden.

Zeitpunkt der Messung	ANI-Messwert	p-Wert
$t_0-t_2$	$0,37037 \pm 6,35579$	$p = 0,764$
$t_0-t_1$	$1,1111 \pm 5,01025$	$p = 0,260$
$t_2-t_1$	$1,48148 \pm 4,12656$	$p = 0,073$

Der Mittelwert für  $t_0$  unterscheidet sich nicht signifikant von dem Mittelwert für  $t_1$ . Der Mittelwert für  $t_2$  unterscheidet sich ebenfalls nicht signifikant von  $t_1$ .  $t_0$  und  $t_2$  unterscheiden sich auch nicht signifikant.

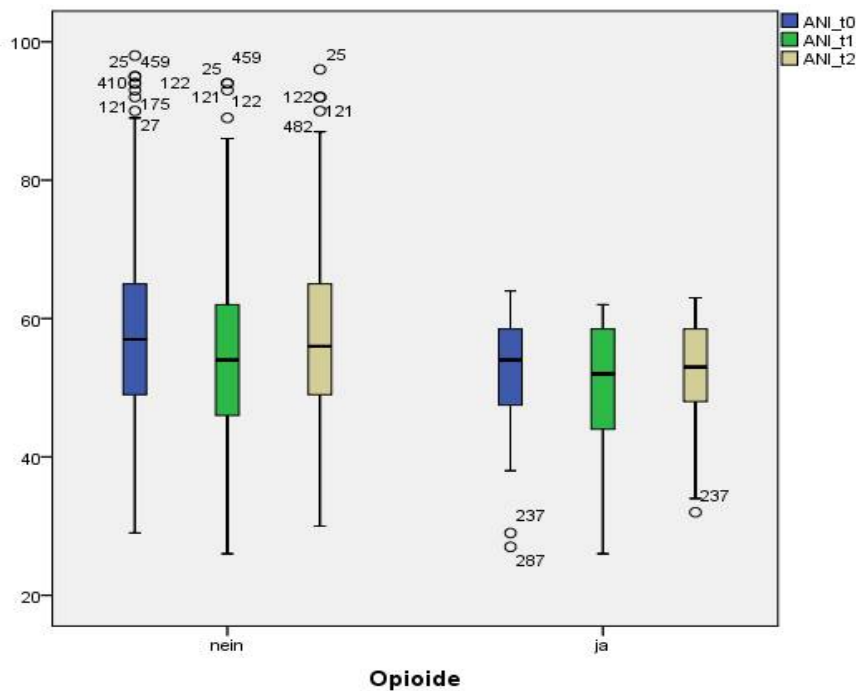


Abbildung 21: ANI-Veränderungen unter dem Einfluss von Opioiden.

Für Interventionen unter dem Einfluss von Midazolam zeigt Abbildung 22 die ANI-Messwerte aus Tabelle 46.

Tabelle 46: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t<sub>0</sub>, t<sub>1</sub> und t<sub>2</sub> bei Interventionen unter dem Einfluss von Midazolam.

Zeitpunkt der Messung	ANI-Messwert	p-Wert
t <sub>0</sub> -t <sub>2</sub>	0,88889 ± 4,44914	p = 0,309
t <sub>0</sub> -t <sub>1</sub>	1,59259 ± 4,45714	p = 0,075
t <sub>2</sub> -t <sub>1</sub>	0,70370 ± 3,36057	p = 0,287

Der Mittelwert für t<sub>0</sub> unterscheidet sich nicht signifikant von dem Mittelwert für t<sub>1</sub>. Der Mittelwert für t<sub>2</sub> unterscheidet sich ebenfalls nicht signifikant von t<sub>1</sub>. t<sub>0</sub> und t<sub>2</sub> unterscheiden sich auch nicht signifikant.

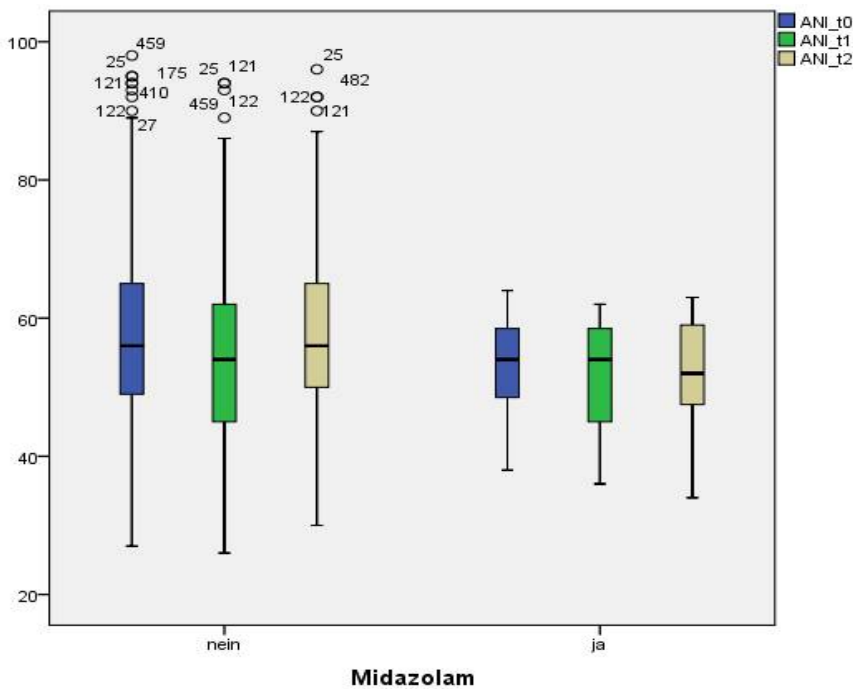


Abbildung 22: ANI-Veränderungen unter dem Einfluss von Midazolam.

In der Gruppe, hier eine hohe Fallzahl ohne Medikamente, sinken die ANI-Werte durch die Intervention hoch signifikant ab und steigen nach der Intervention signifikant an. Unter Opioiden oder Midazolam sinken die ANI-Werte durch die Intervention weniger ab als ohne Medikamente, nach zwei Minuten steigen die ANI-Werte ohne Medikamente jedoch deutlicher. Dies spricht gegen die Annahme aus (17), dass Midazolam keinen Einfluss auf das Schmerzempfinden habe. Ohne Medikamente sind die ANI-Werte vor der Intervention deutlich höher als unter Opioiden oder Midazolam, was für eine Verwendung dieser Medikamente ausschließlich in Verbindung mit schmerzhaften Interventionen spricht. Unter Midazolam steigen die ANI-Werte nach der Intervention relativ gering an.

Die Kernaussagen zu den ANI-Werten im Vergleich sind in diesem Abschnitt dargelegt. Weitere Ergebnisse hinsichtlich ANI-Werten in Abhängigkeit von einzelnen Interventionen wie Wundversorgung, ZVK-Anlage, AK-Anlage, Legen einer Magensonde, Legen von Drainagen, Intubationen, Extubationen, Rickham-Punktionen, intramuskuläre Injektionen, Nähen, nasales Absaugen und endotracheales Absaugen, dem Einfluss von Medikamenten wie Muskelrelaxans, Ibuprofen, Paracetamol und Beta-Blockern, der Vigilanz und dem Down Syndrom werden aufgrund der geringen Fallzahl ( $n < 16$ ) hier nicht weiter betrachtet und in dieser Arbeit aufgeführt.

### 4.3 Die Herzfrequenz als Maß für potentielle Schmerzen

Nachdem im vorherigen Kapitel auf die Variabilität des Vagotonus eingegangen wurde, soll im folgenden Abschnitt der Zusammenhang zwischen Veränderungen der HF und potentiell schmerzhaften Interventionen untersucht werden. Abbildung 23 zeigt graphisch die Messwerte aus Tabelle 47 bezogen auf alle 504 Interventionen.

Tabelle 47: Veränderungen der Herzfrequenz zum Zeitpunkt t<sub>0</sub>, t<sub>1</sub> und t<sub>2</sub> bei allen 504 Interventionen.

Zeitpunkt der Messung	Messwert der HF	p-Wert
t <sub>0</sub> -t <sub>2</sub>	9,8333 ± 23,07822	p < 0,001
t <sub>0</sub> -t <sub>1</sub>	17,83135 ± 22,06139	p < 0,001
t <sub>2</sub> -t <sub>1</sub>	7,99802 ± 18,29453	p < 0,001

Der Mittelwert für t<sub>0</sub> liegt bei 162,0476 ± 22,66950 und unterscheidet sich hoch signifikant von dem Mittelwert für t<sub>1</sub> mit 179,8790 ± 23,31143. Der Mittelwert für t<sub>2</sub> beträgt 171,8810 ± 23,71546 und unterscheidet sich ebenfalls hoch signifikant von t<sub>1</sub>. t<sub>0</sub> und t<sub>2</sub> unterscheiden sich auch hoch signifikant.

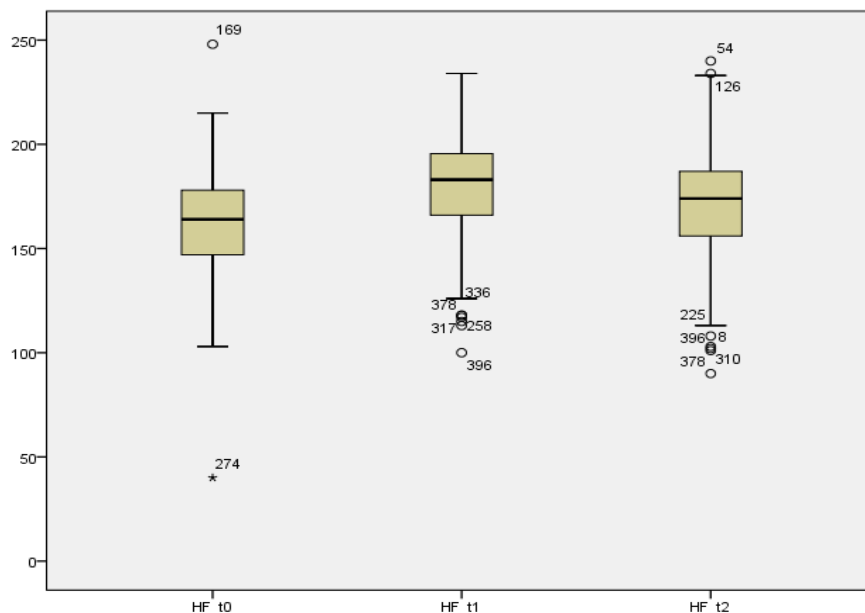


Abbildung 23: Veränderung der Herzfrequenz zu Zeitpunkt t<sub>0</sub>, t<sub>1</sub> und t<sub>2</sub>.

Nachdem auf die Variabilität der HF in der Gesamtheit aller Interventionen eingegangen wurde, soll nun untersucht werden, ob es hierbei Unterschiede zwischen den Geschlechtern



gibt. Abbildung 24 und Abbildung 25 stellen die Messungen der HF aus Tabelle 48 graphisch dar.

Tabelle 48: Veränderungen der Herzfrequenz zum Zeitpunkt  $t_0$ ,  $t_1$  und  $t_2$  bei beiden Geschlechtern.

Zeitpunkt der Messung	Messwert der HF	
	Weiblich	Männlich
$t_0$	164,7053 $\pm$ 22,01754	160,1953 $\pm$ 22,96815
$t_1$	182,3913 $\pm$ 23,28582	178,1279 $\pm$ 23,20772
$t_2$	173,8213 $\pm$ 24,95086	170,5286 $\pm$ 22,75991

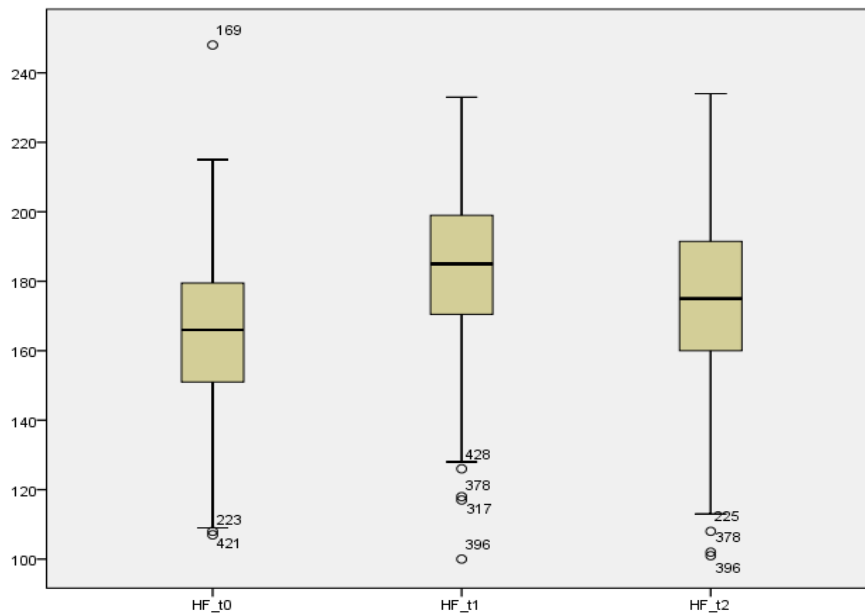


Abbildung 24: Veränderungen der Herzfrequenz zum Zeitpunkt  $t_0$ ,  $t_1$  und  $t_2$  bei weiblichen Früh- und Neugeborenen.

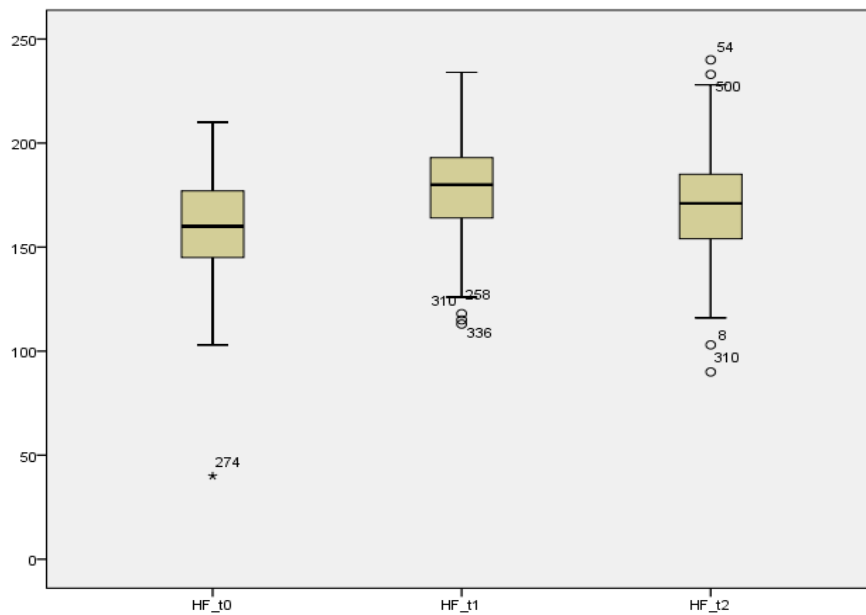


Abbildung 25: Veränderungen der Herzfrequenz zum Zeitpunkt  $t_0$ ,  $t_1$  und  $t_2$  bei männlichen Früh- und Neugeborenen.

Es wird deutlich, dass beide Geschlechter mit einem ähnlichen Muster reagieren. Durch die Intervention steigt die HF deutlich an, während sie nach der Intervention wieder absinkt. Dennoch liegt die HF nach der Intervention deutlich über der HF vor der Intervention.

#### 4.4 ANI und Fremdbeobachtungsskalen KUSS, NIPS und BPSN im Vergleich

In den vorherigen Kapiteln wurde insbesondere auf die ANI-Veränderungen in den einzelnen Subgruppen eingegangen. Im Folgenden wird die Schmerzinterpretation der drei Fremdbeobachtungsskalen KUSS, NIPS und BPSN und des ANI dargestellt. Tabelle 49 zeigt die erhobenen Ergebnisse für ANI und die Fremdbeobachtungsskalen NIPS, KUSS und BPSN für alle erfassten Interventionen  $n = 504$ .

Tabelle 49: Erfasste Schmerzen durch ANI, KUSS, NIPS und BPSN.

	ANI	KUSS	NIPS	BPSN
Schmerzen	193 (38,3 %)	368 (73 %)	415 (82,3 %)	48 (9,5 %)
Keine Schmerzen	311 (61,7 %)	136 (27 %)	89 (17,7 %)	456 (90,5 %)

Die Fremdbeobachtungsskalen KUSS und insbesondere NIPS interpretieren die Reaktionen der Früh- und Neugeborenen vermehrt als Schmerzen, während BPSN über 90 % als nicht schmerzhaft einstuft. ANI bildet das Mittelfeld, spricht aber bei einem Grenzwert von 50 vermehrt für Reaktionen auf keine Schmerzen.

#### 4.4.1 Vergleich ANI versus Fremdbeobachtungsskalen NIPS, KUSS und BPSN in der Gesamtheit aller Interventionen

Nachdem die obige Untersuchung deutliche Unterschiede in der Interpretation von Schmerzen zwischen den einzelnen Methoden der Schmerzerfassung aufzeigt, werden im Folgenden (Tabelle 50) die schmerzhaften und nicht schmerzhaften Zustände der drei Schmerzskalen im Einzelnen dem ANI gegenüber gestellt.

Tabelle 50: ANI versus BPSN, KUSS und NIPS.

		BPSN		KUSS		NIPS	
		Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen
ANI	Keine Schmerzen	284	27	84	227	58	253
	Schmerzen	172	21	52	141	31	162

ANI versus KUSS ergibt mit  $p < 0,001$ ;  $p_{\text{adjust}} < 0,001$  einen hoch signifikanten Unterschied.

Ebenso unterscheiden sich ANI versus NIPS mit  $p < 0,001$ ;  $p_{\text{adjust}} < 0,001$  und ANI versus BPSN mit  $p < 0,001$ ;  $p_{\text{adjust}} < 0,001$  hoch signifikant. Nach der statistischen Analyse stimmen ANI und BPSN in den meisten Fällen in der Interpretation von keinen Schmerzen überein, während ANI und KUSS die größte Übereinstimmung in der Interpretation von Schmerzen haben. Ebenso ANI und NIPS. Dennoch ergeben sich in Tabelle 50 massive Unterschiede in der Erfassung von Schmerzen.

#### 4.4.2 Vergleich von ANI mit Fremdbeobachtungsskalen BPSN, NIPS und KUSS innerhalb definierter Subgruppen

Im vorangegangenen Kapitel wurde die Interpretation von schmerzhaften und nicht schmerzhaften Zuständen der Fremdbeobachtungsskalen und des ANI in der Gesamtheit miteinander verglichen. Nun soll auf die einzelnen Subgruppen eingegangen werden. Die dazu erstellten Kreuztabellen befinden sich im Anhang und dienen der weiteren Veranschaulichung.

Bei beiden Geschlechtern unterscheiden sich ANI und Fremdbeobachtungsskalen hoch signifikant (Tabelle 51).

Tabelle 51: Vergleich des ANI mit den Fremdbeobachtungsskalen bezogen auf das Geschlecht.

Geschlecht	Vergleich	p-Wert
<b>Männlich</b>	ANI versus BPSN	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
	ANI versus NIPS	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
	ANI versus KUSS	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
<b>Weiblich</b>	ANI versus BPSN	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
	ANI versus NIPS	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
	ANI versus KUSS	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$

In allen 4 Gruppen des Gestationsalters (Tabelle 52) gibt es erhebliche Unterschiede zwischen ANI und den Fremdbeobachtungsskalen. Die noch größte Übereinstimmung gibt es bei den Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 33 - 36 SSW zwischen ANI und KUSS. Innerhalb der Frühgeborenen gilt, dass je geringer das Gestationsalter, desto größer ist der Unterschied zwischen ANI und den Fremdbeobachtungsskalen.

Tabelle 52: Vergleich des ANI mit den Fremdbeobachtungsskalen bezogen auf das Gestationsalter.

Gestationsalter	Vergleich	p-Wert
<b>24-29 SSW</b>	ANI versus BPSN	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
	ANI versus NIPS	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
	ANI versus KUSS	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
<b>30-32 SSW</b>	ANI versus BPSN	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
	ANI versus NIPS	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
	ANI versus KUSS	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
<b>33-36 SSW</b>	ANI versus BPSN	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
	ANI versus NIPS	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
	ANI versus KUSS	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} = 0,019$
<b>37-42 SSW</b>	ANI versus BPSN	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
	ANI versus NIPS	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
	ANI versus KUSS	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$

Nach Analyse mittels Kreuztabelle (Tabelle 73 im Anhang) zeigt sich, dass es bei den Frühgeborenen insgesamt eine größere Abweichung zwischen ANI und den Fremdbeobachtungsskalen gibt, als bei den Reifgeborenen. Auch in Tabelle 53 zeigen sich in beiden Gruppen erhebliche Unterschiede zwischen ANI und den Fremdbeobachtungsskalen. Bei den gewebeschädigenden Reizen ist der Unterschied noch massiver. Eine Ausnahme bildet ANI und BPSN bei den nicht gewebeschädigenden Reizen: sie unterscheiden sich trotz relativ hoher Fallzahl nicht signifikant.

Tabelle 53: Vergleich des ANI mit den Fremdbeobachtungsskalen bezogen auf die Reizart.

Reizart	Vergleich	p-Wert
<b>Nicht gewebeschädigend</b>	ANI versus BPSN	$p = 0,126$ ; $p_{\text{adjust}} = 0,756$
	ANI versus NIPS	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
	ANI versus KUSS	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
<b>Gewebeschädigend</b>	ANI versus BPSN	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
	ANI versus NIPS	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
	ANI versus KUSS	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$

Wie Tabelle 54 zeigt, unterscheiden sich ANI und die Fremdbeobachtungsskalen mit Schnuller etwas weniger als ohne Schnuller, insbesondere ANI und BPSN.

Tabelle 54: Vergleich des ANI mit den Fremdbeobachtungsskalen bezogen auf das Vorhandensein eines Schnullers.

Schnuller	Vergleich	p-Wert
<b>Vorhanden</b>	ANI versus BPSN	$p=0,001$ ; $p_{\text{adjust}}=0,019$
	ANI versus NIPS	$p<0,001$ ; $p_{\text{adjust}}<0,001$
	ANI versus KUSS	$p<0,001$ ; $p_{\text{adjust}}<0,001$
<b>Nicht vorhanden</b>	ANI versus BPSN	$p<0,001$ ; $p_{\text{adjust}}<0,001$
	ANI versus NIPS	$p<0,001$ ; $p_{\text{adjust}}<0,001$
	ANI versus KUSS	$p<0,001$ ; $p_{\text{adjust}}<0,001$

In Tabelle 55 zeigen sich je nach Dauer des stationären Aufenthaltes erhebliche Unterschiede in der Erfassung von Schmerzen. Bei Früh- und Neugeborene, die länger als 7 d stationär sind, unterscheiden sich ANI und die Fremdbeobachtungsskalen etwas weniger.

Tabelle 55: Vergleich des ANI mit den Fremdbeobachtungsskalen bezogen auf die Dauer des stationären Aufenthaltes.

Dauer des stationärer Aufenthalt	Vergleich	p-Wert
<b>Mehr als 7 d</b>	ANI versus BPSN	$p=0,001$ ; $p_{\text{adjust}}=0,019$
	ANI versus NIPS	$p<0,001$ ; $p_{\text{adjust}}<0,001$
	ANI versus KUSS	$p<0,001$ ; $p_{\text{adjust}}<0,001$
<b>Maximal 7 d</b>	ANI versus BPSN	$p<0,001$ ; $p_{\text{adjust}}<0,001$
	ANI versus NIPS	$p<0,001$ ; $p_{\text{adjust}}<0,001$
	ANI versus KUSS	$p<0,001$ ; $p_{\text{adjust}}<0,001$

Auffällig ist in Tabelle 56, dass sich ANI und Fremdbeobachtungsskalen ohne Elternpräsenz bei hoher Fallzahl hoch signifikant unterscheiden, während es mit Elternpräsenz bei niedriger Fallzahl keine signifikanten Unterschiede gibt.

Tabelle 56: Vergleich des ANI mit den Fremdbeobachtungsskalen bezogen auf die Elternpräsenz.

Elternpräsenz	Vergleich	p-Wert
<b>Ja</b>	ANI versus BPSN	$p=1$ ; $p_{\text{adjust}}=1$
	ANI versus NIPS	$P=0,070$ ; $p_{\text{adjust}}=0,585$
	ANI versus KUSS	$P=0,070$ ; $p_{\text{adjust}}=0,585$
<b>Nein</b>	ANI versus BPSN	$p<0,001$ ; $p_{\text{adjust}}<0,001$
	ANI versus NIPS	$p<0,001$ ; $p_{\text{adjust}}<0,001$
	ANI versus KUSS	$p<0,001$ ; $p_{\text{adjust}}<0,001$

In Tabelle 57 zeigen sich bei Anwendung mit und ohne Sucrose signifikante Unterschiede zwischen den Fremdbeobachtungsskalen und dem ANI. Anhand der Kreuztabelle (Tabelle 83 im Anhang) lässt sich erkennen, dass sich ANI und BPSN ohne Sucrose etwas weniger unterscheiden. Mit Sucrose unterscheiden sich ANI und KUSS sowie ANI und NIPS weniger.

Tabelle 57: Vergleich des ANI mit den Fremdbeobachtungsskalen bezogen auf die Anwendung von Sucrose.

Anwendung von Sucrose	Vergleich	p-Wert
<b>Ja</b>	ANI versus BPSN	$p<0,001$ ; $p_{\text{adjust}}<0,001$
	ANI versus NIPS	$p<0,001$ ; $p_{\text{adjust}}<0,001$
	ANI versus KUSS	$p<0,001$ ; $p_{\text{adjust}}<0,001$
<b>Nein</b>	ANI versus BPSN	$p<0,001$ ; $p_{\text{adjust}}<0,001$
	ANI versus NIPS	$p<0,001$ ; $p_{\text{adjust}}<0,001$
	ANI versus KUSS	$p<0,001$ ; $p_{\text{adjust}}<0,001$

In Tabelle 58 ergeben sich bei hoher Fallzahl, hier in Rückenlage, hoch signifikante Unterschiede zwischen ANI und den Fremdbeobachtungsskalen, während es bei geringer Fallzahl, hier Bauchlage oder Seitenlage, keine statistisch signifikanten Unterschiede gibt. Ausnahme bildet hier ANI versus BPSN, die sich in Bauchlage trotz geringer Fallzahl signifikant unterscheiden. In Seitenlage im Vergleich ANI versus BPSN macht die zu geringe Fallzahl eine statistische Auswertung unmöglich.

**Tabelle 58: Vergleich des ANI mit den Fremdbeobachtungsskalen bezogen auf Patientenposition.**

Patientenposition	Vergleich	p-Wert
<b>Rückenlage</b>	ANI versus BPSN	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
	ANI versus NIPS	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
	ANI versus KUSS	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
<b>Bauchlage</b>	ANI versus BPSN	$p = 0,002$ ; $p_{\text{adjust}} = 0,032$
	ANI versus NIPS	$p = 0,065$ ; $p_{\text{adjust}} = 0,585$
	ANI versus KUSS	$p = 0,549$ ; $p_{\text{adjust}} = 1$
<b>Seitenlage</b>	ANI versus BPSN	konnte nicht bestimmt werden
	ANI versus NIPS	$p = 0,625$ ; $p_{\text{adjust}} = 1$
	ANI versus KUSS	$p = 1,000$ ; $p_{\text{adjust}} = 1$

Im Durchschnitt liegt die letzte Intervention  $24,00 + (\text{Iqr } 70,75)$  h zurück. In beiden Gruppen (Tabelle 59) gibt es erhebliche Unterschiede in der Schmerzerfassung. Der ANI und die Fremdbeobachtungsskalen unterscheiden sich in beiden Gruppen ähnlich stark. Jedoch zeigt die Kreuztabelle (Tabelle 87 im Anhang) einen etwas deutlicheren Unterschied zwischen ANI und BPSN, wenn die letzte Intervention zeitnah erfolgt ist.

**Tabelle 59: Vergleich des ANI mit den Fremdbeobachtungsskalen bezogen auf das Interventionsintervall.**

Interventionsintervall	Vergleich	p-Wert
<b>Maximal 24 h</b>	ANI versus BPSN	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
	ANI versus NIPS	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
	ANI versus KUSS	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
<b>Mehr als 24 h</b>	ANI versus BPSN	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
	ANI versus NIPS	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
	ANI versus KUSS	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$

Vor den Interventionen liegt im Durchschnitt die letzte Nahrungszufuhr  $2,25 + (\text{Iqr } 2,00)$  h zurück.

Tabelle 60 verdeutlicht, dass es in beiden Gruppen erhebliche Unterschiede in der Interpretation von Schmerzen gibt. Die Kreuztabelle (Tabelle 89 im Anhang) zeigt, dass sich bei länger zurückliegender Nahrungsaufnahme ANI und BPSN etwas weniger unterscheiden.



Wenn die Nahrungszufuhr zeitnah erfolgt ist, sind die Unterschiede zwischen ANI und KUSS, sowie ANI und NIPS geringer.

Tabelle 60: Vergleich des ANI mit den Fremdbeobachtungsskalen bezogen auf das Nahrungsintervall.

Nahrungsintervall	Vergleich	p-Wert
<b>Mehr als 2,25 h</b>	ANI versus BPSN	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
	ANI versus NIPS	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
	ANI versus KUSS	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
<b>Maximal 2,25 h</b>	ANI versus BPSN	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
	ANI versus NIPS	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
	ANI versus KUSS	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$

Tabelle 61 stellt dar, dass es sowohl bei den kapillären als auch den venösen BE massive Unterschiede zwischen ANI und den Fremdbeobachtungsskalen gibt. Beim Retinopathiescreening unterscheiden sich ANI und BPSN nicht signifikant, während sich der Rest hoch signifikant unterscheidet.

Tabelle 61: Vergleich des ANI mit den Fremdbeobachtungsskalen bezogen auf verschiedene Interventionen.

Intervention	Vergleich	p-Wert
<b>Kapilläre BE</b>	ANI versus BPSN	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
	ANI versus NIPS	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
	ANI versus KUSS	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
<b>Venöse BE</b>	ANI versus BPSN	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
	ANI versus NIPS	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
	ANI versus KUSS	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
<b>Retinopathiescreening</b>	ANI versus BPSN	$p = 0,500$ ; $p_{\text{adjust}} = 1$
	ANI versus NIPS	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
	ANI versus KUSS	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$

Im Durchschnitt dauert eine kapilläre BE  $80,50 + (\text{Iqr } 73,50)$  sec. In den beiden betrachteten Gruppen der kapillären BE (Tabelle 62) unterscheiden sich ANI und die Fremdbeobachtungsskalen ähnlich erheblich. Nur ANI und KUSS unterscheiden sich deutlich weniger, falls die kapilläre BE länger dauert.

Im Durchschnitt dauert eine venöse BE 180,00 + (Iqr 136,50) sec. In beiden Gruppen der venösen BE (Tabelle 62) gibt es massive Unterschiede zwischen ANI und Fremdbeobachtungsskalen. Die erfassten Unterschiede sind vergleichbar hoch in den Gruppen. Wie die Kreuztabelle (Tabelle 96 im Anhang) zeigt, unterscheiden sich ANI und KUSS bei länger dauernden venösen BE deutlicher als bei kurzer Intervention.

**Tabelle 62: Vergleich des ANI mit den Fremdbeobachtungsskalen bezogen auf die Dauer der Interventionen.**

<b>Dauer der Intervention</b>	<b>Vergleich</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Kapilläre BE dauert länger als 80,50 sec</b>	ANI versus BPSN	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
	ANI versus NIPS	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
	ANI versus KUSS	$p = 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} = 0,0192$
<b>Kapilläre BE dauert maximal 80,50 sec</b>	ANI versus BPSN	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
	ANI versus NIPS	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
	ANI versus KUSS	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
<b>Venöse BE dauert länger als 180,00 sec</b>	ANI versus BPSN	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
	ANI versus NIPS	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
	ANI versus KUSS	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
<b>Venöse BE dauert maximal 180,00 sec</b>	ANI versus BPSN	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
	ANI versus NIPS	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
	ANI versus KUSS	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$

Sowohl bei einem Versuch, als auch bei mehreren Versuchen, die für die Interventionen nötig waren, unterscheiden sich ANI und die Fremdbeobachtungsskalen massiv (Tabelle 63). Bei Interventionen mit mehr als einem Versuch sind die Unterschiede etwas geringer als bei Interventionen mit einem Versuch, welches in der Kreuztabelle zu sehen ist (Tabelle 99 im Anhang).

Tabelle 63: Vergleich des ANI mit den Fremdbeobachtungsskalen bezogen auf die Anzahl der Versuche für die Interventionen.

Versuchsanzahl für die Interventionen	Vergleich	p-Wert
Ein Versuch	ANI versus BPSN	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
	ANI versus NIPS	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
	ANI versus KUSS	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
Mehr als ein Versuch	ANI versus BPSN	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
	ANI versus NIPS	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
	ANI versus KUSS	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$

Tabelle 64 verdeutlicht, dass sich ANI und Fremdbeobachtungsskalen ohne Medikamente hoch signifikant unterscheiden. Unter Opioiden oder Midazolam unterscheiden sich ANI und die Fremdbeobachtungsskalen immer noch signifikant, doch deutlich weniger.

Tabelle 64: Vergleich des ANI mit den Fremdbeobachtungsskalen bezogen auf den Einfluss von Medikamenten.

Einfluss von Medikamenten	Vergleich	p-Wert
Ohne Medikamente	ANI versus BPSN	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
	ANI versus NIPS	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
	ANI versus KUSS	$p < 0,001$ ; $p_{\text{adjust}} < 0,001$
Unter Opioiden	ANI versus BPSN	$p = 0,002$ ; $p_{\text{adjust}} = 0,032$
	ANI versus NIPS	$p = 0,021$ ; $p_{\text{adjust}} = 0,21$
	ANI versus KUSS	$p = 0,004$ ; $p_{\text{adjust}} = 0,056$
Unter Midazolam	ANI versus BPSN	$p = 0,004$ ; $p_{\text{adjust}} = 0,056$
	ANI versus NIPS	$p = 0,016$ ; $p_{\text{adjust}} = 0,192$
	ANI versus KUSS	$p = 0,016$ ; $p_{\text{adjust}} = 0,192$

Die wichtigsten Ergebnisse zu dem Vergleich der ANI-Werte und den Fremdbeobachtungsskalen sind in diesem Abschnitt dargestellt. Weitere Beobachtungen hinsichtlich Vigilanz, dem Einfluss von Medikamenten wie Ibuprofen, Paracetamol, Beta-Blockern und Muskelrelaxans, der Beatmung, Interventionen wie endotracheales Absaugen, nasales Absaugen, ZVK-Anlage, AK-Anlage, Legen einer Magensonde, Legen von Drainagen, Intubationen, Extubationen, Rickham-Punktionen, intramuskuläre Injektionen, Nähen und

Wundversorgung wurden durchgeführt, aber aufgrund  $n < 16$  nicht mit in diese Arbeit aufgenommen.

#### 4.4.2.1 ROC (Receiver Operating Characteristic)- Analyse

Um Testverfahren nach ihrer Eignung statistisch zu prüfen, eignen sich sogenannte ROC-Kurven. Auf der x-Achse wird die Spezifität und auf der y-Achse die Sensitivität aufgetragen. Spezifität und Sensitivität werden für jeden angenommenen Grenzwert eingetragen. Verbunden ergeben diese Werte die ROC-Kurve. Im Diagramm entspricht die linke obere Ecke einer Sensitivität von 100 % und Spezifität von 100 %. Es wird eine Diagonale von links unten nach rechts oben eingetragen, was die „Ratewahrscheinlichkeit“ zur Abgrenzung gegenüber der ROC-Kurve darstellt.

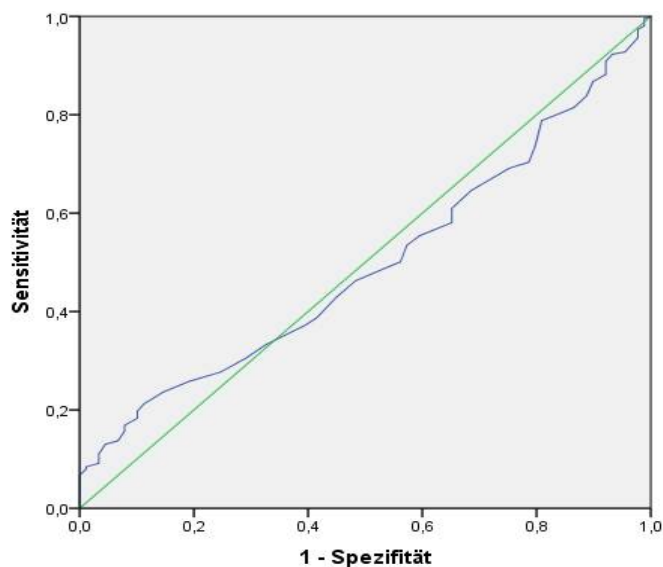


Abbildung 26: ROC-Kurve für ANI mit NIPS als Referenz.

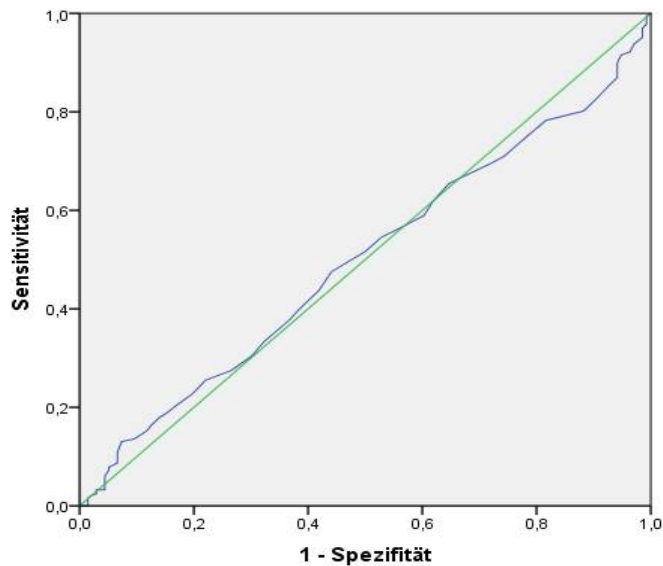


Abbildung 27: ROC-Kurve für ANI mit KUSS als Referenz.

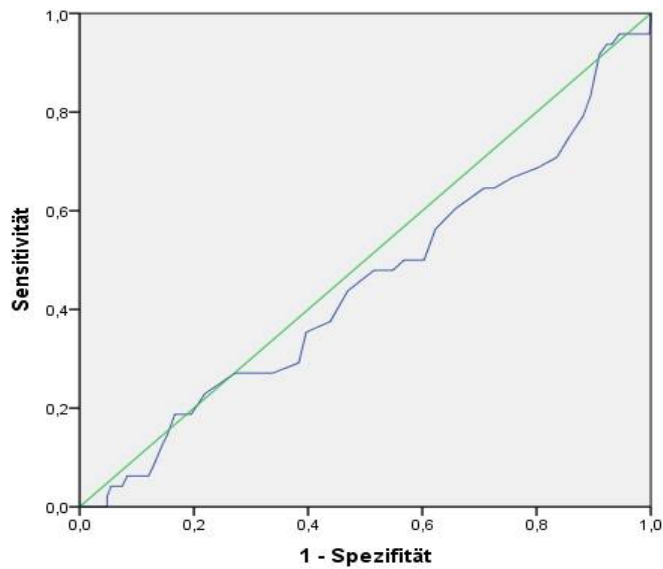


Abbildung 28: ROC-Kurve für ANI mit BPSN als Referenz.

Vorausgesetzt sowohl BPSN, als auch KUSS und NIPS können schmerzhaft von nicht schmerzhaft unterscheiden, entsprechen in der vorliegenden Studie alle drei ROC-Kurven des ANI (Abbildung 26, Abbildung 27 und Abbildung 28) nahezu der „Ratewahrscheinlichkeit“.

## 5. Diskussion

Trotz zahlreich existierender Methoden, potentielle Schmerzen bei Früh- und Neugeborenen rechtzeitig und adäquat zu erkennen, fehlt eine objektive Erfassungsmöglichkeit im klinischen Alltag. Häufig wird auf Fremdbeobachtungsskalen zurückgegriffen, mithilfe deren versucht wird, die Reaktionen der Neugeborenen auf schmerzhafte Reize richtig zu interpretieren. Dies stellt für Ärzte und Pflegefachkräfte eine Herausforderung dar, da gerade im Neugeborenenalter die Selbstauskunft über Schmerzen entfällt.

### 5.1 Gründe für die Wahl der verwendeten Fremdbeobachtungsskalen

Sowohl die physiologischen Veränderungen als Reaktion auf Schmerz, als auch die Veränderungen im Verhalten sind sehr sensitiv, doch nur wenig spezifisch, da sie auch bei Furcht, Stress und Unwohlsein auftreten. Außerdem können diese Reaktionen vom physiologischen Zustand des Neugeborenen zum Zeitpunkt des Schmerzreizes abhängig sein. Beispiele dafür sind Wachheitsgrad, vergangene Zeit seit der letzten Nahrungsaufnahme oder bereits angewandte Methoden zur Beruhigung (43). Bis heute gibt es keine spezifischen Schmerzindikatoren oder physiologischen Parameter, die eindeutig zeigen, ob Schmerzen empfunden werden oder Hunger und Stress. Aus diesem Grund sind Fremdbeobachtungsskalen essentiell.

Aus der Fülle von Fremdbeobachtungsskalen geht die vorliegende Arbeit auf die drei Skalen (NIPS, BPSN und KUSS) ein, da zahlreiche Studien ihre hohe Validität belegen und sie zudem für das Alter der in der Studie aufgenommenen Patienten geeignet sind. Im Folgenden sind Auszüge aus Studien aufgeführt, die beispielhaft für die Verwendung der Fremdbeobachtungsskalen sprechen.

In einer prospektiven Studie wurde der postoperative Schmerz mit NIPS und FLACC (Face, Legs, Activity, Cry, and Consolability) beurteilt. Die Studie ergab für NIPS eine Sensitivität von 85,94 % und eine Spezifität von 92,61 % (25). In einer weiteren Studie wurde die Validität von Neonatal Infant Acute Pain Assessment Scale (NIAPAS) und NIPS anhand schmerzhafter Interventionen von Früh- und Neugeborenen beurteilt. Die Schmerzscores wurden eine Minute vor, während und eine Minute nach den schmerzhaften Interventionen erhoben. Die

Korrelationen zwischen NIAPAS und NIPS waren hoch und somit valide und zuverlässig (51). In einer Studie wurde die Validität des BPSN an beatmeten und nichtbeatmeten Früh- und Neugeborenen untersucht. Das Ergebnis zeigte eine gute Validität von BPSN, da BPSN unabhängig vom beurteilenden Arzt zuverlässig Schmerzen von keinen Schmerzen aufzeigt (26). Eine weitere Studie aus Bern kam zu demselben Ergebnis und zeigte zudem eine übereinstimmende und konvergierende Validität von BPSN verglichen mit VAS (Visual Analogue Scale) und PIPP. (20). Wie weitere Studien belegen, verfügt KUSS über eine sehr einfache, praktische Handhabung. KUSS ist sehr gut validiert für reife Neugeborene und deckt ein großes Altersspektrum ab (70; 71).

Gegenstand der aktuellen Forschung sind physiologische Parameter wie Hautwiderstand- und Leitfähigkeit, EEG-Veränderungen, Gehirnaktivitätsmessungen und Herzfrequenzvariabilität. Mithilfe dieser Messgrößen wurde festgestellt, dass das Schmerzverhalten wie Weinen nicht ausreichend auf Akutschmerzen hinweist. So empfinden Neugeborene durchaus Schmerzen, können aber wegen Sedierung, Erschöpfung oder Muskelrelaxans kein schmerztypisches Verhalten zeigen. Dies erschwert oftmals eine adäquate Interpretation der Schmerzen mittels Fremdbeobachtungsskalen. Aus Studien mit sedierten Erwachsenen geht hervor, dass es trotz ruhigem Verhalten physiologische Reaktionen auf den Gewebeschaden gibt (6). Aus diesem Grund gelten die alternativ messbaren, physiologischen Parameter als vielversprechend.

## 5.2 Gründe für die Verwendung des ANI-Wertes

Mithilfe der Analyse der Variabilität der HF konnte der Vagotonus in einen messbaren Parameter überführt werden, um eine Aussage über physiologische Veränderungen des Patienten zu treffen (46). Dass der ANI als einfache und nicht-invasive Methode zur Messung akuter Schmerzen verwendet wird, sollen die folgenden Studien zeigen. In einer Pilotstudie wurde bei analgesierte Kindern die Remifentanildosis postoperativ schrittweise reduziert und parallel ein nozizeptiver Reiz gesetzt. Mit ANI, Skin Conductance und Vitalparametern wie Blutdruck und HF wurden die dabei potentiell empfundenen Schmerzen vor und nach jedem Stimulus erfasst (57). Der ANI zeigte sich im Vergleich zu den anderen Parametern reaktiver (47). Vor geplanter Hysterektomie anästhesierte und analgesierte Frauen bekamen

fünf Minuten nach Intubation geringe Dosen Ketamin. Die ANI- Werte wurden ab Intubation bis fünf Minuten nach dem Hautschnitt gemessen. Obwohl Ketamin einen intrinsischen Effekt auf den Sinusknoten hat, wurden die ANI-Werte durch die geringen Dosen Ketamin nicht beeinflusst. Die ANI-Werte sanken nach dem Hautschnitt signifikant ab (15). Durch einen Stimulus, der mit negativen Emotionen verbunden ist, sanken die ANI-Werte in einer weiteren Studie ab und erreichten die Ausgangswerte nach durchschnittlich zwei Minuten. Somit ist bewiesen, dass Emotionen an das autonome Nervensystem geknüpft sind, welches wiederum die Variabilität der HF, den ANI, beeinflussen (23).

### **5.3 Analyse der Veränderungen des ANI-Wertes innerhalb der untersuchten Subgruppen**

Bezogen auf alle 504 Interventionen konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass die ANI-Werte auf potentiell schmerzhaft Reize signifikant reagieren, indem die ANI-Werte während der Interventionen abfallen. Die Folgen des Reizes sind durch ANI nach zwei Minuten noch nachweisbar, welche sich jedoch dem Grundzustand vor der Intervention annähern.

#### **5.3.1 Analyse der ANI-Veränderungen bezogen auf die Subgruppen Geschlecht, Gestationsalter und Reizart**

Nachdem auf die Veränderungen der ANI-Werte aller 504 Interventionen eingegangen wurde, sollen nun die Untergruppen Geschlecht, Gestationsalter und Reizart untersucht werden.

Weibliche Früh- und Neugeborene zeigen bezogen auf Veränderungen der ANI-Werte eine höhere Dynamik als männliche Früh- und Neugeborene. Eine höhere Dynamik bedeutet, dass die ANI-Werte durch die Intervention stärker abfallen, nach der Intervention aber auch stärker ansteigen. Eine andere Studie ergab jedoch, dass männliche Neugeborene stärker auf Schmerzreize reagieren als weibliche Neugeborene, deren Gesichtsausdrücke robuster zu sein scheinen (13). Eine mögliche Rolle spielen dabei Hormone, da Estrogen und Oxytocin eine potentielle Wirkung auf das Empfinden von Schmerzen haben (13). Nach ANI-Veränderungen zeigen in der vorliegenden Arbeit weibliche Früh- und Neugeborene eine



stärkere Reaktion auf Schmerzen. Eine bereits durchgeführte Studie wies wiederum auf ähnliche Verhaltensmuster in der Schmerzreaktivität und Erholung bei sowohl männliche als auch weibliche Neugeborene hin (59). Dennoch war die HF von männlichen Neugeborenen unmittelbar innerhalb der ersten Minute der Fersenpunktion höher. Ebenso zeigten männliche Neugeborene größere Schwankungen der HF zwischen Grundzustand und Punktionsphase (66). Auch in der vorliegenden Studie konnte diese größere Differenz bei männlichen Früh- und Neugeborenen nachgewiesen werden. Doch zeigten die weiblichen Früh- und Neugeborenen während der Intervention höhere HF als die männlichen.

Früh- und Neugeborene zeigen je nach Gestationsalter ein anderes Muster der ANI-Veränderungen. Frühgeborene der 33 - 36 SSW scheinen am empfindlichsten auf Schmerzreize zu reagieren, da sie den größten ANI-Abfall durch die Intervention zeigen. Diese Erkenntnis deckt sich mit der Aussage von Gray et al., dass Frühgeborene weniger deutliche Schmerzreaktionen zeigen (34). Auch Jess et al. gehen davon aus, je unreifer ein Frühgeborenes ist, desto unspezifischer die Schmerzreaktion (44). Außerdem zeigen sich in der vorliegenden Studie in der Altersgruppe 33 - 36 SSW die niedrigsten ANI-Werte im interventionsfreien Intervall. Mit einem Gestationsalter von 24 - 29 SSW wiederum erreicht der Vagotonus von Frühgeborenen nach der Intervention am schnellsten den Ausgangswert. Weiterhin konnte in der vorliegenden Arbeit verdeutlicht werden, dass nicht gewebeschädigende Reize zu stärkeren ANI-Abfällen führen als gewebeschädigende Reize. Dieses Ergebnis deckt sich mit der Aussage von Tibboel et al., dass über den Vagotonus eine Unterscheidung zwischen gewebeschädigend und nicht gewebeschädigendem Reiz möglich ist (71).

### **5.3.2 Analyse der ANI-Veränderungen bezogen auf die Subgruppen nichtnutritives Saugen, stationäre Aufenthaltsdauer und Elternpräsenz**

Nachdem auf die ANI-Veränderungen in den Subgruppen Geschlecht, Gestationsalter und Reizart eingegangen wurde, werden nun die Subgruppen nichtnutritives Saugen, stationäre Aufenthaltsdauer und Elternpräsenz betrachtet.

Nichtnutritives Saugen zeigt bei einer Intervention nach ANI-Werten keine positive Wirkung auf den Vagotonus und führt nicht zu einem schnelleren Erholen von den potentiellen Schmerzen. Früh- und Neugeborene mit Schnuller weisen im interventionsfreien Intervall

niedrigere ANI-Werte auf als ohne Schnuller. Dies deckt sich mit der Aussage von Zernikow, dass es durch den Schnuller zu keiner Unterdrückung der physiologischen Reaktionen auf Schmerzen komme (71). Die von Zernikow angesprochenen Studien, in denen ein klinisch relevanter analgetischer Effekt beschrieben wird (71), stimmt nicht mit den Ergebnissen dieser Arbeit überein.

Eine längere Aufenthaltsdauer führt bei Früh- und Neugeborenen zu einer höheren Dynamik in Bezug auf die ANI-Veränderungen. Durch den Reiz fallen die ANI-Werte stärker ab, sie steigen jedoch nach der Intervention deutlicher an.

Weiterhin konnte in dieser Studie dargestellt werden, dass die Anwesenheit der Eltern die Erholung von dem Schmerzreiz zu fördern scheint, da die ANI-Werte nach der Intervention mit Eltern deutlich schneller steigen als ohne Eltern. Die Elternpräsenz zeigt keine Wirkung während der Intervention, da die ANI-Werte mit Eltern durch die Intervention noch stärker abfallen. Auch vor der Intervention liegen die ANI-Werte bei Anwesenheit der Eltern deutlich niedriger als ohne Eltern. Ein möglicher Erklärungsansatz dafür wäre die Nervosität der Eltern während der Intervention, die sich auf ihre Kinder überträgt. Den ANI-Veränderungen nach zu urteilen, scheint es am geeignetsten, Eltern nach der Intervention hinzuzuziehen. Dies steht im Widerspruch zu der Aussage von Boselli et al., die von einem analgetischen Effekt während der Intervention ausgehen (18).

### **5.3.3 Analyse der ANI-Veränderungen bezogen auf die Subgruppe Sucrose**

Nachdem der Einfluss von nichtnutritivem Saugen, stationärer Aufenthaltsdauer und Elternpräsenz untersucht wurde, soll nun auf die ANI-Veränderungen durch Sucrose eingegangen werden.

Sucrose zeigt einen Anstieg des Vagotonus während der Intervention und führt zu einer schnelleren Erholung nach den potentiellen Schmerzen. Die vorliegende Arbeit kommt zu gleichartigen Ergebnissen wie zahlreiche andere Studien, die ebenfalls den schmerzlindernden Effekt von Sucrose beschrieben haben (26; 50; 60). Auch Rohan beschreibt die Linderung des prozeduralen Schmerzes durch Sucrose (62). Im interventionsfreien Intervall sorgt Sucrose in der vorliegenden Studie eindeutig für niedrigere ANI-Werte als ohne Sucrose. Hier ist an ein mögliches Schmerzgedächtnis der Früh- und Neugeborenen zu denken, indem Sucrose im interventionsfreien Intervall mit

bevorstehenden Schmerzen assoziiert wird. Die hier durchgeführte Studie untermauert somit die Annahme eines Schmerzgedächtnisses von Boris Zernikow und Jennings and Fitzgerald (43). Auch Schmelzle-Lubiecki et al. berichten von niedrigen Schmerzscores durch Sucrose im interventionsfreien Intervall (65). Unmittelbar nach der Intervention stiegen die Schmerzscores durch Sucrose an. Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation verdeutlichen die Wirksamkeit von Sucrose auf den Vagotonus und sprechen für die Verwendung von oralen Zuckerstoffen. Doch sollten diese ausschließlich in Verbindung mit schmerzhaften Interventionen gegeben werden, nicht im interventionsfreien Intervall.

Boris Zernikow zweifelt die Wirksamkeit von Sucrose an, da es zu keinem veränderten EEG und EMG komme. Die vorliegende Arbeit weist jedoch signifikante Veränderungen des Vagotonus ausgelöst durch Sucrose nach. Hierbei blieben wichtige Fragen offen. Wie viel Sucrose sollte bei einer schmerzhaften Intervention gegeben werden? Ist eine Dosissteigerung bei schmerzhafteren Interventionen sinnvoll? Wie viel Sucrose kann innerhalb von 24 h gegeben werden ohne Langzeitschäden auszulösen? Welche Neugeborenen sind besonders anfällig für diese Langzeitschäden (9)? Um diese Fragen zu beantworten, bedarf es über diese Arbeit hinausgehende weitere Studien.

In einer früheren Studie wurde das neurophysiologische Outcome nach wiederholter Gabe von Sucrose von Neugeborenen untersucht. In dieser Studie wurden Neugeborene jünger als 31. SSW untersucht, die innerhalb ihrer ersten Lebenswoche mehr als 10 Dosen Sucrose am Tag verabreicht bekamen. Sie zeigten in den ersten Monaten nach ihrer Entlassung Defizite in Aufmerksamkeit und motorischer Entwicklung (34). Die Beobachtungen lassen sich möglicherweise auf das abrupte Ende der Sucrosegabe nach einer Woche zurückführen. Die Neugeborenen zeigten eine Art Entzugserscheinungen auf Sucrose (34). Auch Nagetiere, die über 28 d Glucose bekamen zeigten diesen Entzug, der über 2 Wochen andauerte. Auch depressives Verhalten wurde beobachtet (34). In anderen Studien wurden ungünstige Effekte von Sucrose nur mit einer sehr niedrigen Inzidenz beschrieben. Die Inzidenz von Hyperglykämie, oralen Infekten, nekrotisierende Enterokolitis, intraventrikuläre Blutungen (Grad III oder IV) oder Tod unterschied sich nicht in der Kontrollgruppe und der mit Sucrose therapierten Gruppe. Dennoch wurde der Effekt auf den Entwicklungsstand nicht beurteilt (38). Falls Sucrose bei jeder potentiell schmerzhaften Interventionen gegeben würde, könnten die leichtesten und schwer kranken Früh- und Neugeborenen einer relativ hohen Menge an Zucker während einer Phase schneller Gehirnentwicklung ausgesetzt sein.

Ein Beispiel soll dies im Folgenden verdeutlichen. Wenn ein 1 Kilogramm schweres Neugeborenes täglich 10 schmerzhaft Interventionen ausgesetzt ist und pro Intervention 0,5 – 1,0 ml 24% ige Sucrose erhält, ist dies vergleichbar mit einem 10 Kilogramm schweren Einjährigem, der pro Tag eine halbe Dose Coke Classic trinkt. Kritisch zu betrachten ist die Tatsache, dass die existierenden Studien über den Effekt von Zuckerlösungen nur solche Früh- und Neugeborene berücksichtigen, die Sucrose nur über einen kurzen Zeitraum wie 3 d oder die ersten 28 d bekamen. Extrem Frühgeborene bekommen Sucrose über längere Perioden und der Effekt der damit verbundenen relativ hohen kumulativen Menge an oralen Zuckerstoffen während des gesamten Stationsaufenthaltes muss noch erforscht werden. Trotz der Empfehlung 10 Sucrosedosen am Tag nicht zu überschreiten, reicht der Durchschnitt auf der NICU von 6 bis 24 Sucrosedosen täglich (38). Erst kürzlich hat eine Studie die neurologischen Auswirkungen von repetitiver Gabe von Sucrose bei extrem Frühgeborenen untersucht. Die Studie zeigt, dass mehr als 10 Dosen innerhalb von 24 h bei Neugeborenen mit einer schwächeren Motorik und Aufmerksamkeit im Alter von 36 - 40 Wochen postkonzeptionell assoziiert sind (53). Mit oder ohne Schnuller erreicht Sucrose eine Reduktion der Schmerzwerte um 16 - 28 % auf Schmerzskalen (38). Der analgesierende Effekt von nichtnutritivem Saugen konnte in der vorliegenden Arbeit nicht nachgewiesen werden. Ganz im Gegenteil kommt es bei den hier untersuchten Interventionen durch den Schnuller zu einem Abfall der ANI-Werte vor, während und nach der Intervention.

#### **5.3.4 Analyse der ANI-Veränderungen bezogen auf die Subgruppen Patientenposition, Interventionsintervall und Nahrungsintervall**

Nachdem die ANI-Veränderungen von Sucrose beschrieben wurden, soll nun der Einfluss von der Patientenposition, dem Interventionsintervall und dem Nahrungsintervall auf den Vagotonus untersucht werden.

Mit dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Position der Früh- und Neugeborenen keinen Einfluss auf den Vagotonus hat. Im interventionsfreien Intervall ergibt die Rückenlage die höchsten ANI-Werte, ebenso steigen nur in Rückenlage die ANI-Werte nach der Intervention signifikant an.

Nach längerer Interventionspause zeigen Früh- und Neugeborene in der vorliegenden Studie eine höhere Dynamik bezogen auf ANI-Veränderungen. Dies deckt sich mit der Aussage von

Hatfield and Ely, dass ein kurzes Interventionsintervall zu weniger deutlichen Schmerzreaktionen führt (34).

Eine höhere Dynamik weisen Früh- und Neugeborene ebenso auf, wenn die letzte Nahrung kürzer zurück liegt. In diesem satteren Zustand liegen die ANI-Werte im interventionsfreien Intervall höher als wenn die letzte Mahlzeit länger zurück liegt. In Anbetracht der Veränderungen des Vagotonus decken sich die Ergebnisse dieser Arbeit mit der Aussage von Tibboel et al., dass satte Früh- und Neugeborene weniger Schmerzen empfinden (71).

### **5.3.5 Analyse der ANI-Veränderungen bezogen auf die einzelnen Interventionen, deren Dauer und die dafür benötigten Versuche**

Nachdem gezeigt wurde, welchen Einfluss Patientenposition, Interventionsintervall und Nahrungsintervall auf den Vagotonus haben, werden nun einzelne Interventionen, deren Dauer und benötigte Versuche hinsichtlich ANI-Veränderungen betrachtet.

Es wird angenommen, dass venöse BE stark unterschätzt werden, da sie meist verbunden sind mit mehreren Versuchen und Nadelstichen, langem Festhalten, Drücken an der Einstichstelle und Immobilisation (9). Diese Vermutungen werden von den Ergebnissen dieser Arbeit unterstützt, da venöse BE zu stärkeren ANI-Abfällen als kapilläre BE führen. Unter den Interventionen mit hoher Fallzahl führen venöse BE zu den stärksten ANI-Abfällen. Nach Retinopathiescreenings scheinen sich die Früh- und Neugeborenen am besten von der Intervention zu erholen. Dieses Ergebnis steht jedoch im Widerspruch zu Anand, der von einer erhöhten Schmerzempfindlichkeit der unteren Extremität ausgeht (5).

Ein weiterer untersuchter Parameter ist die Dauer der Interventionen. Bei kürzer dauernden venösen BE sinken die ANI-Werte durch die Intervention etwas mehr als bei den länger dauernden Entnahmen. Eine mögliche Erklärung ist das Verhältnis aus kurzem Schmerz durch den Einstich und dem langen vermutlich schmerzfreien Füllen des Blutröhrchens. Bei den länger dauernden kapillären BE sinken die ANI-Werte durch die Intervention deutlich stärker ab als bei kurzen Entnahmen. Hier spielt das starke und wahrscheinlich schmerzhaftes Drücken der Ferse eine Rolle. Nach einer länger dauernden BE steigen die ANI-Werte deutlich schneller an als nach einer kurzen Entnahme.

Bei näherer Betrachtung der Versuchsanzahl, die für die Interventionen nötig waren, ergab sich, dass der Vagotonus bei nur einem benötigten Versuch weiter absinkt als bei

Folgeversuchen. Eine mögliche Erklärung für das starke Absinken des Vagotonus beim ersten Versuch ist der Moment des Erschreckens beim Neugeborenen.

### **5.3.6 Analyse der ANI-Veränderungen bezogen auf die Wirkung einzelner Medikamente**

Nachdem die ANI-Veränderungen bei einzelnen Interventionen, deren Dauer und dafür benötigte Versuche untersucht wurde, soll nun die Wirkung einzelner Medikamente gezeigt werden.

Durch die hier erfassten Medikamente verändern sich die ANI-Werte durch die Intervention nicht signifikant. Unter Opioiden oder Midazolam sinken die ANI-Werte durch die Intervention weniger ab als ohne Medikamente, nach zwei Minuten steigen die ANI-Werte ohne Medikamente jedoch deutlicher. Ohne Medikamente sind die ANI-Werte vor der Intervention deutlich höher als unter Opioiden oder Midazolam. Diese Erkenntnis untermauert die These von Zernikow, dass Opioide langfristig gesehen den Stress bei Früh- und Neugeborenen teilweise erhöhe (71). Außerdem sollten diese Medikamente schmerzgebunden gegeben werden. Diese Vermutung wird bereits von Bollag et al. geäußert (17).

### 5.3.7 Abschließender Überblick

Im Folgenden (Tabelle 65) sind zur Veranschaulichung die Hauptergebnisse aus den einzelnen Subgruppen aufgeführt.

**Tabelle 65: ANI- Veränderungen in den Subgruppen.**

Subgruppe	ANI-Veränderungen
Geschlecht	Weibliche Früh- und Neugeborene: höhere Dynamik*
Gestationsalter	24-29 SSW: schnellste Erholung nach Intervention 33-36 SSW: deutlichstes Absinken des Vagotonus
Reizart	Nicht gewebeschädigende Reize führen zu stärkerem Abfall des Vagotonus
Schnuller	Kein positiver Einfluss auf den Vagotonus vor, während und nach der Intervention, sogar niedrigere Werte mit Schnuller
Aufenthaltsdauer	Längerer Aufenthaltsdauer: höhere Dynamik*
Elternpräsenz	Zunahme des Vagotonus nur nach der Intervention
Sucrose	Zunahme des Vagotonus während und nach der Intervention
Position	Keine Unterschiede
Interventionsintervall	Längere Interventionspause: höhere Dynamik*
Nahrungsintervall	Satte Früh- und Neugeborene: höhere Dynamik* während Intervention, höhere ANI- Werte im interventionsfreien Intervall
Intervention	Venöse BE zeigen größeres Absinken der ANI-Werte als kapilläre Entnahmen, Venöse BE: stärksten Abfälle, nach Retinopathiescreening schnellste Erholung
Medikamente	Opioide und Midazolam : weniger ANI- Abfälle während Intervention Ohne Medikamente: höhere Werte vor und nach der Intervention
Interventionsdauer	Kurze venöse BE: niedrigerer Vagotonus Lange kapilläre BE: niedrigerer Vagotonus
Versuchszahl	Niedrigere ANI- Werte bei einem Versuch

\*höhere Dynamik heißt: Die Werte fallen durch die Intervention stärker und steigen nach der Intervention schneller an.

### **5.3.8 Kritische Hinterfragung der deklarierten ANI-Zielwerte**

Mdoloris deklariert die ANI-Zielwerte für einen schmerzfreien Zustand für Patienten mit vollem Bewusstsein zwischen 50 und 100 (47). Auffällig ist, dass in der vorliegenden Studie bezogen auf alle 504 Interventionen die ANI-Werte zum Zeitpunkt der Interventionen deutlich über 50 liegen, was laut Mdoloris gegen das Vorliegen von Schmerzen spricht, wovon bei diesem Stichprobenumfang nicht ausgegangen werden kann. In dieser Studie wurden die ANI-Werte aller 504 Interventionen zum Zeitpunkt des Schmerzreizes untersucht. Der Median der ANI-Werte liegt hierfür bei 54. Mithilfe des McNemar-Tests wurden Kreuztabellen erstellt, die die Werte von ANI und den Fremdbeobachtungsskalen bei neu gesetzter ANI-Grenze für mögliche Schmerzfreiheit vergleichen. Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Test ergibt sich, dass die Unterschiede von ANI und KUSS trotz des neu definierten Intervalls hoch signifikant sind. Auch ANI und BPSN unterscheiden sich hierbei hoch signifikant, ebenso ANI und NIPS. Diese Ergebnisse zeigen, dass es noch weitere Analysen zur Definierung eines geeigneten Grenzwertes geben muss.

### **5.4 Die Rolle der Herzfrequenz bei der Erfassung von Schmerzen**

Die erhobenen Werte zeigen, dass die HF durch die Intervention hoch signifikant steigt und nach der Intervention hoch signifikant sinkt. Im Gegensatz zu Veränderungen des ANI unterscheidet sich die HF auch noch zwei Minuten nach der Intervention hoch signifikant vom Ausgangswert vor der Intervention. In einer bereits durchgeführten Studie wurde als Zeichen einer unmittelbaren Antwort auf den Schmerzreiz ein Anstieg der HF bis zu 40 Schlägen/min gemessen (9). In der vorliegenden Studie stieg die HF bei potentiell schmerzhaften Interventionen im Mittel um gerundet 18, was sich mit der oben genannten Studie von Anand et al. deckt.



## 5.5 Differenzen zwischen ANI und den Fremdbeobachtungsskalen in den untersuchten Subgruppen

In den voran gegangenen Kapiteln wurden die Unterschiede des ANI innerhalb der einzelnen Subgruppen diskutiert. Nun soll auf die Differenzen zwischen ANI und Fremdbeobachtungsskalen innerhalb dieser Subgruppen eingegangen werden.

Das Gestationsalter scheint Einfluss auf die Korrelation zwischen Vagotonus und Schmerzen zu nehmen, denn der ANI-Wert und KUSS zeigen die meisten Übereinstimmungen bei einem Gestationsalter von 33 - 36 SSW. Bei Reifgeborenen wiederum weisen der ANI-Wert und BPSN die größten Gemeinsamkeiten auf. Allgemein lässt sich für Frühgeborenen formulieren, dass je geringer das Gestationsalter, desto größer sind die Unterschiede zwischen ANI-Wert und den Fremdbeobachtungsskalen. In den Subgruppen Geschlecht, Sucrose und Nahrungsintervall lassen sich hinsichtlich der Übereinstimmung zwischen ANI-Wert und einzelnen Fremdbeobachtungsskalen keine Regelmäßigkeiten erkennen. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass sich der ANI-Wert und BPSN auch bei hoher Fallzahl nicht signifikant bei nicht gewebeschädigenden Reizen oder bei Retinopathiescreenings unterscheiden. Darüber hinaus ergaben in der Subgruppe mit Schnuller ANI-Wert und BPSN am meisten Übereinstimmungen bezogen auf die untersuchten Fremdbeobachtungsskalen. Es zeigte sich, dass bei langer stationärer Aufenthaltsdauer die Unterschiede zwischen ANI-Wert und Fremdbeobachtungsskalen geringer sind als bei kurzem stationären Aufenthalt. Eine weitere Erkenntnis ist, dass bei einem benötigten Versuch für die Intervention die Unterschiede zwischen ANI und den Fremdbeobachtungsskalen noch deutlicher sind als bei mehreren benötigten Versuchen. Des Weiteren zeigen der ANI-Wert und KUSS geringere Unterschiede bei langer kapillärer BE, wohingegen sich bei langer venöser BE größere Unterschiede darstellten. Darüber hinaus verdeutlicht die hier durchgeführte Studie, dass Opioide und Midazolam die Unterschiede zwischen ANI und den Fremdbeobachtungsskalen mildern.

Nach der statistischen Analyse über ROC-Kurven konnte festgestellt werden, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Vagotonus und Schmerz gibt. Somit trägt der ANI nicht zur Diagnosefindung schmerzhafter Zustand ja oder nein bei. Ein möglicher Erklärungsansatz ist die Vermutung, dass schmerzhafte Zustände bei Früh- und Neugeborenen eine unspezifische Stresssituation auslösen, die in dem Alter noch nicht

schmerzspezifisch ist. Zudem spiegelt das stationäre Umfeld nicht den gewöhnlichen Stresslevel wieder, da die Neugeborenen einer Vielzahl an Reizen ausgesetzt sind, die Einfluss auf das autonome Nervensystem nehmen. Außerdem spielt das Zusammenwirken verschiedener, Tage zuvor gegebener Medikamente sicherlich eine Rolle in der Aktivierung des Vagotonus. Die ANI-Werte decken sich nach Erkenntnissen der vorliegenden Arbeit nahezu mit der „Ratewahrscheinlichkeit“, wonach der ANI der Statistik nach zufällig in schmerzhaft und nicht schmerzhaft einteilt. Vorausgesetzt die drei Fremdbeobachtungsskalen KUSS, NIPS und BPSN können diese Einteilung gewährleisten. Von dieser Annahme kann niemand mit Sicherheit ausgehen, doch gibt es bis heute keine besseren Methoden, die im klinischen Alltag umgesetzt werden können.

## **5.6 Erkenntnisse für das zukünftige Schmerzmanagement bei Früh- und Neugeborenen**

- Die HF ist ein zuverlässiger Indikator für akute Schmerzen.
- Bei Frühgeborenen der 33 - 36 SSW führen potentiell schmerzhaft Interventionen zu den stärksten Abfällen des Vagotonus.
- Nicht gewebeschädigende Interventionen dürfen nicht unterschätzt werden, da sie zu einem stärkeren Abfall des Vagotonus führen als gewebeschädigende Interventionen.
- Nach Veränderungen des Vagotonus zu urteilen kann und sollte auf einen Schnuller als nichtpharmakologische Maßnahme verzichtet werden.
- Die Aufenthaltsdauer sollte mit berücksichtigt werden, da bereits eine Aufenthaltsdauer über 7 d zu einer höheren Dynamik des Vagotonus führt.
- Die Anwesenheit der Eltern bei der Intervention führt zu einem Absinken des Vagotonus. Der beruhigende Effekt nach der Intervention spiegelt sich im Anstieg des Vagotonus wieder.
- Die eindrücklichen Ergebnisse aus den ANI-Messungen sprechen eindeutig für einen positiven Einfluss der Sucrose auf den Vagotonus, deshalb sollte dosisangepasst nicht auf Sucrose verzichtet werden.

- Die Indikation zum Retinopathiescreening sollte so streng wie möglich gestellt werden, da diese Intervention neben venösen BE mit dem stärksten Absinken des Vagotonus verbunden ist.
- Venöse BE sollten nicht länger als 3 Minuten in Anspruch nehmen.
- Potentiell schmerzhaftes Interventionen sollten an sattten Früh- und Neugeborenen durchgeführt werden.
- Fasziales Abstumpfen muss bei kurzem Interventionsintervall berücksichtigt werden.

Weiterhin bestehen viele Herausforderungen in der Erfassung von Schmerzen bei Früh- und Neugeborenen. Einerseits ist das Schmerzverhalten höchst disproportional. Manche Neugeborene reagieren mit ausgeprägter Stressreaktion auf schmerzhaftes Stimuli, während andere kaum Reaktion zeigen (71). Studien ergaben, dass unreife, schlafende oder von vorherigen Interventionen erschöpfte Neugeborene diese spezifischen Schmerzreaktionen nicht oder weniger deutlich zeigen (34). Andererseits ist das Verhalten und die physiologischen Parameter von Frühgeborenen nicht so zuverlässig und spezifisch wie von reifen Neugeborenen (44). Ein weiteres Problem besteht darin, dass sich die heutigen Methoden zur Erfassung von Schmerzen fast ausschließlich auf akute Schmerzen beziehen und sich nicht auf anhaltenden Schmerzen übertragen lassen (4).

## 6. Literaturverzeichnis

1. **Abdulkader HM, Freer Y, Garry EM, Fleetwood-Walker SM and McIntosh N.** Prematurity and neonatal noxious events exert lasting effects on infant pain behaviour. *Early Hum Dev* 84: 351-355, 2008.
2. **Anand KJ.** Clinical importance of pain and stress in preterm neonates. *Biol Neonate* 73: 1-9, 1998.
3. **Anand KJ.** Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med* 155: 173-180, 2001.
4. **Anand KJ.** Pain assessment in preterm neonates. *Pediatrics* 119: 605-607, 2007.
5. **Anand KJ.** Pharmacological approaches to the management of pain in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 27 Suppl 1: S4-S11, 2007.
6. **Anand KJ, Aranda JV, Berde CB, Buckman S, Capparelli EV, Carlo W, Hummel P, Johnston CC, Lantos J, Tutag-Lehr V, Lynn AM, Maxwell LG, Oberlander TF, Raju TN, Soriano SG, Taddio A and Walco GA.** Summary proceedings from the neonatal pain-control group. *Pediatrics* 117: S9-S22, 2006.
7. **Anand KJ and Craig KD.** New perspectives on the definition of pain. *Pain* 67: 3-6, 1996.
8. **Anand KJ and Hall RW.** Controversies in neonatal pain: an introduction. *Semin Perinatol* 31: 273-274, 2007.
9. **Anand KJ, Johnston CC, Oberlander TF, Taddio A, Lehr VT and Walco GA.** Analgesia and local anesthesia during invasive procedures in the neonate. *Clin Ther* 27: 844-876, 2005.
10. **Anand KJ, Palmer FB and Papanicolaou AC.** Repetitive neonatal pain and neurocognitive abilities in ex-preterm children. *Pain* 154: 1899-1901, 2013.

11. **Andrews K and Fitzgerald M.** The cutaneous withdrawal reflex in human neonates: sensitization, receptive fields, and the effects of contralateral stimulation. *Pain* 56: 95-101, 1994.
12. **Asadi-Noghabi F, Tavassoli-Farahi M, Yousefi H and Sadeghi T.** Neonate pain management: what do nurses really know? *Glob J Health Sci* 6: 284-293, 2014.
13. **Ballardini G, Spruzzola A, Boneschi L, Visentin R, Boscardini L, Barbaglia M and Guala LA.** [To reduce the pain of heel prick in the newborn: comparison of six types of lancets]. *Pediatr Med Chir* 34: 182-185, 2012.
14. **Bicknell HR, Jr. and Beal JA.** Axonal and dendritic development of substantia gelatinosa neurons in the lumbosacral spinal cord of the rat. *J Comp Neurol* 226: 508-522, 1984.
15. **Bollag L, Ortner CM, Jelacic S, Rivat C, Landau R and Richebe P.** The effects of low-dose ketamine on the analgesia nociception index (ANI) measured with the novel PhysioDoloris analgesia monitor: a pilot study. *J Clin Monit Comput* 29: 291-295, 2015.
16. **Bueno M, Yamada J, Harrison D, Khan S, Ohlsson A, Adams-Webber T, Beyene J and Stevens B.** A systematic review and meta-analyses of nonsucrose sweet solutions for pain relief in neonates. *Pain Res Manag* 18: 153-161, 2013.
17. **Carbajal R, Rousset A, Danan C, Coquery S, Nolent P, Ducrocq S, Saizou C, Lapillonne A, Granier M, Durand P, Lenclen R, Coursol A, Hubert P, de Saint BL, Boelle PY, Annequin D, Cimerman P, Anand KJ and Breart G.** Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA* 300: 60-70, 2008.
18. **Choudhary M, Dogiyal H, Sharma D, Datt GB, Madabhavi I, Choudhary JS and Choudhary SK.** To study the effect of Kangaroo Mother Care on pain response in preterm neonates and to determine the behavioral and physiological responses to painful stimuli in preterm neonates: a study from western Rajasthan. *J Matern Fetal Neonatal Med* 29: 826-831, 2016.

19. Cignacco E, Stoffel L, and Nelle M. Schmerzmanagement in der Neonatologie. 2001. Bern, Frauenklinik/Medizinische Kinderklinik Universitätsspital Insel.  
Ref Type: Generic
20. **Cignacco E, Mueller R, Hamers JP and Gessler P.** Pain assessment in the neonate using the Bernese Pain Scale for Neonates. *Early Hum Dev* 78: 125-131, 2004.
21. **Cignacco EL, Sellam G, Stoffel L, Gerull R, Nelle M, Anand KJ and Engberg S.** Oral sucrose and "facilitated tucking" for repeated pain relief in preterms: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 129: 299-308, 2012.
22. **Cruz MD, Fernandes AM and Oliveira CR.** Epidemiology of painful procedures performed in neonates: A systematic review of observational studies. *Eur J Pain* 20: 489-498, 2016.
23. **De JJ, Rommel D, Nandrino JL, Jeanne M and Logier R.** Heart rate variability analysis as an index of emotion regulation processes: interest of the Analgesia Nociception Index (ANI). *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2012: 3432-3435, 2012.
24. **Fitzgerald M and Koltzenburg M.** The functional development of descending inhibitory pathways in the dorsolateral funiculus of the newborn rat spinal cord. *Brain Res* 389: 261-270, 1986.
25. **Ge X, Tao JR, Wang J, Pan SM and Wang YW.** Bayesian estimation on diagnostic performance of Face, Legs, Activity, Cry, and Consolability and Neonatal Infant Pain Scale for infant pain assessment in the absence of a gold standard. *Paediatr Anaesth* 25: 834-839, 2015.
26. **Gessler P and Cignacco E.** [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* 216: 16-20, 2004.
27. **Golianu B, Krane E, Seybold J, Almgren C and Anand KJ.** Non-pharmacological techniques for pain management in neonates. *Semin Perinatol* 31: 318-322, 2007.

28. **Gonzalez DL, Fuchs JL and Droge MH.** Distribution of NMDA receptor binding in developing mouse spinal cord. *Neurosci Lett* 151: 134-137, 1993.
29. **Gorzilio DM, Garrido E, Gasparido CM, Martinez FE and Linhares MB.** Neurobehavioral development prior to term-age of preterm infants and acute stressful events during neonatal hospitalization. *Early Hum Dev* 91: 769-775, 2015.
30. **Gradin M and Eriksson M.** Neonatal pain assessment in Sweden - a fifteen-year follow up. *Acta Paediatr* 100: 204-208, 2011.
31. **Guedj R, Danan C, Daoud P, Zupan V, Renolleau S, Zana E, Aizenfisz S, Lapillonne A, de Saint BL, Granier M, Durand P, Castela F, Coursol A, Hubert P, Cimerman P, Anand KJ, Khoshnood B and Carbajal R.** Does neonatal pain management in intensive care units differ between night and day? An observational study. *BMJ Open* 4: e004086, 2014.
32. Handwerker HO. Einführung in die Pathophysiologie des Schmerzes. 1998. Berlin, Springer.  
Ref Type: Generic
33. Hartney H. Pain Management. 2012. University of Michigan.  
Ref Type: Generic
34. **Hatfield LA and Ely EA.** Measurement of acute pain in infants: a review of behavioral and physiological variables. *Biol Res Nurs* 17: 100-111, 2015.
35. **Hermann C, Hohmeister J, Demirakca S, Zohsel K and Flor H.** Long-term alteration of pain sensitivity in school-aged children with early pain experiences. *Pain* 125: 278-285, 2006.
36. **Hohmeister J, Kroll A, Wollgarten-Hadamek I, Zohsel K, Demirakca S, Flor H and Hermann C.** Cerebral processing of pain in school-aged children with neonatal nociceptive input: an exploratory fMRI study. *Pain* 150: 257-267, 2010.
37. Holm S. A simple sequentially rejective multiple test procedure. (6), 65-70. 1979. Scandinavian Journal of Statistics.

Ref Type: Generic

38. **Holsti L and Grunau RE.** Considerations for using sucrose to reduce procedural pain in preterm infants. *Pediatrics* 125: 1042-1047, 2010.
39. **Hori Y and Kanda K.** Developmental alterations in NMDA receptor-mediated  $[Ca^{2+}]_i$  elevation in substantia gelatinosa neurons of neonatal rat spinal cord. *Brain Res Dev Brain Res* 80: 141-148, 1994.
40. **Johnston CC, Stevens BJ, Yang F and Horton L.** Differential response to pain by very premature neonates. *Pain* 61: 471-479, 1995.
41. **Ledowski T, Tiong WS, Lee C, Wong B, Fiori T and Parker N.** Analgesia nociception index: evaluation as a new parameter for acute postoperative pain. *Br J Anaesth* 111: 627-629, 2013.
42. **Lüllmann H, Hein L and Mohr K.** *Pharmakologie und Toxikologie.* Thieme Verlag, 2006.
43. **Mathew PJ and Mathew JL.** Assessment and management of pain in infants. *Postgrad Med J* 79: 438-443, 2003.
44. **Maxwell LG, Malavolta CP and Fraga MV.** Assessment of pain in the neonate. *Clin Perinatol* 40: 457-469, 2013.
45. McMahon SB, Koltzenburg M, Tracey I, and Turk. Wall & Melzack's Textbook of pain: Expert Consult. (6). 2013. Philadelphia, Elsevier Saunders.

Ref Type: Generic

46. Mdoloris. 19-4-2016.

Ref Type: Online Source

47. Mdoloris. 19-4-2016.

Ref Type: Online Source

48. Mdoloris. 19-4-2016.

Ref Type: Online Source



49. Merskey H and Bogduk N. Classification of chronic pain. (2). 1994. Seattle, IASP Press.  
Ref Type: Generic
50. **Nimbalkar S, Sinojia A and Dongara A.** Reduction of neonatal pain following administration of 25% lingual dextrose: a randomized control trial. *J Trop Pediatr* 59: 223-225, 2013.
51. **Polkki T, Korhonen A, Axelin A, Saarela T and Laukkala H.** Development and preliminary validation of the Neonatal Infant Acute Pain Assessment Scale (NIAPAS). *Int J Nurs Stud* 51: 1585-1594, 2014.
52. **Porter FL, Grunau RE and Anand KJ.** Long-term effects of pain in infants. *J Dev Behav Pediatr* 20: 253-261, 1999.
53. **Ranger M and Grunau RE.** Early repetitive pain in preterm infants in relation to the developing brain. *Pain Manag* 4: 57-67, 2014.
54. **Ranger M, Johnston CC and Anand KJ.** Current controversies regarding pain assessment in neonates. *Semin Perinatol* 31: 283-288, 2007.
55. **Rohan AJ.** The utility of pain scores obtained during 'regular reassessment process' in premature infants in the NICU. *J Perinatol* 34: 532-537, 2014.
56. **Roofthoof DW, Simons SH, Anand KJ, Tibboel D and van DM.** Eight years later, are we still hurting newborn infants? *Neonatology* 105: 218-226, 2014.
57. **Sabourdin N, Arnaout M, Louvet N, Guye ML, Piana F and Constant I.** Pain monitoring in anesthetized children: first assessment of skin conductance and analgesia-nociception index at different infusion rates of remifentanyl. *Paediatr Anaesth* 23: 149-155, 2013.
58. **Schmelzle-Lubiecki BM, Campbell KA, Howard RH, Franck L and Fitzgerald M.** Long-term consequences of early infant injury and trauma upon somatosensory processing. *Eur J Pain* 11: 799-809, 2007.

59. **Sharek PJ, Powers R, Koehn A and Anand KJ.** Evaluation and development of potentially better practices to improve pain management of neonates. *Pediatrics* 118 Suppl 2: S78-S86, 2006.
60. **Simons SH, van DM, Anand KS, Roofthoof D, van Lingen RA and Tibboel D.** Do we still hurt newborn babies? A prospective study of procedural pain and analgesia in neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med* 157: 1058-1064, 2003.
61. **Slater R, Cantarella A, Gallella S, Worley A, Boyd S, Meek J and Fitzgerald M.** Cortical pain responses in human infants. *J Neurosci* 26: 3662-3666, 2006.
62. **Stevens B, Yamada J, Lee GY and Ohlsson A.** Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev* 1: CD001069, 2013.
63. **Tibboel D, Anand KJ and van den Anker JN.** The pharmacological treatment of neonatal pain. *Semin Fetal Neonatal Med* 10: 195-205, 2005.
64. **Truog R and Anand KJ.** Management of pain in the postoperative neonate. *Clin Perinatol* 16: 61-78, 1989.
65. **Tutag L, V, Cortez J, Grever W, Cepeda E, Thomas R and Aranda JV.** Randomized placebo-controlled trial of sucrose analgesia on neonatal skin blood flow and pain response during heel lance. *Clin J Pain* 31: 451-458, 2015.
66. **Valeri BO, Gasparido CM, Martinez FE and Linhares MB.** Pain reactivity in preterm neonates: examining the sex differences. *Eur J Pain* 18: 1431-1439, 2014.
67. **Valeri BO, Holsti L and Linhares MB.** Neonatal pain and developmental outcomes in children born preterm: a systematic review. *Clin J Pain* 31: 355-362, 2015.
68. **Walker SM.** Neonatal pain. *Paediatr Anaesth* 24: 39-48, 2014.
69. **Yin T, Yang L, Lee TY, Li CC, Hua YM and Liaw JJ.** Development of atraumatic heel-stick procedures by combined treatment with non-nutritive sucking, oral sucrose, and facilitated tucking: a randomised, controlled trial. *Int J Nurs Stud* 52: 1288-1299, 2015.

70. Zernikow Boris. Schmerztherapie bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen.

(4). 2009. Berlin, Springer.

Ref Type: Generic

71. Zernikow Boris. Schmerztherapie bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen.

(5). 2015. Berlin, Springer.

Ref Type: Generic

## 7. Anhang

### 7.1 Bilder des ANI-Monitors

Abbildung 29 zeigt den verwendeten ANI bzw. NIPE-Monitor. Am unteren Monitorrand ist auf schwarzem Hintergrund die EKG-Kurve, die parallel zur Intervention aufgezeichnet wird. Darüber ist der Verlauf des ANI-Wertes als blaue Kurve graphisch dargestellt. Der Wert im rechten oberen Eck gibt den Ist-Wert des ANI an.



Abbildung 29: ANI-Monitor Messung

### 7.2 Erhebungsbogen zur Erfassung der Früh- und Neugeborenen

Im Folgenden ist der Bogen aufgeführt, der für die Erhebung aller durchgeführten Interventionen erstellt und verwendet wurde (Tabelle 66).

Tabelle 66: Erhebungsbogen.

Gestationsalter in Wochen	24-29	
	30-32	
	33-36	
	37-42	
Geschlecht	Weiblich	
	Männlich	

Geburtsgewicht	Gramm	
Grunderkrankung		
Allgemeinzustand	gut	
	leicht reduziert	
	reduziert	
	stark reduziert	
Aufenthaltsdauer	Tage	
Beatmung	Keine	
	mechanisch	
	nicht invasiv	
Vigilanz	wach	
	gerade geweckt	
	schlafend	
	somnolent	
	soporös	
	komatös	
Charakter des Reizes	Gewebeschädigend	
	nicht gewebeschädigend	
Art der Intervention	venöse Blutentnahme	
	arterielle Blutentnahme	
	kapilläre Blutentnahme	
	intramuskuläre Injektion	
	Lanzettenstich	
	endotracheales Absaugen	
	nasales Absaugen	
	Anlage Magensonde	
	Wundversorgung	
	Intubation	
	Extubation	
	Anlage ZVK	
	Lumbalpunktion	
	Retinopathiescreening	

Anzahl der Versuche		
Vergangene Zeit seit letzter Intervention		
Vergangene Zeit seit letzter Nahrungszufuhr		
Dauer der Intervention	Sec	
Pharmakologische Intervention	Opioide Paracetamol Midazolam $\beta$ -Blocker Lidocain Muskelrelaxans	
Präsenz der Eltern	ja nein	
Nichtnutritives Saugen	ja nein	
Gleichzeitiges Stillen	ja nein	
Hautkontakt zu Bezugsperson	ja nein	
Gabe von oralen Zuckerstoffen	ja nein	
Position des Patienten	Bauchlage Rückenlage Seitenlage	
HF vor der Intervention		
HF während der Intervention		
HF nach der Intervention		

Von den Unterpunkten Allgemeinzustand, Lumbalpunktion, Verwendung von Lidocain, gleichzeitiges Stillen und Hautkontakt zur Bezugsperson wurde aufgrund schwieriger Erfassung und niedriger Fallzahl Abstand genommen.

### 7.3 Kreuztabellen zum Vergleich von ANI mit Fremdbeobachtungsskalen BPSN, NIPS und KUSS innerhalb definierter Subgruppen

Die aufgeführten Tabellen zeigen die Rohdaten, die innerhalb der einzelnen Subgruppen im Rahmen dieser Arbeit während den Interventionen erfasst wurden. Sie dienen als Grundlage für die statistische Auswertung.

**Tabelle 67: Vergleich für alle männlichen Früh- und Neugeborenen.**

		BPSN		KUSS		NIPS	
		Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen
ANI	Keine Schmerzen	166	14	48	132	34	146
	Schmerzen	105	12	32	85	22	95

**Tabelle 68: Vergleich für alle weiblichen Früh- und Neugeborenen.**

		BPSN		KUSS		NIPS	
		Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen
ANI	Keine Schmerzen	118	13	36	95	24	131
	Schmerzen	67	9	20	56	9	76

**Tabelle 69: Vergleich für alle Interventionen an Frühgeborenen der 24.-29.SSW.**

		BPSN		KUSS		NIPS	
		Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen
ANI	Keine Schmerzen	90	11	28	73	14	87
	Schmerzen	54	4	14	44	6	52

**Tabelle 70: Vergleich für alle Interventionen an Frühgeborenen der 30.-32.SSW.**

		BPSN		KUSS		NIPS	
		Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen
ANI	Keine Schmerzen	70	5	13	62	11	64
	Schmerzen	38	3	14	27	8	33

**Tabelle 71: Vergleich für alle Interventionen an Frühgeborenen der 33.-36.SSW .**

		BPSN		KUSS		NIPS	
		Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen
ANI	Keine Schmerzen	55	5	12	48	8	52
	Schmerzen	53	8	19	42	13	48

**Tabelle 72: Vergleich für alle Interventionen an Neugeborenen der 37.-42.SSW .**

		BPSN		KUSS		NIPS	
		Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen
ANI	Keine Schmerzen	69	6	31	44	25	50
	Schmerzen	27	6	5	28	4	29

**Tabelle 73: Vergleich für alle Interventionen an Frühgeborenen.**

		BPSN		KUSS		NIPS	
		Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen
ANI	Keine Schmerzen	215	21	53	183	33	203
	Schmerzen	145	15	47	113	27	133



**Tabelle 74: Vergleich für alle nicht gewebeschädigenden Interventionen.**

		BPSN		KUSS		NIPS	
		Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen
ANI	Keine Schmerzen	45	16	11	50	8	53
	Schmerzen	27	10	6	31	5	32

**Tabelle 75: Vergleich für alle gewebeschädigenden Interventionen.**

		BPSN		KUSS		NIPS	
		Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen
ANI	Keine Schmerzen	239	11	73	177	50	200
	Schmerzen	145	11	46	110	26	130

**Tabelle 76: Vergleich für alle Interventionen mit Schnuller.**

		BPSN		KUSS		NIPS	
		Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen
ANI	Keine Schmerzen	23	1	3	21	2	22
	Schmerzen	15	5	1	19	1	19

**Tabelle 77: Vergleich für alle Interventionen ohne Schnuller.**

		BPSN		KUSS		NIPS	
		Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen
ANI	Keine Schmerzen	261	26	81	206	56	231
	Schmerzen	157	16	51	122	30	143

**Tabelle 78: Vergleich für alle Früh- und Neugeborenen, die länger als 7d stationär sind.**

		BPSN		KUSS		NIPS	
		Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen
ANI	Keine Schmerzen	184	21	45	160	27	178
	Schmerzen	119	17	37	99	21	115

**Tabelle 79: Vergleich für alle Früh- und Neugeborenen, die 7d und kürzer stationär sind.**

		BPSN		KUSS		NIPS	
		Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen
ANI	Keine Schmerzen	100	6	39	67	31	75
	Schmerzen	53	4	15	42	10	47

**Tabelle 80: Vergleich für alle Interventionen mit Eltern.**

		BPSN		KUSS		NIPS	
		Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen
ANI	Keine Schmerzen	5	3	1	7	1	7
	Schmerzen	4	3	1	6	1	6

**Tabelle 81: Vergleich für alle Interventionen ohne Eltern.**

		BPSN		KUSS		NIPS	
		Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen
ANI	Keine Schmerzen	279	24	83	220	57	246
	Schmerzen	168	18	51	135	30	156

**Tabelle 82: Vergleich für alle Interventionen mit Sucrose.**

		BPSN		KUSS		NIPS	
		Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen
ANI	Keine Schmerzen	118	7	34	91	22	103
	Schmerzen	86	9	31	64	17	78

**Tabelle 83: Vergleich für alle Interventionen ohne Sucrose.**

		BPSN		KUSS		NIPS	
		Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen
ANI	Keine Schmerzen	166	20	50	136	36	150
	Schmerzen	86	12	21	77	14	84

**Tabelle 84: Vergleich für alle Interventionen in Rückenlage.**

		BPSN		KUSS		NIPS	
		Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen
ANI	Keine Schmerzen	271	27	80	218	57	241
	Schmerzen	161	20	47	134	28	153

**Tabelle 85: Vergleich für alle Interventionen in Bauchlage.**

		BPSN		KUSS		NIPS	
		Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen
ANI	Keine Schmerzen	10	0	3	7	1	9
	Schmerzen	10	1	4	7	2	9

**Tabelle 86: Vergleich für alle Interventionen in Seitenlage.**

		BPSN		KUSS		NIPS	
		Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen
ANI	Keine Schmerzen	3	0	1	2	0	3
	Schmerzen	1	0	1	0	1	0

**Tabelle 87: Vergleich für alle Interventionen mit kurzem Interventionsintervall (höchstens 24h).**

		BPSN		KUSS		NIPS	
		Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen
ANI	Keine Schmerzen	188	14	63	139	45	157
	Schmerzen	110	9	37	82	26	93

**Tabelle 88: Vergleich für alle Interventionen mit langem Interventionsintervall (länger als 24h).**

		BPSN		KUSS		NIPS	
		Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen
ANI	Keine Schmerzen	96	13	21	88	13	96
	Schmerzen	62	12	15	59	5	69

**Tabelle 89: Vergleich für alle Interventionen mit langem Nahrungsintervall (länger als 2,25h).**

		BPSN		KUSS		NIPS	
		Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen
ANI	Keine Schmerzen	134	17	28	123	19	132
	Schmerzen	74	18	19	73	9	83

**Tabelle 90: Vergleich für alle Interventionen mit kurzem Nahrungsintervall (höchstens 2,25h).**

		BPSN		KUSS		NIPS	
		Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen
ANI	Keine Schmerzen	150	10	56	104	39	121
	Schmerzen	98	3	33	68	22	79

**Tabelle 91: : Vergleich für alle kapillären Blutentnahmen.**

		BPSN		KUSS		NIPS	
		Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen
ANI	Keine Schmerzen	108	8	26	90	15	101
	Schmerzen	75	1	27	49	12	64

**Tabelle 92: Vergleich für alle venösen Blutentnahmen.**

		BPSN		KUSS		NIPS	
		Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen
ANI	Keine Schmerzen	116	4	33	87	23	97
	Schmerzen	65	8	15	58	10	63

**Tabelle 93: Vergleich für alle Retinopathiescreenings.**

		BPSN		KUSS		NIPS	
		Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen
ANI	Keine Schmerzen	32	15	5	42	3	44
	Schmerzen	20	10	1	29	1	29

**Tabelle 94: Vergleich für alle langen kapillären Blutentnahmen (länger als 80,5sec).**

		BPSN		KUSS		NIPS	
		Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen
ANI	Keine Schmerzen	54	4	18	40	7	51
	Schmerzen	37	1	15	23	6	32

**Tabelle 95: Vergleich für alle kurzen kapillären Blutentnahmen (höchstens 80,5sec).**

		BPSN		KUSS		NIPS	
		Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen
ANI	Keine Schmerzen	54	4	8	50	8	50
	Schmerzen	38	0	12	26	6	32

**Tabelle 96: Vergleich für alle langen venösen Blutentnahmen (länger als 180sec).**

		BPSN		KUSS		NIPS	
		Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen
ANI	Keine Schmerzen	54	3	7	50	6	51
	Schmerzen	31	5	6	30	3	32

**Tabelle 97: Vergleich für alle kurzen venösen Blutentnahmen (höchstens 180sec).**

		BPSN		KUSS		NIPS	
		Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen
ANI	Keine Schmerzen	62	1	26	37	17	46
	Schmerzen	34	3	9	28	6	31

**Tabelle 98: Vergleich für alle Interventionen mit einem Versuch.**

		BPSN		KUSS		NIPS	
		Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen
ANI	Keine Schmerzen	192	20	53	159	34	178
	Schmerzen	126	18	45	99	26	118

**Tabelle 99: Vergleich für alle Interventionen mit mehreren Versuchen.**

		BPSN		KUSS		NIPS	
		Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen
ANI	Keine Schmerzen	92	7	31	68	24	75
	Schmerzen	46	3	7	42	5	44

**Tabelle 100: Vergleich für alle Interventionen ohne Medikamente.**

		BPSN		KUSS		NIPS	
		Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen
ANI	Keine Schmerzen	263	26	64	225	40	249
	Schmerzen	157	18	42	133	21	154

**Tabelle 101: Vergleich für alle Interventionen unter Opioiden.**

		BPSN		KUSS		NIPS	
		Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen
ANI	Keine Schmerzen	16	0	16	0	15	1
	Schmerzen	10	1	9	2	9	2

**Tabelle 102: Vergleich für alle Interventionen unter Midazolam.**

		BPSN		KUSS		NIPS	
		Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen	Keine Schmerzen	Schmerzen
ANI	Keine Schmerzen	17	0	17	0	17	0
	Schmerzen	9	1	7	3	7	3



## 8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Misslungene Interventionen, verändert nach (60).	- 22 -
Abbildung 2: Grunderkrankungen der in der Studie aufgenommenen Früh- und Neugeborenen.	- 31 -
Abbildung 3: ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2.	- 43 -
Abbildung 4: ANI-Veränderungen in Abhängigkeit vom Geschlecht.	- 45 -
Abbildung 5: ANI-Veränderungen in Abhängigkeit vom Gestationsalter.	- 47 -
Abbildung 6: ANI-Veränderungen in Abhängigkeit von der Reizart.	- 49 -
Abbildung 7: ANI-Veränderungen in Abhängigkeit von der Verwendung eines Schnullers.	- 50 -
Abbildung 8: ANI-Veränderungen in Abhängigkeit von der Aufenthaltsdauer.	- 52 -
Abbildung 9: ANI-Veränderungen in Abhängigkeit von der Elternpräsenz.	- 53 -
Abbildung 10: ANI-Veränderungen in Abhängigkeit von der Verwendung von oral zugeführter Sucrose.	- 55 -
Abbildung 11: ANI-Veränderungen in Abhängigkeit von der Patientenposition.	- 57 -
Abbildung 12: ANI-Veränderungen bei kurzem (1,00) und langem (0,00) Interventionsintervall.	- 59 -
Abbildung 13: ANI-Veränderungen bei kurzem (1,00) und langem (0,00) Nahrungsintervall.	- 60 -
Abbildung 14: ANI-Veränderungen bei kapillärer Blutentnahme.	- 61 -
Abbildung 15: ANI-Veränderungen bei venöser Blutentnahme.	- 62 -
Abbildung 16: ANI-Veränderungen bei Retinopathiescreening.	- 63 -
Abbildung 17: ANI-Veränderungen bei kurzen (1,00) und langen (0,00) venösen Blutentnahmen.	- 65 -
Abbildung 18: ANI-Veränderungen bei kurzen (1,00) und langen (0,00) kapillären Blutentnahmen.	- 66 -

Abbildung 19: ANI-Veränderungen bei einem Versuch (1,00) und mehreren Versuchen (0,00).	- 68 -
Abbildung 20: ANI-Veränderungen ohne Einfluss von Medikamenten.	- 69 -
Abbildung 21: ANI-Veränderungen unter dem Einfluss von Opioiden.	- 70 -
Abbildung 22: ANI-Veränderungen unter dem Einfluss von Midazolam.	- 71 -
Abbildung 23: Veränderung der Herzfrequenz zu Zeitpunkt $t_0$ , $t_1$ und $t_2$ .	- 72 -
Abbildung 24: Veränderungen der Herzfrequenz zum Zeitpunkt $t_0$ , $t_1$ und $t_2$ bei weiblichen Früh- und Neugeborenen.	- 73 -
Abbildung 25: Veränderungen der Herzfrequenz zum Zeitpunkt $t_0$ , $t_1$ und $t_2$ bei männlichen Früh- und Neugeborenen.	- 74 -
Abbildung 29: ROC-Kurve für ANI mit NIPS als Referenz.	- 84 -
Abbildung 30: ROC-Kurve für ANI mit KUSS als Referenz.	- 85 -
Abbildung 31: ROC-Kurve für ANI mit BPSN als Referenz.	- 85 -
Abbildung 32: ANI-Monitor Messung	- 108 -

## 9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Reaktionen von Früh- und Neugeborene auf Schmerzen.	- 20 -
Tabelle 2: Folgen von schmerzhaften Erfahrungen im Früh- und Neugeborenenalter.	- 20 -
Tabelle 3: Übersicht des Gestationsalters der untersuchten Neugeborenen.	- 31 -
Tabelle 4: Häufigkeit und Dauer erfasster Interventionen.	- 37 -
Tabelle 5: Versuchsanzahl der erfassten Blutentnahmen.	- 38 -
Tabelle 6: Patientenposition bei den erfassten Interventionen.	- 38 -
Tabelle 7: Nichtpharmakologische Maßnahmen bei den erfassten Interventionen.	- 38 -
Tabelle 8: Vigilanz der Früh- und Neugeborenen bei den erfassten Interventionen.	- 39 -
Tabelle 9: Pharmakologische Maßnahmen bei den erfassten Interventionen.	- 40 -
Tabelle 10: Mittelwert und Standardabweichung für die einzelnen Subgruppen.	- 41 -
Tabelle 11: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2.	- 43 -
Tabelle 12: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 bei männlichen Früh- und Neugeborenen.	- 44 -
Tabelle 13: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 bei weiblichen Früh- und Neugeborenen.	- 44 -
Tabelle 14: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 bei einem Gestationsalter von 24-29 SSW.	- 46 -
Tabelle 15: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 bei einem Gestationsalter von 30-32 SSW.	- 46 -
Tabelle 16: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 bei einem Gestationsalter von 33-36 SSW.	- 46 -
Tabelle 17: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 bei einem Gestationsalter von 37-42 SSW.	- 47 -
Tabelle 18: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 bei nicht gewebeschädigenden Reizen.	- 48 -

Tabelle 19: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 bei gewebeschädigenden Reizen.	- 48 -
Tabelle 20: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 ohne Schnuller.	- 49 -
Tabelle 21: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 mit Schnuller.	- 50 -
Tabelle 22: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 bei einer Aufenthaltsdauer <7 Tage.	- 51 -
Tabelle 23: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 bei einer Aufenthaltsdauer ab 7 Tagen.	- 51 -
Tabelle 24: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 ohne Elternpräsenz.	- 52 -
Tabelle 25: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 mit Elternpräsenz.	- 53 -
Tabelle 26: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 ohne Sucrose.	- 54 -
Tabelle 27: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 mit Sucrose.	- 54 -
Tabelle 28: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 in Rückenlage.	- 55 -
Tabelle 29: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 in Bauchlage.	- 56 -
Tabelle 30: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 in Seitenlage.	- 56 -
Tabelle 31: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 bei einem Interventionsintervall > 24 Stunden.	- 58 -
Tabelle 32: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 bei einem Interventionsintervall von max. 24 Stunden.	- 58 -
Tabelle 33: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 bei einem Nahrungsintervall von max. 2,25 Stunden.	- 59 -
Tabelle 34: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 bei einem Nahrungsintervall > 2,25 Stunden.	- 60 -

Tabelle 35: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 bei kapillärer Blutentnahme.	- 61 -
Tabelle 36: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 bei venöser Blutentnahme.	- 62 -
Tabelle 37: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 bei Retinopathiescreening.	- 62 -
Tabelle 38: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 bei venösen Blutentnahmen, die max. 180 sec dauern.	- 64 -
Tabelle 39: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 bei venösen Blutentnahmen, die länger als 180 sec dauern.	- 64 -
Tabelle 40: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 bei kapillären Blutentnahmen, die max. 80,5 sec dauern.	- 65 -
Tabelle 41: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 bei kapillären Blutentnahmen, die länger als 80,5 sec dauern.	- 66 -
Tabelle 42: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 bei Interventionen, die mehr als einen Versuch benötigen.	- 67 -
Tabelle 43: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 bei Interventionen, die einen Versuch benötigen.	- 67 -
Tabelle 44: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 bei Interventionen ohne Medikation.	- 68 -
Tabelle 45: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 bei Interventionen unter dem Einfluss von Opioiden.	- 69 -
Tabelle 46: Übersicht der ANI-Veränderungen zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 bei Interventionen unter dem Einfluss von Midazolam.	- 70 -
Tabelle 47: Veränderungen der Herzfrequenz zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 bei allen 504 Interventionen.	- 72 -
Tabelle 48: Veränderungen der Herzfrequenz zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 bei beiden Geschlechtern.	- 73 -

Tabelle 49: Erfasste Schmerzen durch ANI, KUSS, NIPS und BPSN.	- 74 -
Tabelle 50: ANI versus BPSN, KUSS und NIPS.	- 75 -
Tabelle 51: Vergleich des ANI mit den Fremdbeobachtungsskalen bezogen auf das Geschlecht.	- 76 -
Tabelle 52: Vergleich des ANI mit den Fremdbeobachtungsskalen bezogen auf das Gestationsalter.	- 77 -
Tabelle 53: Vergleich des ANI mit den Fremdbeobachtungsskalen bezogen auf die Reizart.	- 77 -
Tabelle 54: Vergleich des ANI mit den Fremdbeobachtungsskalen bezogen auf das Vorhandensein eines Schnullers.	- 78 -
Tabelle 55: Vergleich des ANI mit den Fremdbeobachtungsskalen bezogen auf die Dauer des stationären Aufenthaltes.	- 78 -
Tabelle 56: Vergleich des ANI mit den Fremdbeobachtungsskalen bezogen auf die Elternpräsenz.	- 79 -
Tabelle 57: Vergleich des ANI mit den Fremdbeobachtungsskalen bezogen auf die Anwendung von Sucrose.	- 79 -
Tabelle 58: Vergleich des ANI mit den Fremdbeobachtungsskalen bezogen auf Patientenposition.	- 80 -
Tabelle 59: Vergleich des ANI mit den Fremdbeobachtungsskalen bezogen auf das Interventionsintervall.	- 80 -
Tabelle 60: Vergleich des ANI mit den Fremdbeobachtungsskalen bezogen auf das Nahrungsintervall.	- 81 -
Tabelle 61: Vergleich des ANI mit den Fremdbeobachtungsskalen bezogen auf verschiedene Interventionen.	- 81 -
Tabelle 62: Vergleich des ANI mit den Fremdbeobachtungsskalen bezogen auf die Dauer der Interventionen.	- 82 -
Tabelle 63: Vergleich des ANI mit den Fremdbeobachtungsskalen bezogen auf die Anzahl der Versuche für die Interventionen.	- 83 -

Tabelle 64: Vergleich des ANI mit den Fremdbeobachtungsskalen bezogen auf den Einfluss von Medikamenten.	- 83 -
Tabelle 65: ANI- Veränderungen in den Subgruppen.	- 95 -
Tabelle 66: Erhebungsbogen.	- 108 -
Tabelle 67: Vergleich für alle männlichen Früh- und Neugeborenen.	- 111 -
Tabelle 68: Vergleich für alle weiblichen Früh- und Neugeborenen.	- 111 -
Tabelle 69: Vergleich für alle Interventionen an Frühgeborenen der 24.-29.SSW.	- 111 -
Tabelle 70: Vergleich für alle Interventionen an Frühgeborenen der 30.-32.SSW.	- 112 -
Tabelle 71: Vergleich für alle Interventionen an Frühgeborenen der 33.-36.SSW .	- 112 -
Tabelle 72: Vergleich für alle Interventionen an Neugeborenen der 37.-42.SSW .	- 112 -
Tabelle 73: Vergleich für alle Interventionen an Frühgeborenen.	- 112 -
Tabelle 74: Vergleich für alle nicht gewebeschädigenden Interventionen.	- 113 -
Tabelle 75: Vergleich für alle gewebeschädigenden Interventionen.	- 113 -
Tabelle 76: Vergleich für alle Interventionen mit Schnuller.	- 113 -
Tabelle 77: Vergleich für alle Interventionen ohne Schnuller.	- 113 -
Tabelle 78: Vergleich für alle Früh- und Neugeborenen, die länger als 7d stationär sind.	- 114 -
Tabelle 79: Vergleich für alle Früh- und Neugeborenen, die 7d und kürzer stationär sind.	- 114 -
Tabelle 80: Vergleich für alle Interventionen mit Eltern.	- 114 -
Tabelle 81: Vergleich für alle Interventionen ohne Eltern.	- 114 -
Tabelle 82: Vergleich für alle Interventionen mit Sucrose.	- 115 -
Tabelle 83: Vergleich für alle Interventionen ohne Sucrose.	- 115 -
Tabelle 84: Vergleich für alle Interventionen in Rückenlage.	- 115 -
Tabelle 85: Vergleich für alle Interventionen in Bauchlage.	- 115 -
Tabelle 86: Vergleich für alle Interventionen in Seitenlage.	- 116 -

Tabelle 87: Vergleich für alle Interventionen mit kurzem Interventionsintervall (höchstens 24h).	- 116 -
Tabelle 88: Vergleich für alle Interventionen mit langem Interventionsintervall (länger als 24h).	- 116 -
Tabelle 89: Vergleich für alle Interventionen mit langem Nahrungsintervall (länger als 2,25h).	- 116 -
Tabelle 90: Vergleich für alle Interventionen mit kurzem Nahrungsintervall (höchstens 2,25h).	- 117 -
Tabelle 91: : Vergleich für alle kapillären Blutentnahmen.	- 117 -
Tabelle 92: Vergleich für alle venösen Blutentnahmen.	- 117 -
Tabelle 93: Vergleich für alle Retinopathiescreenings.	- 117 -
Tabelle 94: Vergleich für alle langen kapillären Blutentnahmen (länger als 80,5sec).	- 118 -
Tabelle 95: Vergleich für alle kurzen kapillären Blutentnahmen (höchstens 80,5sec).	- 118 -
Tabelle 96: Vergleich für alle langen venösen Blutentnahmen (länger als 180sec).	- 118 -
Tabelle 97: Vergleich für alle kurzen venösen Blutentnahmen (höchstens 180sec).	- 118 -
Tabelle 98: Vergleich für alle Interventionen mit einem Versuch.	- 119 -
Tabelle 99: Vergleich für alle Interventionen mit mehreren Versuchen.	- 119 -
Tabelle 100: Vergleich für alle Interventionen ohne Medikamente.	- 119 -
Tabelle 101: Vergleich für alle Interventionen unter Opioiden.	- 119 -
Tabelle 102: Vergleich für alle Interventionen unter Midazolam.	- 120 -



## 10. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Sven Gottschling für die Vergabe des Themas, dem Aufzeigen verschiedener Sichtweisen auf die Thematik und für die stetige Unterstützung während meiner Doktorarbeit.

Insbesondere danken möchte ich Prof. Dr. Sascha Meyer, Dr. Ulrike Lindner, Dr. Paul Hoffmann und Johannes Bay für die konstante Begleitung beim Erfassen der Ergebnisse und die herzliche Betreuung auf Station.

Herrn Jakob Schöpe danke ich für das Heranführen an die statistische Auswertung und für die geduldige Unterstützung während der gesamten Arbeit.

Dem Team von Station KK02 und KK01 danke ich für die freundliche Mitarbeit und die angenehme Zusammenarbeit.

Ein ganz besonderer Dank möchte ich meinen Eltern, meiner Schwester Lina, sowie Chris und Max aussprechen, die mich immer unterstützen.