



PIN-Nr.: 070823

Analgesie bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern*

Analgesia in neonates, infants and toddlers

R. P. Gäbler

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden (Direktorin: Prof. Dr. T. Koch)

► **Zusammenfassung:** Die Schmerztherapie ist ein Hauptanliegen der klinischen Tätigkeit. Ungenügend behandelte Schmerzen bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern haben längerfristige Auswirkungen auf Entwicklung und Verhalten und erhöhen die perioperative Morbidität und Mortalität. Im Laufe der Entwicklung vollziehen sich pharmakologische und pharmakodynamische Veränderungen, die in Zusammenhang stehen mit der Körperzusammensetzung, der Plasmainweißbindung, Leber- und Nierenfunktion und dem respiratorischen System. Der Einsatz der Analgetika erfolgt nach dem WHO-Prinzip der Schmerztherapie. Dosierungsempfehlungen für Nichtopioidalanalgetika und Opioide tragen zur Sicherheit und Effektivität der systemischen Analgesie bei. Neugeborene und Säuglinge, die Opioide erhalten haben, sind kontinuierlich mittels Pulsoxymeter zu überwachen. Die Schmerzerfassung und -messung stellt eine Herausforderung dar. Die KUSS-Skala wird im klinischen Alltag erfolgreich eingesetzt.

► **Schlüsselwörter:** Analgesie – Schmerz – Neugeborene – Säuglinge – Handlungsempfehlung.

► **Summary:** The treatment of pain is a main concern for all clinicians. Pain that is insufficiently treated in neonates infants and toddlers has long-term effects on development and behavior and increases perioperative morbidity and mortality.

During development, changes occur to the pharmacokinetics and pharmacodynamics of analgesics concerning to the make-up of the body, plasma protein binding, liver and kidney function, and the respiratory system.

The use of analgesics is based on the WHO guidelines for pain therapy. Dosage recommendations for nonopiod and opioid analgesics contribute to the safety and efficacy of systemic analgesics. Neonates and infants receiving opioids should be continuously monitored using a pulse oximeter. Pain assessment and measurement remain a challenge. Büttner's 'child discomfort and pain scale' ('KUSS-Skala') is being used successfully in by medical professionals.

► **Keywords:** Analgesia – Pain – Neonates – Infants – Guidelines.

Einleitung

Schmerz wird definiert als eine unangenehme, sensorische und emotionale Erfahrung, die mit einer tatsächlichen oder potentiellen Schädigung von Gewebe verbunden ist oder als eine solche beschrieben wird [1]. Die Schmerzempfindung und -verarbeitung erfolgen durch örtliche Aufnahme der Schmerzreize (Nozizeption) und Verarbeitung der Information im Zentralnervensystem (ZNS). Das Ergebnis dieser Transformation des Schmerzreizes im ZNS sind reflektorisch-motorische, vegetative, neurophysiologische, neurochemische und affektive Reaktionen, aber möglicherweise auch unbewusste und/oder bewusste Erinnerungen sowie daraus resultierende Verhaltensänderungen, zum Beispiel ein Vermeidungsverhalten [2].

Schmerzempfindung und -verarbeitung erfüllen wichtige Funktionen und unterliegen einem stetigen Entwicklungprozess, der bereits in utero beginnt [3]. Durch den wissenschaftlichen Fortschritt hat sich in den vergangenen Jahren die Einstellung zur Behandlung von Schmerzen bei Säuglingen und Kleinkindern grundlegend gewandelt: Nicht die Frage ob, sondern welche Schmerztherapie die kleinen Patienten benötigen, beschäftigt uns heute! Gerade die Erfahrungen der Neonatologischen Intensivmedizin haben diesen Prozess entscheidend beeinflusst. Mit dem Wissen um Entstehung und Bedeutung des Schmerzgedächtnisses und dessen Auswirkungen auf die perioperative Morbidität und Mortalität, erlangt die adäquate Analgesie von Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern einen noch höheren Stellenwert und ist wichtiger Bestandteil bei der klinischen und ambulanten medizinischen Versorgung und Betreuung [4,5].

Der vorliegende Beitrag soll helfen, die Schmerztherapie sicher und erfolgreich zu gestalten.

* Rechte vorbehalten

► Die Entwicklung der Schmerzwahrnehmung

Bereits in der frühen Phase der menschlichen Entwicklung, der Fetalperiode, existieren die neuroanatomischen Voraussetzungen für die Schmerzwahrnehmung. Wohl aber setzt die Empfindung des Schmerzes eine Verbindung vom Ort der Schädigung über verschiedene Zwischenstationen zum Kortex als Grundlage für das bewusste Erkennen des schädlichen Stimulus voraus. Ohne eine kortikale Repräsentation erfolgt hingegen die Nozizeption als reflektorische Antwort auf einen schädigenden Reiz. Da sich sensorische Rezeptoren zwischen der 7. und 15. Gestationswoche und Synapsen ab der 19. Gestationswoche als Voraussetzungen für die Schmerzleitung auf Rückenmarksebene früher entwickeln als die thalamokortikalen Verbindungen (zwischen der 23. und 30. Woche), die zu diesem Zeitpunkt nicht spezifisch für den Schmerz sind, ist davon auszugehen, dass die Schmerzempfindung erst nach Vollendung der 28. Gestationswoche möglich wird [6].

Eine Möglichkeit, die fetale Schmerzempfindung zu erforschen, stellt neben der Morphologie die Untersuchung der Funktionalität zerebraler Strukturen dar. Die Ableitung spezieller Schmerzmuster im EEG ist nicht möglich, aber bei Frühgeborenen ließen sich in der 30. postkonzeptionellen Woche Muster ableiten, die Wachheit repräsentieren. Die dorsale Rückenmarksbahn, also die schmerzvermittelnde Verbindung zum sensomotorischen Kortex, kann mittels Ableitung von somatisch evozierten Potenzialen bei Neugeborenen ab der 29. postkonzeptionellen Woche nachgewiesen werden.

Die Schmerzwahrnehmung lässt sich weiterhin mittels Verhaltensstudien untersuchen, wobei die motorische Reaktion, Rückzug bei aversiven Stimuli oder mimische Reaktionen auf äußere Reize ab der 28. bis 30. postkonzeptionellen Woche zu registrieren waren [7].

Beobachtet man neuroendokrine Reaktionen und hämodynamische Parameter nach intrauterinen Interventionen, erfolgt eine deutlich stärkere Veränderung infolge schmerzhafter transabdomineller Lebervenenpunktion im Vergleich zur Punktions der schmerzunempfindlichen Nabelschnur. Diese neuroendokrinen Reaktionen werden allerdings unabhängig von Bewusstseinsprozessen über die Achse Hypothalamus-Nebenniere vermittelt, somit ohne Verbindung zum Schmerzempfinden. Vitalparameter, wie Herz- und Atemfrequenz unterschieden sich hinsichtlich ihrer Veränderung auf Applikation von schmerzlosen und schmerzhaften Reizen bei Frühgeborenen nicht.

Als Fazit ergibt sich daraus, dass die Fähigkeit zur Schmerzwahrnehmung bei Frühgeborenen nicht vor der 29. Woche existiert, also Schmerzen vorher nicht erfahren werden können.

Zum Zeitpunkt der Geburt sind zwar alle wesentlichen anatomischen Strukturen, die an Nozizeption und Schmerzwahrnehmung beteiligt sind, vorhanden, doch es bestehen funktionelle Unterschiede zum Erwachsenen, die für den klinischen Alltag außerordentlich bedeutsam sind.

Auf Rückenmarksebene fehlt noch die Verschaltung von hemmenden Interneuronen, was Folgen für die Schmerzverarbeitung haben kann. Tierexperimentelle Ergebnisse belegen die Möglichkeit der Erzeugung von Schmerz durch harmlose, nicht-schmerzhafte Reize. Die ausgelöste Exprimierung von zellmodulierenden Substanzen im Hinterhorn, die eigentlich nur im Zusammenhang mit Schmerzreizen ausgeschüttet werden, bewirkt die langfristige Prägung des Schmerzgedächtnisses einer betroffenen Zelle. Diese Allodynie stellt eine Besonderheit der Schmerzverarbeitung im frühen Kindesalter dar [8].

Erregungen von A- und C-Fasern gelangen aufgrund der fehlenden hemmenden Interneurone ungefiltert zum Gehirn. Einfache Schmerzreize können so eine zentrale Sensibilisierung auslösen und sogar eine Hyperalgesie hervorrufen. Die Modulation der Erregungsweiterleitung auf spinaler Ebene wird erst mit der Ausbildung von Synapsen möglich, zunächst im absteigenden efferenten und nachfolgen im aufsteigenden afferenten System des Rückenmarks [9,10]. Bei Neugeborenen sprossen nach Verletzungen im peripheren Gewebe A- und C-Fasern in das betroffene Areal ein. Diese Hyperinnervation überdauert das akute Trauma und begünstigt eine langdauernde Aktivierung schmerzfördernder Prozesse. Durch Bildung von Rezeptoren und Ionenkanälen kann eine Aktivierung in der Peripherie erfolgen. Ausgehend von einem Gewebe trauma bewirken die nozizeptiven Informationen eine Sensibilisierung primärer Afferenzen und dorsaler Rückenmarksneurone. Neben neu ausgebildeten synaptischen Verbindungen können ebenfalls die Induktion von Early-genes sowie Apoptosevorgänge zur längerfristigen Feststellung des Schmerzgedächtnisses im Rückenmark beitragen [11].

Welche akuten und längerfristigen Auswirkungen im Kindesalter erlittene Schmerzen haben, ist bislang noch wenig untersucht. Nicht oder unzureichend behandelte Schmerzen führen bei Früh- und Neugeborenen unmittelbar zu katabolen und hypermetabolten Prozessen [12]. Zahlreiche Organsysteme sind betroffen: im pulmonalarteriellen Kreislauf ►

kommt es zur Widerstands- und Druckerhöhung, Stresshormone werden ausgeschüttet. Dabei steigern die antiinsulinären Hormone die Glukoneogenese und Glykolyse, die periphere Glukoseaufnahme in die Zelle jedoch ist gestört, mit der Folge eines hypermetabolen Zustandes und resultierender kataboliebedingter Immunsuppression und Hyperkoagulabilität. Diese neurohumorale und metabolischen Reaktionen sind beim Neugeborenen ähnlich stark, wie beim Erwachsenen ausgeprägt. Gerade im perioperativen Kontext hat die fehlende oder inadäquate Analgesie bei Säuglingen und Kleinkindern nicht nur metabolische Auswirkungen, sondern führt zur Erhöhung der postoperativen Morbidität und Mortalität [4].

Studien belegen die Langzeitwirkung von neonatal durchgemachten Schmerzen infolge Intensivtherapie oder schmerzhafter Prozeduren. Noch Monate bis Jahre später waren Verhaltensänderungen nachweisbar [13]. Unbewusste Lernvorgänge und Konditionierungsschritte im Sinne eines Schmerzgedächtnisses können bereits intrauterin induziert werden. Im weiteren Verlauf werden auch in der frühen, vorsprachlichen Entwicklung Erfahrungen gespeichert. Da diese in späteren Lebensstadien der direkten Erinnerung nicht mehr zugänglich sind, liegt die Vermutung nahe, dass die Entwicklung chronischer Schmerzzustände in einer frühkindlichen Phase zu suchen ist.

Die Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung funktionieren bereits in einer sehr frühen Phase unseres Lebens. Die Auswirkungen können teilweise über die Akutphase des Traumas hinausreichen, und obwohl der Weg der Schmerzverarbeitung bei Kindern und Erwachsenen Unterschiede aufweist, ist das Ergebnis ähnlich, wobei aus dem Erleiden von Schmerzen bei Kindern schwerwiegender Konsequenzen erwachsen [14].

Pharmakologie – Besonderheiten im Kindesalter

Für die erfolgreiche Schmerztherapie von Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern ist es wichtig, die wesentlichen pharmakologischen Besonderheiten zu kennen und entsprechend zu beachten:

Absorption: Die gastrointestinale Absorption kann, abhängig vom pH-Wert des Magensaftes und der Magenpassagezeit, sowie bedingt durch einen ausgeprägten First-Pass-Effekt, bis zu einem Alter von 2 - 3 Jahren beeinträchtigt sein. Entsprechend sind bei oraler Applikation mitunter deutlich höhere Dosen erforderlich. Die rektale Absorption ist substanzabhängig (gut für Diclofenac), jedoch kaum vorhersagbar, und die subkutane wie auch die intramuskuläre

Injektion sind per se schmerhaft, und die Gebeveperfusion beeinflusst die Resorption des Wirkstoffes in unvorhersehbarer Weise.

Distribution: Die meisten Analgetika sind an Plasmaproteine gebunden. Nur der freie Anteil des Wirkstoffes ist schließlich am Rezeptor bzw. am Zielorgan verfügbar. Aufgrund der niedrigeren Konzentration der Bindungsproteine ist bei Früh- und Neugeborenen der relative Anteil des gebundenen Arzneimittels deutlich reduziert. Zusätzlich kann die Bindung durch die Konzentration der freien Fettsäuren und des unkonjugierten Bilirubins beeinflusst werden, wobei dies besonders bei sauren Arzneimitteln der Fall ist. Das Verteilungsvolumen beschreibt das Verhältnis von Dosis und Konzentration, bezogen auf die totale Medikamentenkonzentration (frei und gebunden). Ist die Plasmaeiweißbindung sehr hoch, wie beispielsweise bei den NSAR (>95%), resultiert daraus ein kleines Verteilungsvolumen von 0,1–0,2 l/kg Körpergewicht.

Für die Passage durch biologische Membranen ist der Ladungszustand der Wirkstoffe eine wesentliche Determinante. Das Verhältnis von ionisierter und nichtionisierter Form wird dabei hauptsächlich vom pH-Wert des Blutes bestimmt. Bei Früh- und Neugeborenen ist die Blut-Hirn-Schranke weniger entwickelt. Dadurch gelangen ionisierte und wasserlösliche Arzneimittel ähnlich rasch wie fettlösliche Substanzen ins Gehirn. Da auch die Myelinisierung der peripheren Nerven bei Neugeborenen geringer ist, ist deren Empfindlichkeit gegenüber Lokalanästhetika stärker als bei Erwachsenen.

Im Laufe der Entwicklung unterliegen die Verteilungsräume starken Veränderungen. Der Anteil des Gesamtkörperwassers nimmt vom Zeitpunkt der Geburt an ab, die Muskelmasse jedoch zu. Zusätzlich kommt es zu einem Absinken des extrazellulären Volumens und zu einer Zunahme des Fettgebeanteils. Es liegen bei Neugeborenen also große Verteilungsvolumina vor, was mit einer ausgeprägten Resorption des Arzneimittels im Gewebe einhergeht. Durch Krankheitszustände, die den Flüssigkeitshaushalt (Hyper- bzw. Dehydratation) oder auch den Gehalt an Plasmaproteinen verändern, entstehen mitunter in kurzer Zeit sehr starke Veränderungen der Verteilungsvolumina.

Metabolisierung: Sie ist besser zu beschreiben mittels der totalen Clearance eines Arzneimittels, bezogen auf Körpergewicht bzw. -oberfläche. Sie zeigt einen deutlichen Anstieg am Ende des 1. Lebensmonats, der sich stetig während der weiteren Entwicklung fortsetzt. Zahlreiche fettlösliche Arzneimittel, u.a. Opioide, unterliegen bei Kleinkindern, verglichen mit älteren Kindern oder Erwachsenen, einer deutlich schnelleren Elimination (2- bis 6-mal ▶

► schneller). Per Biotransformation werden Opioide, wie Fentanyl oder Sufentanil, zu meist inaktiven Metaboliten umgewandelt. Bei der Metabolisierung von Remifentanil spielen die Plasmaesterasen eine Hauptrolle. Die Aktivität von Pseudocholinesterase, Acetylcholinesterase oder Arylesterase sind bei Früh- und Neugeborenen niedriger als bei älteren Kindern.

Der Metabolismus der Opioide erfolgt hepatisch unter Beteiligung des mikrosomalen Enzymsystems und Konjugation u.a. mit Glukuronsäure oder Sulfat. Diese Fähigkeit zur Glukuronidierung erreicht meist erst am Ende des ersten Trimenons mit Erwachsenen vergleichbare Werte. Die hepatische Metabolisierung hängt besonders bei Früh- und Neugeborenen vom hepatischen Blutfluss ab. Durch Shunt (z.B. PDA) und intraabdominelle Drucksteigerungen (Ileus, BD-verschluss bei Omphalocele) kann dieser deutlich herabgesetzt sein, aber auch die Normoxie der Leberperfusion ist für die metabolische Leistung mit entscheidend.

Elimination: Bezuglich der Nierenfunktion, einem wichtigen Weg der Elimination von Arzneimitteln, spielt die Unreife von glomerulärer Filtration und tubulärer Sekretion bei Früh- und Neugeborenen, bedingt durch verminderte Anzahl und Funktion der Nephrone, eine große Rolle. Zwar erlangt die Nierenfunktion im Verlauf des ersten Halbjahres annähernd Erwachsenenwerte, die Fähigkeit zur Ausscheidung von Arzneimittelmetaboliten erreicht sie jedoch erst im 3. Lebensjahr [15].

Analgetika

Für die Analgesie bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern stehen mehrere Substanzklassen zur Verfügung. Die Problematik der Zulassung, der richtigen Indikation und der Nebenwirkungen im Einzelnen führten dazu, dass sich bestimmte Substanzen als besonders geeignet herauskristallisiert haben und deshalb einen festen Platz in der klinischen Routine einnehmen. Prinzipiell stehen nichtsaure antipyretische Analgetika, nichtsteroidale Antiphlogistika und Opioide zur Verfügung, die nach dem WHO-Stufenkonzept entsprechend der Schmerzintensität Anwendung finden (Tab. 1).

Tab. 1: Substanzen zur Schmerztherapie.

Nichtopioide WHO-Stufe 1	Opioide WHO-Stufe 2	Opioide WHO-Stufe 3
Paracetamol	Tramadol	Piritramid
Ibuprofen		
Metamizol		
Lokalanästhetika	Ropivacain	
	Bupivacain / Levobupivacain	

Nichtsaure antipyretische Analgetika

Paracetamol (Acetaminophen): Die analgetische Wirkung ist relativ schwach ausgeprägt. Trotzdem haben das Wirkprofil und die große therapeutische Breite dazu geführt, dass Paracetamol bei Säuglingen und Kleinkindern das am meisten angewendete Analgetikum bei leichten und mittleren Schmerzen ist. Neben seiner Bedeutung für die perioperative Schmerztherapie, ob als Monotherapeutikum oder als Bestandteil eines multimodalen Konzeptes, erfolgt der Einsatz auch bei Unwohlsein bzw. im Rahmen von Infektionskrankheiten zur Fiebersenkung und Supplementierung der antibiotischen Behandlung.

Die Verfügbarkeit als Suppositorium und als „Fiebersaft“ ist wohl ein bedeutendes Argument für die große Beliebtheit in dieser Altersgruppe. Seit die intravenöse Variante (Perfalgan®) offiziell für den Einsatz im Säuglingsalter zugelassen ist, erfährt Paracetamol auch im Alltag in den Kinderkliniken immer breitere Anwendung.

Der Hinweis auf das lebertoxische Potenzial bei Überschreitung der Tagesmaximaldosierungen bleibt gerade deshalb sehr wichtig bei der verantwortungsvollen Anwendung dieser Substanz.

Die Metabolisierung von Paracetamol erfolgt hepatisch. Bei Dosierungen von >150mg/kg KG kommt es aufgrund Erschöpfung der hepatischen Glutathionspeicher zur Bildung von stark reaktiven toxischen Paracetamol-N-Hydroxy-Metaboliten. Absolut lebertoxische Plasmakonzentrationen werden mit >300 mg/kg KG angegeben [16]. Während der ersten Lebenstage entstehen bei Früh- und Neugeborenen durch Metabolisierung vor allem Sulfatkonjugate. Vermutlich wird dadurch der Mangel an Glukuronidierungskapazität aufgewogen und bedingt so bei Früh- und Neugeborenen dank verminderter Aktivität des Cytochrom-P450-Systems eine niedrigere Toxizität.

Infolge des First-Pass-Effektes ist bei rektaler Applikation eine therapeutische „Loading-dose“ erforderlich, deren Beachtung für eine erfolgreiche und suffiziente Therapie Voraussetzung ist. Die Tagesmaximaldosierung wird unabhängig vom Verabreichungsmodus mit 90 mg/kg KG/d angegeben [17], obwohl bei rektaler Gabe nur ein Teil resorbiert wird.

Während die antipyretische Plasmakonzentration mit 10–20 mg/l angegeben wird, liegen keine eindeutigen Angaben bezüglich der analgetischen Plasmakonzentration vor, wobei Studienergebnisse vorliegen, wonach analgetische Effekte bei gesunden Probanden bereits unterhalb einer Plasmakonzentration von 10 mg/l auftreten [18].

► Die Pharmakokinetik ist altersabhängig, die Clearance bei Neugeborenen und kleinen Säuglingen ist geringer.

Dosierungen von >120–150 mg/kg KG/d gelten als hepatotoxisch und sind unbedingt zu vermeiden. Beachtung sollte die Tatsache finden, dass hepatische oder renale Begleiterkrankungen, Mangelernährungszustände und Dehydratation das Risiko der hepatischen Toxizität ebenso erhöhen wie die gleichzeitige Induktion des Cytochrom-P450-Systems durch Anwendung anderer Medikamente.

Metamizol: Gegenüber Paracetamol ist die analgetische Potenz deutlich höher einzustufen. Unter Beachtung von Kontraindikationen und den Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Applikation steht uns eine mittelstark wirksame analgetische Substanz zur Verfügung [19]. Aus der Gruppe der Pyrazolone stammend, umfasst das Wirkprofil ebenfalls antipyretische und spasmolytische Effekte. Wird Metamizol oral verabreicht, liegt die Bioverfügbarkeit bei 85%, nach 1-2 Stunden wird die maximale Plasmakonzentration erreicht. Neben drei weiteren Hauptmetaboliten erfolgt eine rasche Hydrolyse zu Methyl-Amino-Antipyrin (MAA), dessen mittlere Eliminationshalbwertszeit mit 2,6-3,5 h angegeben wird. Metabolisierung und Exkretion von MAA werden bei beeinträchtigter Leber- und Nierenfunktion entsprechend beeinflusst. Bisher gibt es keine Angaben über bedeutsame Interaktionen mit anderen Arzneimitteln.

Zurückhaltung beim Einsatz von Metamizol wird oft mit dem Hinweis auf die Auslösung einer Agranulozytose geübt. Deren Häufigkeit wird mit etwa 1,1 auf 1 Mio. Anwendungen angegeben [20]. Wesentlich häufiger tritt dagegen nach rascher i.v. Gabe eine arterielle Hypotension auf, die bis zu manifesten Schockzuständen führen kann. Zur Vermeidung muss daher Metamizol stets als Kurzinfusion verabreicht werden.

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs)

Die analgetischen, antipyretischen und antiphlogistischen Effekte dieser Substanzen beruhen auf der Beeinflussung der Prostaglandin- und Leukotriensynthese im Gewebe durch Hemmung der Cyclooxygenase. Neben der proinflammatorischen Wirkung von Prostaglandinen und Thromboxin-A2, vermögen sie auch als Vasodilatatoren zu fungieren und wirken so mit Bradykinin und Histamin synergistisch. Weiterhin hemmen die NSAIDs die Thrombozytenaggregation und fördern das Auftreten von gastrointestinalen Ulzera und Blutungen. Die zunächst verheißungsvolle Einführung der COX2-Hemmer mit einem geringeren Nebenwirkungsprofil

in die klinische Praxis hat die Schmerztherapie von pädiatrischen Patienten mit NSAIDs kaum beeinflusst.

Ibuprofen: Es wird derzeit am häufigsten im Kindesalter eingesetzt. Seine Resorption ist nach oraler Einnahme fast vollständig. Nach Hydroxylierung und Carboxylierung durch das Cytochrom-P450-System erfolgt im Anschluß an die Metabolisierung die Glukuronidierung. Die Plasmainweißbindung von fast 99% führt beim Vorliegen von Störungen der hepatischen oder renalen Funktion zur Verzögerung der Ausscheidung.

Das Maximum der Temperatursenkung tritt deutlich später als die maximale Serumkonzentration auf. Nach kurzzeitig (weniger als 7 Tage) oral verabreichtem Ibuprofen in einer Dosierung von 10mg/kg KG und einer Tagesmaximaldosierung von 40 mg/kg KG konnten keine Unterschiede des Nebenwirkungsprofils zu Paracetamol registriert werden. Gerade das Risiko für klinisch bedeutsame gastrointestinale Blutungen war nicht signifikant erhöht [21].

Diclofenac: Diese Substanz wirkt in etwa gleicher Stärke auf die COX-1 und COX-2. Der antithrombozytäre Effekt wird über die Hemmung der Thromboxansynthese vermittelt und ist reversibel [22]. Infolge eines erhöhten Nachblutungsrisikos erfolgt der Einsatz nach Adenotomie und Tonsillektomie in der HNO äußerst zurückhaltend [23]. Die Metabolisierung erfolgt hepatisch durch das P450-System, wobei der entstehende Hauptmetabolit, ein Hydroxylderivat (D4OH), noch über 30 % der antiinflammatorischen und antipyretischen Potenz verfügt. Nach rektaler Applikation ist die relative Bioverfügbarkeit höher als bei oraler Aufnahme, und die maximale Plasmakonzentration wird deutlich früher erreicht [24].

Opioidanalgetika

Ihre analgetische Wirkung erfolgt supraspinal, spinal und peripher. Der klinisch bedeutsamen pharmakologischen Unterteilung von Opioiden in Agonisten, Antagonisten und gemischte Agonisten/Antagonisten liegt ihr Bindungsverhalten am μ -Rezeptor zugrunde. Die neben der analgetischen Wirkung rezeptorvermittelte Atemdepression der Opioide, lässt sich bisher nicht trennen. Alle agonistischen Opioide verursachen in analgetisch äquivalenten Dosen ähnlich starke Effekte bezüglich Atemdepression, Sedierung, Euphorie, Übelkeit, Gallenwegspasmen oder Obstipation. Gemischte Agonisten/Antagonisten (z.B. Nalbuphin) wirken zwar weniger atemdepressiv, ihre analgetische Potenz ist aber begrenzt und lässt sich trotz Dosis-

► steigerung nicht über ein gewisses Maß erhöhen (Ceilingeffekt). Sieht man von der Neugeborenenperiode ab, so gleicht die Pharmakodynamik der Opioidanalgetika bei Kindern denen im Erwachsenenalter.

Die wesentlichen Besonderheiten bei Früh- und Neugeborenen sind:

- veränderte Plasmaproteinbindung
- größere Verteilungsvolumina
- Unreife der Blut-Hirn-Schranke
- unterschiedlicher Differenzierungsgrad (Reife), Dichte und Verteilung der Opioidrezeptoren
- eingeschränkter Metabolismus
- unreife Eliminationsleistung von Leber und Niere.

Die Indikation bestimmt die Auswahl des speziellen Opioids. Während die starken μ -Rezeptor-Agonisten zur perioperativen Anwendung kommen (Anästhesie bzw. Analgosedierung bei Nachbeatmung), eignen sich Morphin, schwächere synthetische Opioide (Piritramid, Pethidin und Tramadol) und gemischte Agonisten/Antagonisten eher zum postoperativen Einsatz und zur stationären pädiatrischen Schmerztherapie.

Morphin: Zum klinischen Einsatz dieser Substanz liegen gerade für Früh-, Neugeborene und Säuglinge umfangreiche Erfahrungen vor. Morphin wird hauptsächlich zur Schmerztherapie eingesetzt. Aufgrund des sedierenden Effektes findet es ebenfalls in der postoperativen Betreuung, bei Tumorschmerzen und im Rahmen der intensivmedizinischen Betreuung Anwendung.

Nach oraler Applikation ist die Bioverfügbarkeit durch unvollständige Aufnahme und einen erheblichen First-pass-Effekt der Leber gekennzeichnet. Bei Neugeborenen wird eine Bioverfügbarkeit von 25–40% der verabreichten Dosis angenommen, also muss oral das Dreifache der intravenösen Dosis verabreicht werden.

In der Leber wird Morphin zu Morphin-3-Glukuronid (M-3-G) und Morphin-6-Glukuronid (M-6-G) metabolisiert. Während M-6-G analgetisch hochpotent ist und atemdepressiv wirkt, kann M-3-G die analgetischen Effekte sowohl von Morphin selbst und auch von M-6-G antagonisieren. Bei Früh- und Neugeborenen hängt der analgetische Nettoeffekt vom Verhältnis M-6-G/ M-3-G am Wirkort ab, der wiederum vom enzymatischen Reifegrad der jeweiligen Glukuronidierung bestimmt wird.

Bereits im 5.-6. Lebensmonat erreicht die Pharmakokinetik von Morphin Erwachsenenniveau. Das Verteilungsvolumen ist unabhängig vom Lebensalter

und liegt bei großer Streubreite im Mittel bei $2,8 \pm 2,6 \text{ l/kg KG}$. Ausgeschieden werden Morphin und die Morphinglukuronide renal, wobei bis zum ersten Trimenon der renal eliminierte Anteil deutlich höher als bei älteren Kindern ist. Vorsicht ist also bei Früh- und Neugeborenen mit eingeschränkter Nierenfunktion geboten! Im höheren Säuglingsalter und bei Kleinkindern erfolgt schließlich die Elimination schneller als bei Heranwachsenden und Erwachsenen. Ins Auge fällt eine große intra- und inter-individuelle Schwankungsbreite der Morphin-eliminationsparameter, die maßgeblich durch spezielle pathophysiologische Besonderheiten beim Patienten beeinflusst wird (Verteilungsvolumen, Leber- und Nierenfunktionsstörung, Beeinflussung der Organperfusion).

Typische Nebenwirkungen bei Früh- und Neugeborenen treten vermehrt im Zusammenhang mit verringriger Elimination und ab einer Plasmakonzentration von >300 ng/ml auf [25]. Für das Auftreten einer Atemdepression bei Kindern im Alter zwischen 2 Tagen bis 1,5 Jahren konnte eine Schwellenplasmakonzentration ab 50 ng/ml ermittelt werden [26]. Trotz im Allgemeinen guter kardiovaskulärer Verträglichkeit kann es zu zentral bedingter Bradykardie und peripherer Vasodilatation und arteriolärer Widerstandssenkung kommen, besonders wenn die intravenöse Applikation sehr schnell erfolgt und gleichzeitig ein Volumenmangel besteht. Das Risiko, eine Rigidität der quergestreiften Muskulatur auszulösen, ist deutlich geringer als bei den hochpotenten synthetischen Opioiden, während die Histaminfreisetzung viel ausgeprägter erfolgt.

Piritramid: Das Einsatzspektrum entspricht in etwa dem von Morphin. Mit seiner μ -agonistischen Aktivität ist es eine wichtige Substanz für die pädiatrische und insbesondere postoperative Schmerztherapie [27]. Die hypnotische Wirkung ist stärker ausgeprägt als bei Morphin und die Wirkdauer mit 4–6 Stunden deutlich länger. Während die Metabolisierung ausschließlich hepatisch erfolgt, wird nur ein geringer Anteil von ca. 4% renal ausgeschieden. Jenseits des Säuglingsalters werden bei intravenöser Verabreichung analgetische Einzeldosen zwischen 0,05–0,1 mg/kg KG eingesetzt. Die terminale Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 2,8 und 5,4 Stunden und die Clearance wird zwischen 7,3 und 9,7 ml/kg KG/min angegeben. Weniger als bei Morphin scheint der emetische Effekt ausgeprägt zu sein. Eine zu rasche Injektion führt, wie bei den stark-wirksamen Opioiden, zur Thoraxrigidität.

Pethidin: Dieses synthetische Opioid verfügt über 1/10 der analgetischen Potenz von Morphin. In ►

► äquianalgetischer Dosierung ist das Wirkpektrum dem von Morphin sehr ähnlich. Die Resorption aus dem Intestinaltrakt ist gut, nach rektaler Applikation liegt die mittlere Bioverfügbarkeit bei Kindern in der Altersgruppe 3,5–14 Jahre bei 40–55%. Höhe und Zeitpunkt der Plasmaspiegel unterliegen jedoch einer großen interindividuellen Variabilität und sind nur schwer vorhersagbar. Erst nach 147 ± 44 min traten maximale Plasmakonzentrationen auf. Außer in den ersten Lebenstagen wird Pethidin hepatisch zu Nor-Pethidin metabolisiert und pH-abhängig renal eliminiert. In der Geburtshilfe wird Pethidin häufig eingesetzt. Durch passive Diffusion infolge des sauren pH-Werts im fetalen Blut werden im Nabelschnurblut ca. 70–90% der mütterlichen Blutkonzentration erreicht. Beim Neugeborenen ist innerhalb der ersten 24 Stunden die Pethidineelimination nicht nur durch die eingeschränkte metabolische Stoffwechselleistung, sondern auch durch eine relativ geringe glomeruläre Filtration vermindert. Nach Einzelgaben wurden bei Neugeborenen wiederholt Rebounderhöhungen der Plasmapethidinkonzentration beobachtet, die möglicherweise durch einen enterohepatischen Kreislauf bedingt werden [28].

Die Plasmaproteinbindung erfolgt vor allem an das α -1-saure Glykoprotein, die Fettlöslichkeit ist stärker als bei Morphin, jedoch geringer als bei hochpotenten neueren Substanzen (Fentanyl, Sufentanil). Eine postoperative Analgesie bei Kindern wird bei Plasmakonzentrationen von 0,15–0,2 mg/l erreicht. Die Elimination von Pethidin erfolgt wesentlich schneller als die seines Hauptmetaboliten Nor-pethidin (Eliminationshalbwertzeit Norpethidin bei Neugeborenen 30–85 Stunden). Im Falle einer eingeschränkten Nierenfunktion kommt es zu einer deutlichen Akkumulation von Norpethidin, die mit dem Risiko der ZNS-Toxizität in Form von Tremor und Krampfanfällen einhergeht [29]. Bei Frühgeborenen ist nach wiederholter Applikation von Pethidin auch ohne Nierenfunktionseinschränkungen von ZNS-Nebenwirkungen auszugehen. Darum sollte Pethidin bei Früh- und Neugeborenen und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht wiederholt verabreicht werden, während eine Einzeldosis in der Regel gut vertragen wird.

Anders als Morphin vermindert Pethidin das Atemminutenvolumen durch Reduktion des Zugvolumens und weniger durch Abnahme der Atemfrequenz. Die CO_2 -Antwort fällt aber insgesamt geringer aus als bei Morphin. Dosen von 0,5–1 mg/kg KG i.v. beeinflussen weder Blutdruckverhalten noch Herzfrequenz beim Früh- und Neugeborenen nachhaltig.

Streng kontraindiziert ist Pethidin bei Patienten die MAO-Hemmer erhalten, da ein lebensbedrohliches Syndrom mit Hyperpyrexie, Hypotension, Zyanose und Koma ausgelöst werden kann.

Tramadol: Ist ein schwaches Opioid, das bei Kindern sowohl oral als auch parenteral eingesetzt werden kann und lediglich einen geringen atemdepressiven Effekt aufweist [30]. Die μ -agonistisch vermittelte Analgesie wird durch die synergistische Wirkung einer Hemmung der Wiederaufnahme der Neurotransmitter Nor-Epinephrin und Serotonin ergänzt. Die analgetische Potenz liegt bei 10% der von Morphin. Das Einsatzgebiet reicht von leichten bis mittleren Schmerzzuständen postoperativ und in der Kinderonkologie.

Enteral wird Tramadol in allen Darmabschnitten gut (bis zu 90%) resorbiert. Bei hoher Bioverfügbarkeit, die mit 65% nach oraler und 78% nach rektaler Verabreichung angegeben wird, ist der First-pass-Effekt nur gering. Maximale Serumkonzentrationen werden nach ca. 30 min erreicht. Die Eiweißbindung ist mit 4% sehr gering.

Die Metabolisierung erfolgt hepatisch über das Cytchrom-P450-System und kann zu verschiedensten Interaktionmöglichkeiten mit anderen Medikamenten führen, die über das gleiche System abgebaut werden. Tramadol und sein Hauptmetabolit O-Desmethyl-Tramadol werden renal eliminiert, mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von 6 Stunden für Tramadol und 9 Stunden für den Hauptmetaboliten.

Die relativ häufig auftretenden Nebenwirkungen, Übelkeit und Erbrechen, stehen möglicherweise im Zusammenhang mit einer zu schnellen Injektionstechnik. Erfolgt eine 10fache Überdosierung, können Atemdepression und Krampfanfälle auftreten [31].

Besonderheiten der Opioidtherapie bei Neugeborenen

Die Elimination von Opioiden ist bei Neonaten gegenüber Erwachsenen deutlich verlängert. Zum Beispiel beträgt die Halbwertszeit nach Morphin beim reifen Neugeborenen 14 h, nach Fentanyl 5 h, zum Vergleich beträgt diese beim Frühgeborenen fast 18 h.

Konsequenzen hat das für die repetitive Anwendung, diese Substanzen können kumulieren. Bei verlängerter Wirkdauer halten aber auch die Nebenwirkungen länger an!

Aus der geringeren hepatischen Konjugation an Glukuronsäure resultiert schließlich eine verminderte Clearancerate. Diese nimmt allerdings mit dem Gestationsalter sehr rasch zu. Hinweis dafür sind höhere Opioddosen bei Kindern, die diese über längere Zeit erhalten.

Beim Neonaten ist das endorphinerge System noch nicht ausdifferenziert, d.h. die Enddifferenzierung der Opiatrezzeptoren in die verschiedenen Subpopulationen ist noch nicht abgeschlossen. Die Effekte ►

► der Opioide ähneln zwar denen der Erwachsenen, aber klinische Relevanz besitzt vor allem die Tatsache, dass vor dem Eintreten der Analgesie die Atemdepression auftritt. Aus Tierexperimenten ist bekannt, dass zum Zeitpunkt der Geburt die Gesamtzahl der Opiatrezeptoren nur ca. 40% von denen eines Erwachsenen beträgt. Es kommt nach der Geburt also zur weiteren Zunahme von Opioidbindungsstellen. Abgeschlossen wird diese Entwicklung erst im Erwachsenenalter. Neben der Gesamtzahl ist die regionale Verteilung der Zunahme an Opioidbindungsstellen im ZNS offensichtlich von klinischer Bedeutung. Die Anzahl der Bindungsstellen in der Pons-Medulla-Region ist zum Zeitpunkt der Geburt größer als in mehr rostralwärts gelegenen Hirnarealen. Dies entspricht damit den Erkenntnissen aus neuroanatomischen, neurophysiologischen und neurochemischen Daten, wonach die kaudalen Anteile des ZNS eine frühzeitigere Differenzierung erfahren als rostrale Hirnareale. Damit lässt sich die ausgeprägte Atemdepression und Bradykardie nach Opioiden erklären. In der Praxis ist beim Neugeborenen die Atemdepression das vorherrschende klinische Zeichen der Opioidwirkung [32]. Die gesteigerte Sensitivität wird neben einer ungenügenden hepatischen Metabolisierung, einer gesteigerten Permeation durch die noch unreife Blut-Hirn-Schranke und durch die noch nicht abgeschlossene Ausreifung der analgesievermittelnden Opiodrezeptoren hervorgerufen. Die klinische Konsequenz sind zum einen höhere Dosen, um ein entsprechendes Analgesieniveau zu erreichen, und zum anderen ein ausreichend großes Intervall der Überwachung nach Einsatz von Opiaten, dessen Dauer vom Gestationsalter des Kindes abhängig ist [33]. Auch beim Einsatz von gemischten Agonisten/Antagonisten gelten diese Regeln, da deren analgetische Wirkung über die gleiche Bindestelle vermittelt wird.

Postoperativ ist bei Neugeborenen für mindestens 18, besser 24 Stunden ein Apnoemonitoring notwendig.

Die Pharmakodynamik nach Opioidapplikation beim Kleinkind gleicht zunehmend der des Erwachsenen.

Alternativen zur systemischen Schmerztherapie

Lokalanästhetika: Eine exzellente Analgesie garantiert der Einsatz von Regionalanästhesieverfahren [34]. Sie spielen vor allem in der perioperativen Versorgung eine Rolle, da ihre Durchführung meist in Allgemeinanästhesie oder Sedierung erfolgt. Innerhalb des Konzeptes der multimodalen Schmerz-

therapie spielen sie eine sehr wichtige Rolle, da sie einfach, sehr suffizient und gleichzeitig nebenwirkungsarm sind. Die Sicherheit wird durch den zunehmenden Einsatz von Ultraschall zur Visualisierung des Verfahrens weiter erhöht.

Die ausführliche Darstellung und Erläuterung der typischen peripheren und zentralen Nervenblockaden würde den Rahmen sprengen und sollte Gegenstand eines eigenständigen Beitrags sein.

EMLA: Diese eutektische Mischung von Lidocain und Prilocain besitzt im klinischen Alltag eine außerordentlich große Bedeutung. Bei fachgerechter Anwendung unter Beachtung der Nebenwirkungen können durch den Einsatz von EMLA Schmerzen bei Anlage eines venösen Zugangs, Blutabnahmen, Injektionen (s.c./ i.m.) und Punktionen deutlich reduziert werden [35]. Die relativ geringe Wirktiefe von 5 mm kann nur erreicht werden, wenn man die Creme mindestens 1 Stunde vor Punktionsauftragt. Wird die EMLA-Creme nicht mindestens 15–20 min vor Punktions entfernt, können Vasokonstriktion und die aufgequollene Haut den Punktionserfolg gefährden. Gerade bei wiederholten Punktionen spielt der antizipatorische Effekt eines Erlebnisses ohne Schmerzen eine große Rolle.

Steroide: Insbesondere der Einsatz von Dexamethason vermag die Inzidenz von postoperativem Erbrechen nach Tonsillektomie signifikant zu senken und hat einen zusätzlichen analgetischen Effekt – wird deshalb als Standard bei diesen Eingriffen empfohlen [36].

Non-Nutritives Saugen/Glukoseapplikation: Bei schmerhaften Manipulationen an Früh- und Neugeborenen und Säuglingen kann der Einsatz des Nonnutritiven Saugens in Verbindung mit Zuckerapplikation eine deutliche Reduktion des Schmerzscore bewirken, die eine klare Dose-Response zeigt [37].

Praxis der Analgesie

Die Erfassung der Schmerzintensität mittels Schmerzmessung ist die Grundlage für eine wirksame und vernünftige Schmerztherapie. Im präverbalen Alter ist die Algesimetrie zunächst nur mittels Fremdbeobachtung möglich. Zahlreiche Scores sind entwickelt worden, um die fassbaren Zeichen in Zusammenhang mit dem Dyskomfort oder Schmerzen zu bringen. Seit einigen Jahren hat sich die KUSS-Skala (Kindliche Unbehagens- und Schmerz-Skala) nach Büttner durchgesetzt und wird routinemäßig erfolgreich im klinischen Alltag eingesetzt [38] (Tab. 2).

Tab. 2: Kindliche Unbehagens- und Schmerz-Skala.

Beobachtung	Bewertung	Punkte
Weinen	gar nicht	0
	stöhnen, jammern, wimmern	1
	schreien	2
Gesichtsausdruck	entspannt, lächelnd	0
	Mund verzerrt	1
	Mund und Augen grimassieren	2
Rumpfhaltung	neutral	0
	unstet	1
	aufbäumen	2
Beinhaltung	neutral	0
	strampelnd, tretend	1
	an den Körper gezogen	2
Motorische Unruhe	nicht vorhanden	0
	mäßig	1
	ruhelos	2

► Dabei spielen gerade in der betrachteten Patientengruppe die Umgebungsbedingungen eine außerordentlich wichtige Rolle: Zuwendung oder am besten die Anwesenheit der Mutter/Eltern, Befriedigung der Grundbedürfnisse wie Hunger, Durst, Wärme und Ruhe. Die Reaktion auf das Fehlen dieser wichtigen Voraussetzungen für das kindliche Wohlbefinden kann den Gesamteindruck verändern. Oberstes Anliegen bei der stationären Betreuung von Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern sollte es sein, auch außerhalb der heimischen Umgebung komfortable Lebensbedingungen zu schaffen. Als große Fortschritte sind hier die Möglichkeit des „Rooming-in“ und die Ausweitung und Intensivierung des ambulanten Operierens zu nennen.

Mit der KUSS-Skala wird aber nicht nur die Schmerzintensität erfasst, sondern eine entsprechende Dringlichkeit abgeleitet, mit der Maßnahmen einzuleiten sind. Ab einem Punkt von 4 besteht Therapiebedarf! Für Kinder ab dem 4. Lebensjahr ist dann der Einsatz von Skalen zur Selbsteinschätzung möglich. Breite Anwendung findet die Bieri-Gesichterskala [39].

Weiterhin ist es sehr wichtig, auch den Erfolg der Schmerztherapie zu kontrollieren. Die Dokumen-

tation des Schmerzverhaltens mit der Wertigkeit eines Vitalparameters ist erfreulicherweise weit verbreitet. Gerade dieser reproduzierbare Weg von der Erfassung des Schmerzes bis zum Therapieplan schafft die Voraussetzung für den Behandlungserfolg, für den eine optimale Zusammenarbeit von Pflege (Erfassung und Beschreibung der Schmerzsituation, Applikation des Analgetikums, enger Kontakt mit Patient und Eltern, Planung und Durchführung von möglicherweise unangenehmen Handlungen, wie Verbandswechsel) und Ärzten (Auswahl des geeigneten Verfahrens und der optimalen Substanz, Entwicklung eines Therapieplanes mit richtiger Dosierung, Intervall, Applikationsart, Zeitpunkt und Höchstdosierungen) Grundvoraussetzung ist.

Bei der Auswahl der geeigneten Substanz spielen Schmerzintensität und Dringlichkeit die entscheidenden Rollen.

Die Problematik des Off-label-use von Analgetika außerhalb ihrer zugelassenen Altersgrenze bzw. der Applikationsart ist auf dem Gebiet der Pädiatrie noch immer ungelöst. Therapiestandards, Dosierungs- und Handlungsempfehlungen, die auf Anwendungsbeobachtungen basieren, sind in der klinischen Praxis sehr hilfreich.

Ein vorhandener intravenöser Zugang bietet die Möglichkeit der schnellen und sicheren Applikation einer ausgewählten Substanz.

Mittels Titration sollte Schmerzfreiheit angestrebt werden. Bei Einsatz von Opioiden muss die Möglichkeit des respiratorischen Monitorings unbedingt vorhanden sein.

Die kindgerechte Applikation sollte schmerzlos und komfortabel sein.

Der Wissenschaftliche Arbeitskreis Kinderanästhesie der DGAI hat eine Handlungsempfehlung zur peripheren Schmerztherapie entwickelt, die als eine Orientierungshilfe zu verstehen ist und die individuell auf die Gegebenheiten der jeweiligen Kliniken oder Stationen angepasst bzw. modifiziert werden muss [40] (Tab. 3).

Schmerztherapie muss jeder leisten können. Das Bedürfnis nach Schmerzfreiheit erfordert gerade ►

Tab. 3: Dosierungsempfehlungen zur systemischen Analgesie.

Analgetikum	Einzeldosis (mg/kg KG)	Dosisintervall (h)	offizielle Zulassung
Paracetamol	15 (rektale Loadingdose 35)	6	ab reife Neugeborene
Perfalgan	7,5 (<10 kg KG) 15 (>10 kg KG)		
Ibuprofen	10	8	3. Mon/6 kg KG
Metamizol	10	4	3. Mon
Tramadol	0,5-1-2	4-6	>1 Jahr
Piritramid	0,05-0,1	titrieren; >5 min	>1 Jahr

► bei unseren jüngsten Patienten besondere Sorgfalt und viel Energie, die Herausforderungen anzunehmen, die uns bei der Betreuung von Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern erwarten.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich ganz besonders Frau Prof. Dr. T. Koch, Dresden, für die Förderung und stetige Unterstützung bei der Bearbeitung dieser Problematik danken.

Herrn Dr. M. Jöhr, Luzern, gilt großer Dank für die überaus wertvollen und von großer Sachkenntnis geprägten Hinweise und Anmerkungen.

Literatur

1. Merskey H, Albe-Fessard DG, Bonica JJ. Pain terms: a list with definitions and notes on usage: recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain* 1979;6:249.
2. Brosch R, Rust M. Schmerz und Anästhesie bei Früh- und Neugeborenen. *Anästh Intensivmed* 1989;10:274-287.
3. Zimmermann M. Zur Frage der Schmerzempfindlichkeit des Feten: Neuro-, psycho- und verhaltensphysiologische Aspekte. *Schmerz* 1991;5:73-79.
4. Anand KJ, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med* 1987;317:1321-1329.
5. Taddio A, Katz J, Ilersich AL, Koren G. Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet* 1997;349:599-603.
6. Schwarzer A, Zenz M. Fetal Schmerz - ein systematischer multidisziplinärer Überblick. *Schmerz* 2006;20:536-540.
7. Andrews K, Fitzgerald M. The cutaneous withdrawal reflex in human neonates: sensitization, receptive fields, and the effects of contralateral stimulation. *Pain* 1994;56:95-101.
8. McIntosh N. Pain in the newborn, a possible new starting point. *Eur J Pediatr* 1997;156:173-177.
9. Bicknell HR, Jr., Beal JA. Axonal and dendritic development of substantia gelatinosa neurons in the lumbosacral spinal cord of the rat. *J Comp Neurol* 1984;226:508-522.
10. Fitzgerald M. Development of pain mechanisms. *Br Med Bull* 1991;47:667-675.
11. Reynolds ML, Fitzgerald M. Long-term sensory hyperinnervation following neonatal skin wounds. *J Comp Neurol* 1995;358:487-498.
12. Anand KJ, Hansen DD, Hickey PR. Hormonal-metabolic stress responses in neonates undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 1990;73:661-670.
13. Grunau RV, Whitfield MF, Petrie JH, Fryer EL. Early pain experience, child and family factors, as precursors of somatization: a prospective study of extremely premature and fullterm children. *Pain* 1994;56:353-359.
14. Reich A. Regionalanästhesie im Kindesalter. Unimed-Science; 2004.
15. Roth B, Hünseler Ch. Klinisch-pharmakologische Grundlagen der Schmerztherapie insbesondere des Neugeborenenalters. In: Zernikow (Hrsg), Schmerztherapie bei Kindern. 2. Auflage. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag; 2003.
16. Rivera-Penera T, Gugig R, Davis J, McDiarmid S, Vargas J, Rosenthal P, et al. Outcome of acetaminophen overdose in pediatric patients and factors contributing to hepatotoxicity. *J Pediatr* 1997;130:300-304.
17. Shann F. Paracetamol: when, why and how much. *J Paediatr Child Health* 1993;29:84-85.
18. Wilson PD, Jones J, Chesney R, Rodarte A. Antipyretic efficacy and tolerability of a single intravenous dose of the acetaminophen prodrug propacetamol in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2006;28:762-769.
19. Banos JE, Barajas C, Martin ML, Hansen E, Cos MA, Bosch F, et al. A survey of postoperative pain treatment in children of 3-14 years. *Eur J Pain* 1999;3:275-282.
20. Kaufman DW, Kelley JP, Levy M. The drug etiology of agranulocytosis and aplastic anemia. Oxford: Oxford Univ Press; 1991.
21. Steans A, Manners PJ, Robinson IG. A multicentre, long-

ANTWORTEN CME

3 | 08

HEFT 3/2008

Frage 1: b	Frage 6: a
Frage 2: e	Frage 7: b
Frage 3: c	Frage 8: d
Frage 4: a	Frage 9: a
Frage 5: e	Frage 10: c

term evaluation of the safety and efficacy of ibuprofen syrup in children with juvenile chronic arthritis. *Br J Clin Pract* 1990;44:172-175.

22. Heaney M, Looney Y, McKinstry C, O'Hare B. Sequential clot strength analyses following diclofenac in pediatric adenotonsillectomy. *Paediatr Anaesth* 2007;17:1078-1082.
23. Moiniche S, Romsing J, Dahl JB, Tramer MR. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of operative site bleeding after tonsillectomy: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2003;96:68-77,table.
24. van der Marel CD, Anderson BJ, Romsing J, Jacqz-Aigrain E, Tibboel D. Diclofenac and metabolite pharmacokinetics in children. *Paediatr Anaesth* 2004;14:443-451.
25. Chay PC, Duffy BJ, Walker JS. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of morphine in neonates. *Clin Pharmacol Ther* 1992;51:334-342.
26. Lynn AM, Nespeca MK, Opheim KE, Slattery JT. Respiratory effects of intravenous morphine infusions in neonates, infants, and children after cardiac surgery. *Anesth Analg* 1993;77:695-701.
27. Petrat G, Klein U, Meissner W. On-demand analgesia with piritramide in children. A study on dosage specification and safety. *Eur J Pediatr Surg* 1997;7:38-41.
28. Pokela ML, Olkkola KT, Koivisto M, Ryhanen P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous meperidine in neonates and infants. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52:342-349.
29. Pokela ML. Overdoses of pethidine given to two preterm neonates. *Acta Paediatr* 1997;86:323-325.
30. Schäffer J, Piepenbrock S, Kretz FJ, Schönfeld C. Nalbuphin und Tramadol zur postoperativen Schmerzbekämpfung bei Kindern. *Anaesthesia* 1986;35:408-413.
31. Tobias JD. Seizure after overdose of tramadol. *South Med J* 1997;90:826-827.
32. Purcell-Jones G, Dormon F, Sumner E. The use of opioids in neonates. A retrospective study of 933 cases. *Anaesthesia* 1987;42:1316-1320.
33. Latasch L, Freye E. Schmerz und Opioide bei Neugeborenen und Säuglingen. *Anaesthesia* 2002;51:272-284.
34. Jöhr M. Schmerztherapie bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern - therapieren wir immer ausreichend? *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2004;39:521-526.
35. Taddio A, Nulman I, Goldbach M, Ipp M, Koren G. Use of lidocaine-prilocaine cream for vaccination pain in infants. *J Pediatr* 1994;124:643-648.
36. Elhakim M, Ali NM, Rashed I, Riad MK, Refat M. Dexamethasone reduces postoperative vomiting and pain after pediatric tonsillectomy. *Can J Anaesth* 2003;50:392-397.

- 37. Carbajal R, Chauvet X, Couderc S, Olivier-Martin M. Randomised trial of analgesic effects of sucrose, glucose, and pacifiers in term neonates. BMJ 1999;319:1393-1397.
- 38. Büttner W, Breitkopf L, Finke W, Schwanitz M. Kritische Aspekte einer Fremdbeurteilung des postoperativen Schmerzes beim Kleinkind. Eine Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie zu Fragen der Zuverlässigkeit und der Gültigkeit eines Messsystems. Anaesthesist 1990;39:151-157.
- 39. Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford PA, van K, I, Goodenough B. The Faces Pain Scale-Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement. Pain 2001;93:173-183.
- 40. Rakow H, Finke W, Mutze K, Reich A, Reinhold P, Strauß JM. Handlungsempfehlung zur perioperativen Schmerztherapie bei Kindern. Anästh Intensivmed 2007;48:99-103.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Ralf P. Gäbler
 Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
 und Intensivtherapie
 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
 der Technischen Universität Dresden
 Fetscherstraße 74
 01307 Dresden
 Deutschland
 Tel.: 0351 458-2785
 Fax: 0351 458-4331
 E-Mail: ralf.gaebler@uniklinikum-dresden.de

Teilnahmebedingungen an der zertifizierten Fortbildung (CME)

Zur kostenfreien Teilnahme müssen Sie den o.a. Kurs mit der folgenden **PIN-Nummer** buchen: **070823**

Je Fortbildungsbeitrag ist ein Satz von Multiple-choice-Fragen zu beantworten. Entsprechend den Bewertungskriterien der Bayerischen Landesärztekammer erhalten Sie zwei Fortbildungspunkte, wenn Sie mindestens 70% der Fragen zutreffend beantwortet haben. Bei 100% richtiger Antworten erhalten Sie drei Fortbildungspunkte. Die richtigen Antworten werden unmittelbar nach Einsendeschluss in dieser Zeitschrift bekanntgegeben. Die Fortbildungspunkte werden auch von den anderen Ärztekammern, gemäß den jeweiligen Bestimmungen, anerkannt. **Einsendeschluss: 31.10.2008**

Weitere Informationen: Stephanie Peinlich,

Tel.: 0911 9337823, E-Mail: speinlich@dgai-ev.de

www.my-bda.com

MULTIPLE-CHOICE-FRAGEN (CME 7/8/2008)

1. Welche Aussage trifft zu?

Die Schmerzwahrnehmung ist möglich:

- a) Ab der 30. postkonzeptionellen Woche
- b) Erst zum Zeitpunkt der Geburt
- c) Sobald sich Synapsen entwickeln
- d) Wenn sensorische Rezeptoren ausgebildet sind
- e) Mit Entwicklung der afferenten Bahnen auf Rückenmarksebene.

2. Welche Aussage trifft nicht zu?

Eine inadäquate Schmerztherapie bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern führt zu:

- a) Katabolie
- b) Hypermetabolien Prozessen
- c) Immunsuppression
- d) Erhöhung der postoperativen Morbidität und Mortalität
- e) Keiner Beeinflussung des Verhaltens.

3. Welche Aussage trifft nicht zu?

Für die Behandlung von leichten bis mittleren Schmerzen bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern eignen sich:

- a) Paracetamol
- b) Ibuprofen
- c) Tramadol
- d) Metamizol
- e) Fentanyl.

4. Welche Aussage trifft nicht zu?

Das Apnoerisiko nach Opioidtherapie bei Neugeborenen ist bedingt durch:

- a) Eine verlängerte Elimination
- b) Eine verminderte Clearancerate
- c) Die Besonderheiten des kindlichen Atemwegs
- d) Die unreife Blut-Hirn-Schranke
- e) Das unvollständig ausdifferenzierte endorphinerge System.

5. Welche Aussage trifft zu?

Nach Applikation eines Opioids sollte ein Säugling per Pulsoxymetrie respiratorisch überwacht werden:

- a) Nein
- b) Nur wenn es sich um ein ehemaliges Frühgeborenes handelt
- c) Nur wenn eine wiederholte Opioidgabe erfolgt ist
- d) In jedem Fall für mindestens 24 Stunden
- e) Bis 2 Stunden nach der Applikation.

6. Welche Aussage trifft zu?

Als Nebenwirkungen der NSAIDs können auftreten:

- a) Atemdepression
- b) Gastrointestinale Blutungen
- c) Übelkeit, Erbrechen
- d) Obstipation
- e) Sedierung.

7. Welche Aussage trifft nicht zu?

Alternativen zur systemischen Schmerztherapie sind:

- a) Regionalanästhesie
- b) EMLA
- c) Steroide
- d) Nonnutritives Saugen/Glukoseapplikation
- e) Schlafentzug.

8. Welche Aussage trifft zu?

Für Kinder bis zum 4. Lebensjahr eignet sich zur Erfassung der Schmerzintensität am besten die:

- a) Bieri-Gesichter-Skala
- b) Visuelle Analogskala
- c) Kindliche Unbehagens- und Schmerzskala (KUSS)
- d) Numerische Rating-Skala (NRS)
- e) Neonatal Infant Pain Scale (NIPS).

9. Welche Aussage trifft nicht zu?

Pharmakologische Besonderheiten im Kindesalter sind:

- a) Die gastrointestinale Absorption kann bis zum 3. Lebensjahr beeinträchtigt sein.
- b) Die rektale Absorption ist substanzabhängig.
- c) Verteilungsräume unterliegen im Laufe der Entwicklung starken Veränderungen.
- d) Der Anteil des Gesamtkörperwassers nimmt vom Zeitpunkt der Geburt an zu.
- e) Die Aktivität von Pseudocholinesterase und Acetylcholinesterase ist bei Früh- und Neugeborenen niedriger als bei älteren Kindern.

10. Welche Aussage trifft nicht zu?

Zu einem Schmerztherapieplan gehören Angaben zu:

- a) Substanz
- b) Dosierung und Intervall
- c) Trinkmenge
- d) Applikationsart
- e) Höchstdosierungen.