

Aus dem Bereich Pädiatrie und Neonatologie
Klinische Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Wirksamkeit von Glukose und Laserakupunktur als
Schmerzprävention bei Fersenpunktionen von Neugeborenen**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2012

vorgelegt von: Christian Friedrich Ernst Sänger
geb. am: 12.12.1976 in Würzburg

Aus der Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	4
1.1	Wirksamkeit von Glukose und Laserakupunktur als Schmerzprävention bei Fersenpunktionen von Neugeborenen	4
1.2	Pain-reducing properties of glucose and laser acupuncture in human newborns	5
2	Einleitung	7
2.1	Schmerzempfindung und Nozizeption	9
2.1.1	Was ist Schmerz?	9
2.1.2	Konzepte der Wahrnehmung	10
2.1.3	Der Unterschied zwischen Nozizeption und Schmerzwahrnehmung	11
2.1.4	Schmerzmodelle	12
2.2	Anatomische Grundlagen der Nozizeption und Schmerzwahrnehmung	13
2.2.1	Periphere nozizeptive Einheiten	14
2.2.2	Periphere nozizeptive Nervenfasern	15
2.2.3	Nozizeptive Nervenendigungen	17
2.2.4	Nozizeptive Strukturen des Rückenmarks	19
2.2.5	Nozizeption und Schmerzwahrnehmung auf der Ebene des Zwischen- und Endhirns	21
2.2.6	Von der Schmerzmatrix zum System der Salienz Wahrnehmung	24
2.2.7	Absteigende schmerzmodulierende Strukturen des ZNS	25
2.2.8	Zusammenfassung der anatomischen Grundlagen von Nozizeption und Schmerzwahrnehmung	27
2.2.9	Die Entwicklung von Nozizeption und Schmerzwahrnehmung in der Fötalzeit	28
2.3	Akupunktur	30
2.3.1	Philosophische Konzepte der chinesischen Medizin	30
2.3.2	Die Geschichte der Akupunktur in China	34
2.3.3	Die Geschichte der Akupunktur im Westen	36
2.3.4	Akupunkturpunkte und Leitbahnen	38
2.4	Laserakupunktur	39
2.4.1	Geschichte der Laserakupunktur	40
2.4.2	Funktionsweise des Lasers	41
2.4.3	Die Haut als Barriere gegen Laserstrahlung	42
2.5	Schmerzprävention bei Neugeborenen	43
2.5.1	Oral verabreichte Zuckerlösungen	44

2.5.2	Nicht nutritives Saugen	47
2.5.3	Kombination von Schnuller und Zuckerlösung	48
2.5.4	Stillen	48
2.5.5	Körperkontakt	48
2.5.6	Oberflächliche Anwendung von Lokalanästhetika	49
2.5.7	Multisensorische Stimulation	50
2.5.8	Musiktherapie	50
3	Patientengut und Methodik	51
3.1	Ethische Richtlinien	51
3.2	Patientengut	51
3.3	Randomisierung und Verblindung	51
3.4	Akupunkturlaser	51
3.5	Pulsfrequenz und Sauerstoffsättigung	52
3.6	Videoaufzeichnung	52
3.7	Bearbeitung der Videoaufnahmen	52
3.8	Primäre Zielvariable - PIPP-Schmerzscore	52
3.9	Sekundäre Zielvariablen	55
3.9.1	NIPS Schmerzscore	55
3.9.2	Schreizeiten	57
3.10	Studienprotokoll	58
3.11	Statistische Auswertung	59
3.12	Punkteschema dieser Studie	59
3.12.1	Akupunkturpunkt - Dickdarm 4	60
3.12.2	Akupunkturpunkt - Magen 44	60
3.12.3	Akupunkturpunkt - Shenmen	61
4	Ergebnisse	62
4.1	Charakteristik des Patientenguts	62
4.2	Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Interventionsgruppen	63
4.3	Primäre und sekundäre Zielvariablen	63
4.3.1	Auswertung des PIPP-Schmerzscores	63
4.3.2	Auswertung des NIPS-Schmerzscores	65
4.3.3	Auswertung der Schreizeiten	65
5	Diskussion	67
5.1	Belege für die Wirksamkeit der Laserakupunktur	67
5.1.1	Analgetische Wirksamkeit der Laserakupunktur	67

5.1.2	Laseraakupunktur bei Tieren	69
5.1.3	Erfahrungen zur Laseraakupunktur bei Kindern	70
5.1.4	Schlussfolgerungen	71
5.2	PIPP-Schmerzscore	71
5.3	NIPS-Schmerzscore	72
5.4	Schreizeiten	72
5.5	Zusammenfassung	74
6	Literaturverzeichnis	75
7	Anhang	103
7.1	Messwerte	103
7.2	Abbildungsverzeichnis	109
7.3	Tabellenverzeichnis	110
7.4	Patienteninformation	111
7.5	Einverständniserklärung	112
7.6	Patienten-Erfassungsbogen	113
7.7	Danksagung	114
7.8	Lebenslauf	115

1 Zusammenfassung

1.1 Wirksamkeit von Glukose und Laserakupunktur als Schmerzprävention bei Fersenpunktionen von Neugeborenen

Ziel dieser prospektiven, randomisierten und einfach verblindeten Studie war es herauszufinden, ob eine standardisierte Laserakupunktur in der Schmerzprävention bei Fersenpunktionen von Neugeborenen ebenso effektiv ist, wie die oral verabreichte Glukoselösung. Dazu wurden 50 gesunde Kinder, bei denen am dritten Lebenstag eine Blutentnahme zum Zwecke des Neugeborenen Screenings erfolgte, randomisiert auf zwei Gruppen verteilt. Die erste Gruppe (n=24) erhielt eine Minute vor der Fersenpunktion 2 ml Glukoselösung 30 % per os. Die zweite Gruppe (n=26) wurde eine Minute vor der Punktion mit einem Akupunkturlaser je 30 Sekunden an drei definierten Körperpunkten an Ohr, Hand und Fußrücken bestrahlt (Shenmen, Di 4, Ma 44). Parallel dazu wurden Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung gemessen und der Vorgang der Blutentnahme mit einer Videokamera aufgezeichnet. Die primäre Zielvariable war der PIPP-Schmerzscore während der Blutentnahme. Er wurde verblindet anhand der Videoaufnahmen ausgewertet. Als zusätzlicher Schmerzparameter wurde verblindet ein NIPS-Score für die erste Minute während und nach der Blutentnahme erstellt. Weitere sekundäre Zielvariablen waren die prozentualen Schreizeiten vor der Fersenpunktion, während der Blutentnahme, und in der ersten Minute nach Blutentnahme. Als weiteren Parameter nahmen wir noch die Latenzzeit zwischen Fersenpunktion und erstem Schrei hinzu. Alle Schreizeiten wurden unverblindet anhand der Tonspur des Videomaterials ausgemessen. Die Auswertung des PIPP-Schmerzscore erbrachte keinen signifikanten Unterschied zwischen der Wirkung von Laserakupunktur und Glukoselösung per os. Am Anfang der Blutentnahme betrug der PIPP-Score in der Glukosegruppe im Mittel 8,3 ($\pm 3,5$) und in der Lasergruppe 7,3 ($\pm 2,1$) bei $p < 0,158$. Bei der Auswertung des NIPS-Schmerzscore konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Die folgenden Messwerte sind in Median und Interquartilsbereich (IQB) angegeben: Der NIPS-Score betrug während der ersten Minute der Blutentnahme 6,5 (IQB 1,0) in der Glukose-Gruppe und 7,0 (IQB 1,0) in der Laser-Gruppe ($p < 0,245$). Der NIPS-Score in der ersten Minute nach Blutentnahme war 3,5 (IQB 5,0) in der Glukose-Gruppe und 5,0 (IQB 3,0) in der Lasergruppe ($p < 0,093$). Die unverblindete Auswertung der Schreizeiten führte zu folgendem Ergebnis: Die relative Schreizeit der Patienten aus der Glukose-Gruppe war vor, während und bis zur ersten Minute nach Blutentnahme signifikant geringer als die der Laserakupunktur-Gruppe. Neugeborene, denen zuvor orale Glukoselösung verabreicht worden war, schrien zwischen Intervention und Blutabnahme im Median 0 % der Zeit (IQB 0 %), Neugeborene aus der Laser-Gruppe dagegen 7 % der Zeit (IQB 53 %;

$p < 0,001$). Patienten aus der Glukose-Gruppe schrien während der Blutabnahme im Median 56 % der Zeit (IQB 44 %), dagegen Patienten aus der Laser-Gruppe 86 % der Zeit (IQB 37 %; $p < 0,009$). In der ersten Minute nach Blutentnahme schrien die Neugeborenen aus der Glukose-Gruppe nur noch 10 % der Zeit (IQB 31 %), während Neugeborene aus der Laser-Gruppe noch 59 % der Zeit weinten (IQB 56 %; $p < 0,001$). Die Latenzzeit bis zum ersten Schrei nach Lanzettenstich betrug in der Glukose-Gruppe im Median 2,0 Sekunden (IQB 13,0 Sek.), in der Laser-Gruppe 1,0 Sekunden (IQB 1,0 Sek.; $p < 0,036$). Erstaunlicherweise konnte die Blutentnahme mit 162 Sek. (IQB 89 Sek.) in der Lasergruppe wesentlich schneller durchgeführt werden als in der Glukosegruppe mit 183 Sek. (IQB 78 Sek.). Diese Unterschiede waren signifikant ($p < 0,025$). Auch mussten die Patienten aus der Glukosegruppe öfter punktiert werden als die Patienten der Lasergruppe. Im Median wurde ein Neugeborenes aus der Glukosegruppe 2,0 Mal punktiert (IQB 2,0) und ein Neugeborenes aus der Lasergruppe 1,0 Mal (IQB 1,0; $p < 0,030$).

Wir kommen zu dem Ergebnis, dass die Laserakupunktur nach unserem Punkteschema in der Schmerzprävention bei Fersenpunktionen von Neugeborenen wirksam ist, da sie genauso effektiv wie die Zuckerlösung den PIPP-Schmerzscore senkt. Da nur bei 24 Patienten die für den PIPP-Score notwendigen physiologischen Parameter erhoben werden konnten, muss dies bei der Beurteilung der Aussagekraft unserer Studie berücksichtigt werden. Neugeborene, denen Glukose gegeben wurde, weinten weniger als die Neugeborenen aus der Lasergruppe, was sich am deutlichsten in der relativen Schreizeit bemerkbar machte. Die kürzere Dauer der Blutentnahme und die verminderte Anzahl notwendiger Punktionen in der Lasergruppe, mag ein Hinweis für eine bessere Durchblutung bei diesen Neugeborenen sein, die entweder mit der Intervention oder der vermehrten Schreizeit zu erklären ist. Angesichts der noch geringen Studienzahl zur Laserakupunktur in der Schmerzprävention von Neugeborenen halten wir weitere Forschungsarbeiten für sinnvoll, bevor eine analgetische Wirkung der Laserakupunktur bestätigt werden kann.

1.2 Pain-reducing properties of glucose and laser acupuncture in human newborns

The aim of this prospective, randomized and single blinded study was to determine whether a standardised laser acupuncture was equally effective in reducing newborn pain as orally administered glucose. The study included 50 healthy children, receiving a routine blood screening test at the third day of their life. The patients were randomly assigned on two groups. The first group (n=24) was given 2 ml of a 30 percent glucose solution one minute prior to the heel prick. The second group (n=26) was treated for 30 seconds

with an acupuncture laser at three defined points at the ear, hand and foot (Shenmen, Li 4, St 44). At the same time puls rate and oxygen saturation were measured and the whole intervention was recorded with a video camera. The primary variable was a PIPP pain score during the blood sampling. It was blindly evaluated based on the video recordings. As a secondary pain score we established a blinded NIPS score for the first minute during and after the blood sampling. Further secondary variables were the percentaged crying time before, during and after heel prick sampling, and also the latency time between heel prick sampling and first cry. All crying times were unblindedly evaluated based on the audio track of the video recordings. The evaluation of the PIPP pain score showed no significant difference in the effect of laser acupuncture and orally administered glucose solution. At the beginning of blood sampling the PIPP score was in average 8.3 (± 3.5) in the glucose group and 7.3 (± 2.1) in the laser group ($p < 0.158$). Evaluating the NIPS pain score we were not able to find a significant difference between the two groups. The following data is given in median and interquartile range (IQR). The NIPS score during the first minute of blood sampling was 6.5 (IQR 1.0) for the glucose group and 7.0 (IQR 1.0) for the laser group ($p < 0.245$). The NIPS score for the first minute after blood sampling, was 3.5 (IQR 5.0) for the glucose group and 5.0 (IQR 3.0) for the laser group ($p < 0.093$). From the unblinded evaluation of the crying time we drew the conclusion that the patients relative crying time in the glucose group was significantly lower than the crying time in the laser acupuncture group before, during and until the first minute after blood sampling. Newborns being given oral glucose solution cried 0 % of the time (IQR 0 %) between intervention and heel prick sampling. Newborns from the laser group cried 7 % of the time (IQR 53 %, $p < 0.001$). Patients in the glucose group cried 56 % of the time during blood sampling (IQR 44 %), whereas patients from the laser group cried 86 % of the time (IQR 37 %, $p < 0.009$). In the first minute after blood sampling newborns in the glucose group cried 10 % of the time (IQR 31 %), whereas newborns from the laser group still cried 59 % of the time (IQR 56 %, $p < 0.001$). Latency time until the first cry after heel prick sample was 2.0 seconds (IQR 13.0 sec.) in the glucose group and 1.0 seconds in the laser group (IQR 1.0 sec., $p < 0.036$). Surprisingly, the blood sampling in the laser group could be completed much faster (162 sec., IQR 89 sec.) than in the glucose group (183 sec., IQR 78 sec., $p < 0.025$). Further, patients from the glucose group were punctured more often than patients from the laser group. Newborns from the glucose group received a medium number of 2.0 heel prick samples (IQR 2.0) and newborns from the laser group 1.0 heel prick samples (IQR 1.0; $p < 0.030$).

We arrive at the conclusion that laser acupuncture according to our acupuncture pattern is equally effective in preventing pain as the oral application of glucose solution, because

it lowers the PIPP pain score to the same degree. Complete physiological parameters necessary for the PIPP score could only be collected in 24 patients. Therefore the results of this study must be dealt with some caution. Newborns given oral glucose cried less than newborns given laser acupuncture, which can best be seen in the shorter crying time. The shorter duration of blood sampling and the reduced number of necessary heel pricks in the laser group may hint at an increased blood circulation of these newborns, resulting either from the intervention or the increased crying time. Considering the few studies that have been conducted on laser acupuncture and newborn pain, we hold the opinion that further studies are necessary before we can affirm an analgetic effect of laser acupuncture on newborn pain.

2 Einleitung

Die Schmerztherapie von Kindern und Neugeborenen führte bis Mitte der 80er Jahre des letzten Jahrhunderts ein Schattendasein. Je jünger der Patient, desto geringer war gewöhnlich die Menge an verabreichter Schmerzmedikation (275). Eine Studie von Swafford und Allen aus dem Jahr 1968 fand heraus, dass von 180 Kindern, die auf eine Intensivstation aufgenommen wurden nur jedes sechste Kind Opioide erhielt, und dass von 60 Patienten einer kinderchirurgischen Station nur zweien Analgetika verabreicht wurden (308). Die Diskrepanz zum Schmerzmittelbedarf erwachsener Patienten fiel den Autoren nicht auf, sondern bestätigte sie in der damals weit verbreiteten Ansicht, dass pädiatrische Patienten nur selten Analgetika nach chirurgischen Eingriffen benötigen und Kinder unangenehme Prozeduren im Allgemeinen gut tolerieren. Wie auch ich feststellen konnte, reagieren gesunde Neugeborene deutlich auf Schmerzreize. Bei Beschneidungen, die zumindest in den USA bis in die 80er Jahre ohne Betäubungen durchgeführt wurden, beobachtete man meist eine heftige Abwehr des Kindes, das dabei zappelte, weinte und die Luft anhielt. Dennoch wurden lange Zeit viele theoretische Gründe angeführt, warum Neugeborene keine oder kaum Schmerzen empfinden können (153). Ein Grund für die jahrzehntelange Vernachlässigung der Schmerztherapie bei Kindern mag die Angst vor den Nebenwirkungen der Medikamente, vor allem der atemdepressiven Wirkung von Opioiden gewesen sein. Ferner könnten kulturelle Ursachen eine Rolle gespielt haben. Die Behauptung, Neugeborene können keinen Schmerz empfinden, da ihr Nervensystem noch nicht ausgereift sei, ist inzwischen jedenfalls widerlegt (8, 10, 110). Eine adäquate Analgesie der Neugeborenen mit Opioiden erhöht sogar die Überlebenschancen nach chirurgischen Eingriffen (110). Wie allerdings Anand et al. in einer Studie zu den Risiken der Opioid-Analgesie bei Frühgeborenen zeigen, ist eine gewisse Vorsicht im Einsatz von Medikamenten bei besonders jungen Patienten nicht unbegründet (12). Weit verbreitet

ist auch die Ansicht, dass Kleinkinder sich nicht an Schmerzen erinnern könnten. Dennoch beobachtet man bei ihnen Änderungen im Schlaf-Wachrhythmus nach chirurgischen oder anderen schmerzhaften Interventionen (302). Taddio et al. zeigten in einer Studie, dass Jungen bei denen nach der Geburt eine Beschneidung ohne Analgesie durchgeführt wurde, bei Routine-Impfungen eine größere Schmerzempfindlichkeit aufwiesen, als unbeschnittene Jungen (311). Im Gegensatz dazu berichteten Eltern von Frühgeborenen, die längere Zeit auf einer Intensivstation zubringen mussten, über eine erhöhte Indolenz ihrer Kinder im Alter von etwa 18 Monaten. In dieser Patientengruppe gibt es auch Hinweise auf eine erhöhte Anzahl von Somatisierungsstörungen im Alter von 4 1/2 Jahren (143). Zwar können sich Kinder nicht mehr bewusst an schmerzhaftere Ereignisse der ersten Lebensmonate erinnern, wie man aber sieht, gehen sie im späteren Leben mit Stresssituationen anders um und ihre Schmerzwahrnehmung ist verändert. In den vergangenen 25 Jahren ist das Bewusstsein für die Notwendigkeit der Schmerztherapie bei Kindern gewachsen. Peri- und postoperative Schmerzen werden inzwischen medikamentös behandelt. Ein Defizit besteht aber noch in der Schmerztherapie bei kleinen invasiven Eingriffen wie Fersenpunktionen, Legen von intravenösen Zugängen, Intubationen etc., wie sie häufig auf Intensivstationen für Frühgeborene vorkommen. Ein Neugeborenes erfährt dort durchschnittlich zwischen 2 und 8 gewebverletzende Eingriffe pro Tag (166). Eine französische Studie kommt sogar auf eine Gesamtzahl von 16 Eingriffen pro Tag, wobei auch Interventionen ohne Verletzung hinzugezählt wurden (63). Nur bei etwa 20 Prozent der Eingriffe, die die Autoren als schmerzhaft bezeichneten, kam es zu einer schmerzlindernden Behandlung. Diese war überwiegend nichtmedikamentös. In den letzten Jahren wurden zahlreiche Forschungsarbeiten zu alternativen Möglichkeiten der medikamentösen Schmerztherapie veröffentlicht. Schwerpunkte bildeten die Gabe von Zuckerlösungen (301), Schnullern (61), körperliche Zuwendung in Form von Streicheln (69, 140) und die so genannte "Känguru-Pflege" (167). Wir wollen mit der vorliegenden Studie mit der Laserakupunktur die Effektivität eines weiteren Verfahrens in der Schmerztherapie von Neugeborenen prüfen. Die Laserakupunktur hat gegenüber der klassischen Nadelakupunktur den großen Vorteil, dass sie nichtinvasiv ist, bei sachgerechter Anwendung kaum Nebenwirkungen besitzt und schnell durchgeführt werden kann. Laserakupunktur ist bei Kindern effektiv in der Behandlung von Kopfschmerzen (135) und vermindert die Häufigkeit von postoperativem Erbrechen (56). Ein Vorteil der Laserakupunktur ist die einfachere Möglichkeit einer doppelten Verblindung, womit sich Placebo-Effekte wirksam ausschließen lassen und die Aussagekraft der Studien steigt. Über die Effektivität der Laserakupunktur in der Schmerztherapie von Neugeborenen gibt es bisher keine Forschungsarbeiten. In der vorliegenden Arbeit vergleichen wir die Wirkung von Laserakupunktur mit der Wirkung von 2 ml oral gegebener 30-prozentiger Glukoselösung, einer Therapieform, deren analgetische Wirkung bereits

in mehreren Studien bestätigt wurde (301). Getestet wurden beide Therapieverfahren im Rahmen eines Neugeborenen Screenings, bei dem Blut durch eine Fersenpunktion entnommen wurde.

Es bleibt abzuwarten, ob und in welchem Umfang die Laserakupunktur einen Stellenwert in der Schmerztherapie von Kindern erhalten wird. In Anbetracht der bislang unbefriedigenden Situation bei Routineeingriffen an Neugeborenen besteht jedoch immer noch ein großer Bedarf an Forschungsarbeiten. Wir hoffen, mit der vorliegenden Studie einen Beitrag dazu zu leisten.

2.1 Schmerzempfindung und Nozizeption

2.1.1 Was ist Schmerz?

Schmerz ist ein unangenehmes Gefühl und eigentlich jedem Menschen bekannt. Ein Mensch der Schmerzen hat, teilt sich verbal mit. Insbesondere hört man Klage- und Schreilaute. Weiterhin wird der Schmerz durch Mimik und Körperhaltung nach außen getragen. Hier fallen ein erhöhter Muskeltonus und eine körperliche Schonhaltung auf, die durch ein Zurückziehen von der Umwelt gekennzeichnet sind. Die häufigsten Emotionen, die mit Schmerzen einhergehen sind Angst, Hilflosigkeit und Depression. Man ordnet ihn der Interozeption, also der Selbstwahrnehmung des Körpers zu. Schmerz ist ein ungenauer Begriff, und man kann grob drei Einteilungen vornehmen: Zum einen ähnelt die Schmerzwahrnehmung anderen sensorischen Phänomenen mit einer zeitlichen, räumlichen und quantitativen Dimension. An Schmerzqualitäten kennt man z.B. den stechenden, dumpfen oder brennenden Schmerz. Weiterhin besitzt Schmerz auch eine wichtige emotionale Komponente, die vor allem in Vermeidungsverhalten resultiert. Die erfolgreiche Therapie chronischer Schmerzen versucht die kognitiv-motivierende Komponente des Schmerzphänomens zu beeinflussen, wobei die sensorische Funktion des Schmerzes bestehen bleibt. Hier greifen unter anderem Verfahren wie die Verhaltenstherapie, die zum Ziel haben, die Kognition des Schmerzpatienten dahingehend zu verändern, dass chronischer Schmerz nicht mehr als Bedrohung wahrgenommen wird (338).

Es gibt tatsächlich wenige Menschen, die ohne Schmerzempfindung geboren werden, aber sonst körperlich und geistig völlig gesund sind. Cox et al. berichten von drei Familien aus Pakistan, in denen eine Schmerzfreiheit ohne eine anderweitige neurologische Beeinträchtigung vererbt wird (85). Hierfür machen sie die Mutation eines Natriumkanals in nozizeptiven Neuronen verantwortlich. Alle diese betroffenen Personen weisen Verstümmelungen auf, die immer wieder auf Unachtsamkeit zurückzuführen waren. So sah man z.B. fast immer Verstümmelungen der Zunge oder Lippen. Sie entstanden durch Selbst-

biss. Nicht selten mussten Extremitäten, an denen es wiederholt zu Knochenbrüchen kam, amputiert werden. Auch wenn wir Schmerzen im medizinischen Kontext mit Krankheit in Verbindung bringen, zeigt sich an diesem Beispiel, wie wichtig der Schmerz für unsere Gesundheit ist.

Das deutsche Wort "Schmerz" hatte früher die Bedeutung "beißender oder stechender Schmerz", konnte aber auch "Wunde" oder seelische Qualen bezeichnen (186). Das Wort "Pain" im Englischen sowie der deutsche Begriff "Pein", stammen vom lateinischen Ausdruck "Poena" ab, was übersetzt soviel wie "Strafe" bedeutet (321). Möglicherweise ist die Geschichte des Wortes mit den Vorstellungen des Altertums verbunden, dass Schmerz das Werk von Göttern, Dämonen oder bösen Geistern sei, die damit Menschen für ihre Verfehlungen bestrafen. Basierend auf diesen Anschauungen, wurde Schmerz im alten Griechenland durch Priester geheilt, die am Patienten ein kultisches Reinigungsritual vollzogen (175). Das cartesianische Weltbild führte zwar 2000 Jahre später zu einer mechanistischen Vorstellung der Natur und des Menschen, gleichzeitig lieferte es aber die Möglichkeit, Krankheiten und Schmerz nicht als göttliche Strafe, sondern als mechanistischen Prozess zu verstehen. Allerdings hatte sich schon Aristoteles von diesen archaischen Vorstellungen gelöst (18).

2.1.2 Konzepte der Wahrnehmung

Bis ins 17. Jahrhundert war die aristotelische Theorie der Wahrnehmung das allgemein anerkannte Modell. In seinem Werk "Über die Seele" (18) schreibt Aristoteles:

"Das Wahrnehmungsvermögen und das Wissensvermögen der Seele sind der Möglichkeit nach identisch mit dem Seienden (...) Daher müssen Wahrnehmung und Wissen entweder das Seiende selbst sein oder eine ihrer Formen. Das Seiende selbst können sie freilich nicht sein, denn nicht der Stein ist in der Seele sondern seine Form."

Nimmt ein Mensch Hitze oder Kälte wahr, so wird demnach seine Seele ebenfalls heiß oder kalt. Die zentrale Idee der aristotelischen Theorie der Wahrnehmung besagt, dass wir die Eigenschaften der uns umgebenden Welt direkt wahrnehmen können. Oder um nochmals Aristoteles zu zitieren:

"Wahrnehmung ist die Fähigkeit, wahrnehmbare Formen ohne Materie aufzunehmen, so wie das Wachs das Abbild des Siegelringes ohne das Eisen und ohne das Gold aufnimmt."

Im 17. Jahrhundert setzten sich die Konzepte von Descartes, Berkeley und Hume durch.

Hier haben wir es im Gegensatz zur direkten Wahrnehmung bei Aristoteles mit einer kausalen Theorie der Wahrnehmung zu tun. Dinge die wir wahrnehmen, wie z.B. eine heiße Flamme, führen zu einer Kette von Ereignissen, unter anderem der Stimulation unserer Sinnesorgane und schließlich zu "Gefühlsdaten" in unserem Nervensystem. Diese Ereignisse in unserem Gehirn werden dann als geistige Repräsentationen von äußeren Ereignissen aufgefasst. Einhergehend mit diesen neuen Theorien der Wahrnehmung kam es zu einer "Mathematisierung" der Natur. Eigenschaften wie Farbe, Schmerzen usw. hatten in diesem Naturkonzept keinen Platz mehr und wurden zu Ereignissen innerhalb des Geistes, bzw. des Nervensystems (263). Das Konzept der indirekten Wahrnehmung legte zudem den Grundstein für ein hierarchisches Modell des Nervensystems. Mit der Verbreitung der Computertechnik ab dem 2. Weltkrieg und einhergehend dem Ausbau der theoretischen Grundlagen der Informatik wird auch das menschliche Gehirn inzwischen gerne als informationsverarbeitendes System betrachtet. Diese Entwicklung wird von manchen Informatikern durchaus kritisch gesehen (339).

2.1.3 Der Unterschied zwischen Nozizeption und Schmerzwahrnehmung

Die emotionale Qualität des Schmerzes unterscheidet die Schmerzwahrnehmung von der Nozizeption. Während man Schmerzen auch ohne Gewebsschädigung verspüren kann, wie dies beispielsweise bei Phantomschmerz an amputierten Gliedmaßen der Fall ist, so versteht man unter Nozizeption die Fähigkeit des Nervensystems, schädigende Einflüsse auf den Organismus zu erkennen bzw. zu vermeiden. Dabei muss es nicht zwangsläufig zu einer Schmerzempfindung kommen (215).

Eine Arbeit von Tobin und Bargmann zur Nozizeption von Fadenwürmern kommt zu dem Ergebnis, dass die Nozizeption durch ein charakteristisches Vermeidungsverhalten auf gewisse Reize wie Berührung, Gerüche, osmotischen Druck, pH-Wert usw. ausgelöst wird. Allerdings führten nicht alle schädlichen Interventionen zu einer Vermeidungsreaktion. Sie kommen zu dem erstaunlichen Schluss, dass die Vermeidung einer Gewebsschädigung nicht Ziel des nozizeptiven Systems sein kann (320). Anhand dieses Beispiels zeigt sich der Vorteil der Definition einer nozizeptiven Funktion des Nervensystems, die eine Verhaltensforschung auch an simplen Mehrzellern erlaubt. Anhand des Verhaltens des Gesamtorganismus kann man schließlich einzelnen Neuronen und Nervenbahnen nozizeptive Eigenschaften zuweisen. Die Fachzeitschrift "Pain" definiert einen Nozizeptor folgendermaßen: *A nociceptor is a receptor sensitive to a noxious or potentially noxious stimulus* (245). Wir sehen, dass auch das Konzept der Nozizeption einen Spielraum für Interpretationen offen lässt. Wegen der mangelhaften Objektivierbarkeit von Schmerzen im Tierexperiment ist man jedenfalls von der Bezeichnung des "Schmerzrezeptors"

abgekommen, bzw. sollten sämtliche afferente Systeme, die bei Gewebläsionen aktiviert werden als “nozizeptiv“ und die entsprechenden Rezeptoren als “Nozizeptoren“ bezeichnet werden. Oft werden die Begriffe “Schmerzwahrnehmung“ und “Nozizeption“ synonym verwendet, obwohl dies nicht korrekt ist (215). Während die Nozizeption über das Verhalten eines Lebewesens definiert wird, ist die Schmerzwahrnehmung subjektiv und erfordert die Fähigkeit zum emotionalen Erfahren des eigenen Körpers. Eine Fähigkeit die man nach einem modernen Wahrnehmungsmodell dem Fadenwurm *C. elegans* mit seinen 302 Neuronen vermutlich absprechen wird, da man Emotionen als komplexe Funktionen des Nervensystems betrachtet. Für Aristoteles war der ganze Körper noch das “angewachsene Medium für das Tastbare“, er sprach auch den nicht voll entwickelten Lebewesen mit dem Tastsinn die Fähigkeit zur Empfindung von Lust und Schmerz zu (18).

2.1.4 Schmerzmodelle

Wie bereits erwähnt, darf man die Begriffe Nozizeption und Schmerzwahrnehmung nicht gleichsetzen. Dass dies nicht immer einfach ist, sieht man im Vergleich der Schmerzmodelle. Hier finden wir Begriffe wie “Schmerzverarbeitung“, “Schmerzreiz“, und es wird der Anschein erweckt, Schmerzen wären physikalische, und damit absolut messbare Phänomene, die das Nervensystem als Signale von der Peripherie in den Kortex weiterleitet. Schmerzmodelle bleiben in unserer modernen Weltanschauung immer metaphysische Modelle, bzw. Erfahrungsmodelle für die medizinische Praxis, die aber mit der Nozizeption eng verbunden sind. Zur Klärung möchte ich auf den Kommentar von Patrick Wall am Ende des Kapitels verweisen.

In den älteren Schmerzmodellen, die noch auf Descartes zurückgehen (92), wurde Schmerz als ein durch einen Reiz verursachtes Phänomen verstanden, das ohne Modifizierung durch den sensorischen Apparat an das Hirn weitergeleitet wird. Ein Problem der cartesianischen Schmerztheorie war eine Überbetonung der sensorischen Funktion des Schmerzes, während die Emotionen aus dem Blickfeld gerieten. Weiterhin mussten nach diesem Modell Schmerzen immer mit einem Schmerzreiz verbunden sein und dürften nie ohne ihn auftreten. Da in den Nervenbahnen keine Modifizierung der Schmerzreize stattfindet, muss ein geringer Reiz demnach zu geringen Schmerzen, ein starker Reiz zu starken Schmerzen führen. Die Praxis zeigte aber, dass ein solcher analoger Zusammenhang zwischen Reiz und Schmerz nicht immer gegeben ist. Daher kam es in der 60er Jahren zu einer neuen Theorie der Schmerzverarbeitung, der “Gate-Control-Theorie“ von Melzack und Wall (229). Sie geht davon aus, dass es hemmende Bahnen gibt, die vom ZNS aus ins Rückenmark absteigen, um auf segmentaler Ebene die Entstehung von Schmerzen zu verhindern. Der Schmerzreiz wird also nicht passiv von der Peripherie in das Hirn wei-

tergeleitet, sondern bereits auf Rückenmarksebene modifiziert. Mit dieser Theorie ließ sich die Beobachtung erklären, warum nicht jede Gewebläsion zwingend zu Schmerzen führte. In Studien konnten Sternbach und Tursky im Jahre 1964 keine Korrelation zwischen Stärke eines Schmerzreizes und gefühlter Schmerzintensität nachweisen (295). Im Jahr 1979 formulierte die "International Association for the Study of Pain" (IASP) die bis heute in der Medizin gültige Definition von Schmerz:

Pain is an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage or described in terms of such damage (350).

Diese Definition war ein wichtiger Schritt, da hier erstmalig festgehalten wurde, dass Schmerz nicht immer aus einer Gewebsschädigung resultieren muss, sondern auch ohne sie auftreten kann. Sie führte dazu, dass von nun an "psychologischen Faktoren" wie Lernen, Erinnerung, und auch sozialen Faktoren eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Schmerzen zugewiesen wurde. Dieses Modell bezeichnet man auch als das "biopsychosoziale Modell" des Schmerzes. Im Vorwort zum "Textbook of Pain", dem wichtigsten medizinischen Standardwerk über den Schmerz, schreibt Patrick Wall im Jahre 1984, dass man wohl den Schmerz zukünftig als emotionales Phänomen betrachten wird, das nicht von einem sensorisch-emotionalen Verhaltenssystem erfasst, sondern von diesem überhaupt erst produziert wird (330). Iannetti fasst in einer aktuellen Übersichtsarbeit die Forschungsergebnisse zur Nozizeption zusammen, die in den letzten Jahren durch neue bildgebende Verfahren wie fMRT oder PET zusammengetragen wurden. Er sieht die mit dem Schmerz assoziierten Hirnareale als ein System der Homöostase, welches nozizeptive und nicht-nozizeptive Reize anhand ihrer Neuigkeit, Intensität und Bedrohlichkeit verarbeitet (160).

Zusammenfassend kann man die historische Entwicklung der Schmerzmodelle als einen Übergang von einem hierarchischen zu einem Neuromatrix-Konzept betrachten, in dem es keine übergeordneten Instanzen mehr gibt (227).

2.2 Anatomische Grundlagen der Nozizeption und Schmerzwahrnehmung

Nervensysteme findet man bei Lebewesen ab der Stufe der Mehrzeller. Sie sind bei Hohltieren wie z.B. der Hydra gleichmäßig über den Organismus verteilt. Im Laufe der Evolution lassen sich zwei Tendenzen feststellen: Zum einen kommt es bei segmentierten Tieren wie den Würmern zur Bildung von segmentierten Ganglien in der Längsachse des Organismus, die entlang eines Nervenstranges liegen. Ein weiteres Phänomen ist die cephalische

Konzentration, worunter man eine Ansammlung von Nervenzellen im Kopfbereich des Organismus versteht. Sie ist beim Menschen besonders ausgeprägt. Zwar machen beim Menschen die Neuronen nur einen Teil der Zellen aus, die wir zum Nervensystem zählen, der andere Teil besteht aus den Gliazellen, doch kommt ihnen die größte funktionale Bedeutung zu. Es ist weiterhin zu erwähnen, dass ein eigenständiges Nervensystem, das enterische oder Eingeweidennervensystem den gesamten Gastrointestinaltrakt durchzieht und dabei eine ähnlich große Komplexität wie das Rückenmark aufweist. Evolutionär gesehen haben Nervensysteme die Aufgabe, die Homöostase des Mehrzellers zu fördern und die vielen Zellen des Organismus zu einer koordinierten Einheit zu verbinden. Um diese Aufgabe zu erfüllen, besitzen die Neuronen zytoplasmatische Verzweigungen, die Axonen, die sich im Organismus über enorme Strecken ausdehnen können. Ein Neuron ist gekennzeichnet durch Bereiche an denen es elektrische Erregungen aufnimmt, integriert und verteilt. Weiterhin können in den Axonen chemische Stoffe von einer Körperregion in die andere transportiert werden (223). Der Aufbau des Nervensystems ist genetisch festgelegt und hat sich im Laufe der Evolution herausgebildet. Dennoch muss jedes Nervensystem eine gewisse Plastizität besitzen, d.h. es muss in der Lage sein, sich durch Ereignisse im Leben eines Organismus verändern zu können. Die Zunahme der Hirnmasse beim Menschen wird für die Lernfähigkeit und die Erzeugung komplexen Verhaltens verantwortlich gemacht. Ein weiterer evolutionärer Aspekt des Nervensystems bei Wirbeltieren ist seine segmentale Gliederung, die beim Menschen am deutlichsten noch im Bereich des Brustkorbes erhalten ist. Dabei ist ein Spinalnervenpaar einem Dermatome, Myotome, Skerotome und Enterotome zugeordnet. Die Wirkung von Akupunktur führen einige Autoren auf eine segmentale Reizwirkung zurück (334).

2.2.1 Periphere nozizeptive Einheiten

Meist geht Schmerz von traumatischen Läsionen oder entzündetem Körpergewebe aus. Es ist anzunehmen, dass es im Gewebe Strukturen gibt, die eine nozizeptive Funktion haben bzw. mit der Schmerzwahrnehmung verbunden sind. Allerdings könnte Nozizeption theoretisch auch ohne abgrenzbare nozizeptive Einheiten z.B. im Rahmen einer Teilfunktion des Tastsinns stattfinden. Inzwischen geht man aber davon aus, dass die meisten Gewebe nozizeptive Strukturen enthalten, die gezielt auf Gewebsverletzungen und Entzündungen reagieren (215) und unter normalen Bedingungen nicht erregt werden (352). Nozizeptive Strukturen im Gewebe sind histologisch betrachtet die nicht-myelinisierten Endigungen der Nervenfasern mit ihren verschiedenen Membrankanälen. Spezialisierte Strukturen, die empfindlich auf Licht, Berührung, Dehnung, Vibration und die Bewegung von Haaren reagieren, sind hingegen meist nicht-neuronalen Ursprungs (352). Diese Einheiten, zu denen beispielsweise die Merckelschen "Tastzellen" in der Epidermis zählen, gehen syn-

apsenartige Verbindungen mit den Enden von Nervenfasern ein (148). Ein Nozizeptor ist also nicht eine spezialisierte Gruppe von Zellen im peripheren Gewebe, sondern für viele Autoren das ganze sensible Neuron, angefangen vom Zellkörper, der sich im Spinalganglion befindet, bis zu seinen peripheren Nervenendigungen im Zielgewebe. Mit Hilfe der Mikroneurographie wurde es innerhalb der letzten Jahrzehnte möglich, das Aktionspotential einzelner, peripherer Nervenfasern am lebenden, kooperierenden Menschen zu messen. Entwickelt wurde das Verfahren Ende der 60er Jahre von Hagbarth und Vallbo (325). Seitdem spielte die Mikroneurographie eine wichtige Rolle bei der Erforschung der Nozizeption (149). Insgesamt stellt die Technik der Mikroneurographie im Vergleich zu Tierexperimenten einen großen Fortschritt dar. So lassen sich inzwischen auch Phänomene wie Juckreiz besser verstehen (244). Weiterhin ist man durch die Mikroneurographie am Menschen auf das Modell der Nozizeption nicht angewiesen und kann theoretisch Schmerzphänomene direkt studieren. Die molekularbiologische Erforschung der verschiedenen Membrankanäle und ihrer Funktionen in sensorischen Nervenendigungen, ist eine weitere interessante Möglichkeit, um nozizeptive Strukturen zu beschreiben. So lassen sich die Nervenfasern anhand ihrer exprimierten Kanäle klassifizieren und durch immunhistochemische Methoden anfärben und unter dem Mikroskop sichtbar machen.

Als ein wichtiger nozizeptiver Membrankanal sollte der Vanilloid-Rezeptor TRPV1 erwähnt werden. Capsaicin, eine Verbindung die im Chili-Pfeffer enthalten ist, bindet spezifisch an diesen Kanal und aktiviert ihn, was über einen Einstrom von Kationen zu einer Erregung der nozizeptiven Nervenendigung führt. Wird Capsaicin in die Haut injiziert oder gerät in Kontakt zu Schleimhäuten, so löst es dort stärkste Schmerzen aus. Der TRPV1-Rezeptor reagiert nicht nur auf Capsaicin, sondern vor allem auf Temperaturen oberhalb von 45 Grad Celsius (der Schmerzschwelle) und auf ein saures Milieu unterhalb eines pH-Werts von 5,5 (335).

Im Folgenden möchte ich nur auf nozizeptive Strukturen in Haut, Muskel und Bindegewebe eingehen, um den Umfang dieses Kapitels sinnvoll zu begrenzen. Weiterhin gebe ich nur einen groben Überblick über nozizeptive Strukturen. Für eine detaillierte Zusammenfassung des aktuellen Forschungsstandes zu Membrankanälen verweise ich auf die Übersichtsarbeiten von Dubin und Patapoutian (101), sowie Woolf und Ma (352).

2.2.2 Periphere nozizeptive Nervenfasern

Nervenfasern leiten elektrische Erregungen nur in eine Richtung weiter, daher unterscheidet man afferente Nervenbahnen in denen die elektrische Erregung von der Peripherie zum Nervensystem weitergeleitet wird von den efferenten Fasern, die Erregungen vom

Rückenmark in die Peripherie weiterleiten. Für die Schmerzwahrnehmung interessieren uns vorerst die afferenten Fasern. Die Zellkörper dieser Neurone sitzen dabei, nach Segmenten getrennt, in Ganglien lateral des Rückenmarks. Nozizeptive Neurone sind wie alle somatosensorischen Neurone pseudounipolar, d.h. aus der Zelle entspringt ein Dendrit, der sich anschließend in ein peripheres Axon und ein zentrales Axon aufzweigt. Von seinem Ganglion seitlich des Rückenmarks (bzw. dem Ganglion trigeminale im Schädel) aus zieht das afferente Axon des Neurons in die Peripherie und endet meist weit entfernt als Kollektorelement im Gewebe. Dabei kann das periphere Axon im Gewebe noch kollaterale Äste abgeben, die oft in den Gefäßwänden von Arteriolen enden, oder ins Bindegewebe oder in verschiedene Schichten der Dermis und Epidermis ziehen. In der Haut trifft man beispielsweise die nozizeptiven Endigungen bevorzugt in der Nähe von Keratinozyten, Mastzellen und Langerhanszellen an, sie stehen also in enger Beziehung zum Gewebe (211). Vom Zellkörper des sensiblen Neurons im Ganglion zieht das zentrale Axon aus in das entsprechende Segment im Rückenmark. Das proximale Ende der afferenten Dendriten endet im Hinterhorn. Dort findet eine direkte oder indirekte Umschaltung auf ein Projektions-Neuron statt. Die Zellen, die diese ankommenden Afferenzen empfangen, sind hier in 6 Schichten aufgereiht. Man geht davon aus, dass bereits hier ein wichtiger Ort für die Verarbeitung der Afferenzen ist. Viele höher gelegene Hirnstrukturen projizieren in das Hinterhorn und haben vorwiegend eine inhibitorische Funktion. Dies spielt eine wichtige Rolle für die Hemmung nozizeptiver Reize (329).

Anhand des Faserdurchmessers und dem Vorliegen einer Myelinschicht, lassen sich afferente Fasern, die mit der Nozizeption in Verbindung stehen, morphologisch in folgende Klassen unterteilen: dies sind die A-Beta, A-Delta und C-Fasern. Mit Ausnahme der C-Fasern sind diese Strukturen durch eine "Isolierschicht" aus Schwann-Zellen gekennzeichnet, die die Myelinscheide um die Nervenzellen bilden. Diese Myelinscheide führt zu einer deutlichen Steigerung der Leitgeschwindigkeit der elektrischen Erregungen im Nerv. Bei einer niedrighwelligen elektrischen Stimulation peripherer Nervenfasern werden selektiv die A-Beta-Fasern aktiviert, was schmerzlose Empfindungen auslöst. Trotzdem stehen diese Fasern mit Schmerzen in Verbindung. Eine Aktivierung dieser afferenten Leitbahnen trägt zu einer Inhibierung auf Rückenmarksebene bei, wodurch die Schmerzempfindlichkeit gesenkt wird (331, 328, 332). Diese Entdeckung trug maßgeblich zur Entwicklung der Gate-Control-Theorie von Melzack bei.

Ein ausreichend starker elektrischer Reiz führt zu einer länger anhaltenden Erregung der A-Delta-Fasern und einer starken Schmerzempfindung (230, 80). Da C-Fasern keine Myelinscheide besitzen, ist die Leitungsgeschwindigkeit mit nur 0,25 Metern pro Sekunde

relativ langsam. Bei einem ausgewachsenen Menschen braucht ein Reiz von der Zehenspitze bis zum Rückenmark etwa 5 Sekunden. Da wir erfahrungsgemäß Schmerzen wesentlich schneller wahrnehmen, scheinen C-Fasern für die Wahrnehmung plötzlicher Gewebläsionen keine zentrale Rolle zu spielen. Laut Sinclair (284) sind sie aber mit später einsetzenden Schmerzen assoziiert. Es ist davon auszugehen, dass die Mehrheit der afferenten C-Fasern, die aus der Peripherie ins ZNS führen, mit polynodalen Rezeptoren verbunden sind (149). Hiermit deckt sich die Beobachtung, dass eine Zerstörung dieser Fasern bei der Maus zu einer reduzierten Wahrnehmung von Gewebläsionen führt, die durch irritierende Substanzen verursacht werden (108). Neben der Übertragung von elektrischen Erregungen spielen C-Fasern auch eine Rolle bei lokalen Entzündungsreaktionen (214), wobei ihnen auch eine Transportfunktion für chemische Substanzen eingeräumt wird. Laut Wall vermitteln die verschiedenen Subtypen von C-Fasern dem ZNS Informationen über den chemischen Zustand des Gewebes (215).

2.2.3 Nozizeptive Nervenendigungen

In der Haut von Säugetieren wurden Anfang der 70er Jahre vor allem zwei Arten nozizeptiver Einheiten beschrieben (54). Zum einen der HT-Mechanozeptor (high threshold mechanoreceptor unit), der an den Enden der schnellen myelinisierten Nervenfasern zu finden ist, und zum anderen der polymodale Nozizeptor (polymodal nociceptor unit) als Endigung der langsamen C-Fasern (33). Als weitere wichtige Nozizeptoren an C-Fasern wurden in den letzten Jahren die CMi-Einheiten erforscht. Nozizeptoren lassen sich unter dem Mikroskop ohne immunhistochemische Färbemethoden kaum differenzieren (215).

High-Threshold-Mechanozeptor

Der HT-Mechanozeptor reagiert nur auf starken Druck, oder starke Hitze und nicht auf chemische Reize. Im Allgemeinen hat der HT-Mechanozeptor eine deutlich höhere Reizschwelle als normale Mechanozeptoren. Er entspricht den freien Endigungen der schnell leitenden A-Delta-Nervenfasern. Diese verlieren ab einem gewissen Punkt nach distal ihre Myelin-Scheide - also ihre Umwicklung durch Schwann-Zellen - und verzweigen sich zu kleinen Faser-Bäumchen im Gewebe. Das vergleichsweise kleine rezeptive Feld entspricht der geringen räumlichen Ausdehnung dieser Faserendigungen (231).

Polymodaler Nozizeptor

Der polymodale Nozizeptor reagiert relativ schnell auf schädliche Hitze und auf chemische Reize, weiterhin reagiert er langsam auf festen Druck. Dieser Nozizeptor entspricht den

Endigungen unmyelinisierter C-Fasern (33). Diese C-Fasern zweigen sich im Gewebe ebenfalls auf, und innervieren dabei ein größeres Areal als dies z.B. bei HT-Mechanozeptoren der Fall ist. Hieraus lässt sich eine ungenaue Lokalisierbarkeit dieser Schmerzempfindungen ableiten (231). Hyperalgesie ist möglicherweise bedingt durch eine gesteigerte Empfindlichkeit von polymodalen Nozizeptoren nach Gewebsverletzungen (214), aber auch HT-Mechanozeptoren (262, 234) und das Rückenmark (261) sind hier involviert. Diese gesteigerte Erregbarkeit dürfte auf eine Reihe von endogenen Substanzen wie Substanz P, Bradykinin und Serotonin zurückzuführen sein (28, 310, 180, 113), die bei Entzündungen des Gewebes ausgeschüttet werden. Andererseits weiß man inzwischen, dass polymodale Rezeptoren nicht oder kaum auf Histamin reagieren (277), obwohl Juckreiz über C-Fasern übertragen werden muss (184).

CMi-Einheiten

In den 90er Jahren hat man eine weitere Gruppe von nicht-mechanosensitiven C-Fasern beschrieben, die man auch als "schlafende Nozizeptoren" oder CMi-Einheiten bezeichnete (278). Diese nozizeptiven Einheiten können nicht durch eine plötzliche mechanische Stimulation, z.B. durch den Stich einer Nadel erregt werden. Erst durch einen für mehrere Sekunden andauernden heftigen Druck oder bei Entzündungen des Gewebes werden diese Rezeptoren aktiv (279). Die CMi-Einheiten machen etwa 20 Prozent der afferenten C-Fasern der menschlichen Haut aus. Nach einer noxischen Stimulation schütten diese Nervenendigungen Neuropeptide aus und sind damit für die typischen Hautrötungen und erythematösen Höfe um Nadelstiche verantwortlich. Eine Untergruppe der CMi-Fasern vermittelt den Histamin-abhängigen Juckreiz (277). Eine weitere Gruppe von afferenten C-Fasern reagiert auf Kälte (60).

Wirft man noch einen Blick auf tiefer gelegene Strukturen wie das Muskel- und Bindegewebe, die z.B. bei einer Akupunktur erreicht werden, so findet man hier an möglichen nozizeptiven Einheiten zahlreiche unmyelinisierte C-Fasern. Sie enden bevorzugt in der Nähe von Blutgefäßen und werden von Noxen, starkem Druck und Hitze erregt. Ein Teil der Fasern reagiert auch bei einer Ischämie des Muskels. Die Gelenke sind besonders gut innerviert. Hier finden sich die freien Endigungen zahlreicher myelinisierter und nicht-myelinisierter Nervenfasern, wobei die A-Delta-Fasern meist ein großes Netz im Bereich der Gelenkkapsel, der Sehnen und des Fettgewebes formen (121) und bevorzugt in der Nähe von Blutgefäßen verlaufen. Nur ein geringer Teil der A-Delta-Fasern kann direkt mit einer nozizeptiven Funktion assoziiert werden (53).

2.2.4 Nozizeptive Strukturen des Rückenmarks

Sensorische elektrische Erregungen können über zwei wichtige Pfade von hintereinander geschalteten Neuronen ins Großhirn gelangen: die epikritische Bahn und die protopathische Bahn. Zu epikritischen Qualitäten gehören vor allem feiner Tastsinn, sowie Wahrnehmungen aus dem Bewegungsapparat über Stellung von Körpergliedern im Raum. Die epikritische Bahn zieht auf Rückenmarksebene über die Hinterstränge hinauf, wird in den Hinterstrangkernen auf ein zweites Neuron umgeschaltet und endet, wie auch die protopathische Bahn, im ventral-basalen Teil des Thalamus. Dort werden beide Bahnen auf ein drittes Neuron umgeschaltet. Von nun an lassen sich beide Bahnen nicht mehr differenzieren. Vom Thalamus aus ziehen nun Dendriten fächerförmig zum Kortex. Man geht davon aus, dass eine bewusste Wahrnehmung von Reizen erst bei einer Erregung des Kortex stattfinden kann. Die protopathische Bahn, mit dem Tractus spinothalamicus spielt beim Menschen die wesentliche Rolle für die Wahrnehmung von Schmerz und grobem Druckempfinden, sowie von Hitze und Kälte. Auf seinen Verlauf wird im folgenden Abschnitt genauer eingegangen.

Der Tractus spinothalamicus

Mit Schmerzwahrnehmung und Nozizeption ist beim Menschen und den Menschenaffen der Vorderseitenstrang oder genauer der Tractus spinothalamicus eng verbunden (116, 188, 341, 342, 348, 346). Hierbei handelt es sich um eine umschriebene und nach Körperregionen geordnete Gruppe von Nervenfasern, die im anterolateralen Teil des Rückenmarks verlaufen, den Hirnstamm passieren und zusammen mit der epikritischen Bahn im ventro-basalen Anteil des Thalamus enden. Jede Körperhälfte besitzt einen eigenen Tractus spinothalamicus, der aber jeweils auf der entgegengesetzten Seite des Rückenmarks aufsteigt. Der Ursprungsort dieser Bahnen, d.h. die genaue Lokalisation der Perykarien auf Segmentebene ist beim Menschen nicht zufriedenstellend geklärt. Mit Sicherheit entspringt ein Großteil der Axone im Hinterhorn (116, 188, 288) und kreuzt etwa 1-2 Segmente proximal auf die Gegenseite des Rückenmarks. Sinnvolle Studien hierzu lassen sich fast nur post mortem an Menschen durchführen, die zuvor eine Cordotomie erhalten hatten. Zwar liegen aus Tierexperimenten genauere Daten vor, die Unterschiede zwischen den Spezies in der Anatomie des Rückenmarks sind allerdings beträchtlich (67, 181, 347). Dass ein Nervenstrang existiert, der schmerzhaft stimuli überträgt, wurde durch die klinischen Erfolge der "Cordotomie" deutlich - einem chirurgischen Eingriff, der erstmals von Martin im Jahre 1912 durchgeführt wurde und der sich in den folgenden Jahrzehnten als ein erfolgreiches Verfahren in der palliativen Schmerztherapie etablierte (292). Man versteht unter der Cordotomie eine Durchtrennung bzw. Zerstörung der

Nervenfasern im anterolateralen Quadranten des Rückenmarks. Ein mögliches Verfahren ist die transkutane Elektrokoagulation am wachen Patienten. Dabei kann der Erfolg der Cordotomie sofort überprüft werden. Die ipsilaterale Körperhälfte unterhalb der Läsion wird unempfindlich auf Schmerzreize (was mit Nadelstichen während des Eingriffs überprüft wird) und kann Hitze- und Kältereize nicht mehr wahrnehmen. Bei der sogenannten "Rosomoff-Technik" wird das Rückenmark im anterolateralen Quadranten allmählich von außen nach innen zerstört. Die Analgesie und Temperaturunempfindlichkeit breitet sich dabei von der unteren Extremität an kopfwärts aus - ein Hinweis auf eine systematische Anordnung der Nervenfasern im Vorderseitenstrang (203). In einem interessanten Fall wurde einem Patient durch ein Messer das gesamte Rückenmark bis auf den anterolateralen Quadranten durchtrennt. Hier blieb die Schmerzempfindlichkeit unterhalb der Verletzung erhalten (248). Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Cordotomie beim Menschen, die zu einer meist vollkommenen Schmerzlosigkeit der ipsilateralen Körperhälfte führt, bewirkt die Cordotomie beim Menschenaffen nur eine Verminderung der Schmerzempfindlichkeit. Hier sind beide Körperhälften gleichermaßen betroffen (347). Reizt man den Tractus spinothalamicus während einer Operation am wachen Patienten, so werden Kälte- und Hitzeempfindungen auf der kontralateralen Körperseite ausgelöst. Gelegentlich berichten die Patienten auch von Parästhesien, sowie von brennenden und selten von schmerzhaften Gefühlen (317, 116, 225).

Dorsal gelegene Nervenbahnen

Obwohl davon auszugehen ist, dass die im anterolateralen Teil des Rückenmarks gelegenen Bahnen den entscheidenden Anteil an der sensorischen Schmerzwahrnehmung des menschlichen Körpers ausmachen, müssen auch andere Nervenbahnen eine gewisse Rolle spielen. Nicht selten kommt es Monate oder Jahre nach einer erfolgreichen Cordotomie bei Schmerzpatienten wieder zu einer erneuten Schmerzsymptomatik (116, 342). Es ist unwahrscheinlich, dass dies auf eine Regeneration der durchtrennten Nervenfasern zurückzuführen ist, da hier eine erneute Cordotomie meist erfolglos bleibt. Wahrscheinlicher ist die Annahme, dass die Schmerzreize über alternative Bahnen, wie z.B. die Hinterseitenstränge übertragen werden (342). Beispielsweise zeigen Studien an Katzen, dass im Gegensatz zum Menschen bei dieser Spezies nozizeptive Signale vor allem über den dorsalen Teil des Rückenmarks geleitet werden (67, 181).

2.2.5 Nozizeption und Schmerzwahrnehmung auf der Ebene des Zwischen- und Endhirns

Durch klinische Erfahrung weiß man seit Beginn des 20. Jahrhunderts, dass Hirnstamm und umschriebene Strukturen des Prosencephalon eine wichtige Rolle für Nozizeption und Schmerzwahrnehmung spielen. Besonders hervorzuheben sind Fälle, in denen Läsionen im Bereich des Thalamus zu einer übersteigerten Schmerzempfindlichkeit der Patienten führten (89). Zwischen Mesencephalon und den Segmenten des Rückenmarks verläuft ein absteigendes schmerzmodulierendes System, das u.a. durch Opiode beeinflusst wird (237).

Das periaquäduktale und periventrikuläre Grau

Das periaquäduktale und periventrikuläre Grau, ein Mantel von grauer Hirnsubstanz, der diese mit Liquor gefüllten Kanäle umgibt, besitzt eine große Anzahl von Opiat- und Enkephalin-Rezeptoren. Diese Hirnareale sind Teil eines absteigenden serotonergen Systems, das auf segmentaler Ebene zu einer Modulation nozizeptiver Erregungen führt (354). Läsionen dieser Hirnareale haben keinen relevanten Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung (317). Eine plötzliche Erregung des periventrikulären Graus durch den Operateur führe laut Patientenberichten zu einem Gefühl der Wärme, Wohligkeit und Entspannung. Es fühle sich an, "wie nach einem leckeren Essen", beschrieb es ein Patient des Neurochirurgen Tasker. Außerdem konnte eine längerfristige Analgesie mittels einer dauerhaften Elektrostimulation des periventrikulären Graus erreicht werden (317). Wie eine Stimulation der *Formatio reticularis*, führt eine Erregung des periaquäduktalen Graus zu Vermeidungsreaktionen (291). Eine Injektion kleinster Mengen von Opioiden in das periaquäduktale Grau, die hemmend auf diese Neurone wirken, führt beim Versuchstier zu einer deutlichen Erhöhung der Schmerztoleranz. Es wurde auch ein somatotopischer Aufbau des periaquäduktalen Graus beschrieben (355, 178).

Die Formatio reticularis

Eine weitere anatomische Struktur des Mittelhirns, die mit Schmerzphänomenen und Nozizeption assoziiert wird, ist die *Formatio reticularis*. Sie wird nicht mit der sensorischen Komponente von Schmerzen, sondern mit emotionaler Erregung, sowie somatischen und autonomen Reflexen in Verbindung gebracht (48, 228, 260). Die Neuronen der *Formatio reticularis* werden im Allgemeinen bei nozizeptiven Reizen aktiviert (65, 66, 144, 351). Eine elektrische Stimulation der *Formatio reticularis* resultiert in Vermeidungsverhalten (66). Eine Injektion von Opioiden in dieses Hirnareal führt zu einem verzögerten Flucht-

verhalten des Tieres bei Exposition mit nozizeptiven Reizen (146).

Hypophyse und Hypothalamus

Nach einer Hypophysektomie, einem chirurgischen Eingriff, den man früher zur hormonellen Suppression bei einigen Tumorerkrankungen durchführte, wurde häufig eine plötzliche Schmerzfreiheit der Patienten beobachtet (358, 241). Eine Analgesie konnte bei circa 70 Prozent der Eingriffe erreicht werden und hielt einige Wochen bis Monate an (236). Auch eine chirurgische Entfernung und Stimulation von Teilen des über der Anhangsdrüse gelegenen Hypothalamus wurde mit ähnlichem Erfolg zur Schmerztherapie bei fortgeschrittenen Malignomen durchgeführt (107, 224). Eine Stimulation des Hypothalamus durch den Operateur soll unangenehm sein (317).

Thalamus

Die beiden Thalamuskern sind zentrale Schnittstellen des Zwischenhirns für Erregungen, die in das Großhirn gelangen, bzw. von dort aus in die Peripherie geleitet werden. Wichtige Umschaltunkte für somatosensible Afferenzen liegen z.B. im Nucleus ventralis posterior, der im unteren lateralen Bereich dieses Kerngebiets zu finden ist. Hier findet man eine somatotopische Gliederung vor, die sich zeigt, wenn die entsprechenden Thalamusbereiche während einer Operation mit einer Elektrode stimuliert werden (152, 307, 6). Tasker kommt anhand seiner Studien zu dem Ergebnis, dass im Nucleus ventralis posterior zwei Areale mit einer somatotopischen Gliederung vorliegen müssen, wobei ein größeres Areal vermutlich als Umschaltstation für die epikritische Bahn dient, und in einem kleineren Areal die protopathische Bahn umgeschaltet wird. In letzterem konnten durch Elektrostimulation Hitze-, Kälte- und brennende Gefühle verschiedener Körperpartien ausgelöst werden (316). Die medialen Kerngebiete sollen über ihre Verbindungen zur orbitofrontalen Rinde eine Rolle in der affektiven Komponente von Schmerzwahrnehmung spielen (183). Der anteriore Teil des Thalamus wird zum limbischen System gezählt, das ebenfalls mit Emotionen in Verbindung stehen soll. Operative Läsionen des Thalamus zur Therapie von Tumorschmerzen sind riskant, wurden aber im Rahmen einer palliativen Schmerztherapie oft erfolgreich durchgeführt (317).

Gyrus cinguli

Foltz und White zeigten anhand von evozierten Potentialen, dass der Gyrus cinguli Teil eines multi-synaptischen Neuronenkreises ist, der den medial-frontalen Kortex, den vor-

deren Anteil des Thalamus, intralaminar gelegene Kerngebiete und Hippocampus miteinander verbindet (117). Sie vermuteten, dass eine Durchtrennung der cingulären Fasern zu einer Linderung von unspezifischen Schmerzen führen könnte. Seit Anfang der 60er Jahre wurden die ersten erfolgreichen Cingulotomien durchgeführt, wobei es sich um Schmerzpatienten mit ängstlich-depressiver Grunderkrankung, sowie um Patienten mit Tumorschmerzen handelte (21, 349). Für einen erfolgreichen Eingriff scheint die beidseitige Läsion des Cingulum notwendig. Zusammenfassend kann die Cingulotomie in der Hälfte bis zu drei Viertel aller Patienten zu einer kurzzeitigen Schmerzreduktion führen, die längerfristigen Resultate sind unklar (47). Laut Iannetti und Legrain gehört das Cingulum zur Schmerzmatrix bzw. zum System der "Salienz-wahrnehmung" (196). Die Funktion der Schmerzmatrix und des Systems der Salienz-wahrnehmung werden im Folgenden noch genauer erläutert.

Sensible Rinde

Zwar ist die sensible Hirnrinde somatotopisch gegliedert, und spielt eine bedeutende Rolle bei der Körperwahrnehmung, dennoch blieben gezielte Läsionen der Hirnrinde oder thalamocorticaler Bahnen zur Schmerzausschaltung wirkungslos (317). Die sensible Rinde wird zur Schmerzmatrix, bzw. zum System der Salienz-Wahrnehmung gezählt (196).

Inselregion

Verletzungen der Inselregion können laut einer Studie von Berthier et al. zu einer Unfähigkeit führen, nozizeptive Reize als unangenehm zu empfinden, obwohl die Patienten weiterhin berichten, Schmerzen zu empfinden (32). Ein reflexartiges Zurückziehen des betroffenen Körperteils oder ein gequälter Gesichtsausdruck der Patienten bleibt aus. Bedrohliche Gesten oder gefährlich herannahende Objekte führen zu keiner Verteidigungsreaktion mehr. Die Inselregion zählt zu dem von Legrain und Iannetti definierten System der Salienz-Wahrnehmung (196) und auch zur Schmerzmatrix.

Präfrontale Rinde

Als die Psychiatrie bis in die 50er Jahre noch über wenig wirksame Medikamente verfügte, stellten Hirnoperationen eine beliebte und radikale Alternative dar, um psychiatrische Krankheitsbilder in den Griff zu bekommen. Walter Freeman, ein großer Verfechter der "Psychochirurgie" (122), führte ab den 30er Jahren zusammen mit seinem Kollegen James Watts zahlreiche Lobotomien durch. Dabei stellten nach dem 2. Weltkrieg traumatisier-

te Soldaten einen großen Teil des Patientenguts. Bei diesen Eingriffen wurden Teile der weißen Substanz, die sich anterior und kranial der Seitenventrikelvorderhörner befindet, durchtrennt, wodurch die Projektions- und Assoziationsfasern zu entsprechenden Bereichen im präfrontalen Kortex unterbrochen wurden. Freeman bemerkte, dass mehrere psychiatrische Patienten nach einer Lobotomie plötzlich nicht mehr über Schmerzen und nervöse Symptome klagten, die sie zuvor gequält hatten. Fragte man allerdings nach, so gaben sie immer noch an, Schmerzen zu verspüren. Der Schmerz hatte seine quälende und bedrohliche Komponente verloren (47). Viele Patienten wurden wieder arbeitsfähig, blieben aber oft emotional kalt und teilnahmslos, teilweise waren sie auch massiv enthemmt (342, 306).

Bei dem chirurgischen Eingriff der “subcaudalen Tractotomie“ einer Variante der Lobotomie, werden die Fasern durch radioaktive Implantate zerstört, die den Nucleus mediodorsalis des Thalamus mit dem orbitofrontalen Kortex verbinden. Dieses Verfahren der Psychochirurgie wurde 1965 von Knight als Therapie von schweren Depressionen favorisiert (183) und bis Anfang der 80er Jahre vor allem in England durchgeführt. Es soll weniger Komplikationen und psychiatrische Morbidität als die Lobotomie besitzen. Die Wirkung auf Schmerzen ist aufgrund der geringen Fallzahl nicht zufriedenstellend geklärt, soll aber ähnlich effektiv wie die Lobotomie sein (47). In elektrophysikalischen Studien an Menschenaffen hat man im Frontal- und Parietallappen Gruppen von Neuronen gefunden, die sehr spezifisch auf Bedrohungen im Körpernahbereich reagieren und bei Verteidigungshandlungen aktiviert werden (81, 82).

2.2.6 Von der Schmerzmatrix zum System der Salienz Wahrnehmung

Durch bildgebende Verfahren wie die Positronen-Emissionstomographie (PET), Magnetenzephalographie (MEG), sowie die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT oder fMRI), die erst seit etwa 20 Jahren verfügbar sind, wurde es möglich, die Hirnaktivität des lebenden Menschen bei der Applikation nozizeptiver Reize oder bei Schmerzphänomenen sichtbar zu machen. Dabei kann z.B. durch fMRT die lokale Sauerstoffsättigung des Gehirngewebes bestimmt werden, die ein Maß für die Aktivität dieser Region ist. In den zahlreichen vorliegenden Studien sah man bei Schmerzen die Aktivierung verschiedenster kortikaler und subkortikaler Hirnareale (17), wobei man gewisse Regionen, die regelmäßig aktiviert wurden, als schmerzspezifisch bezeichnete und für einige Regionen eine Korrelation zur empfundenen Schmerzintensität nachweisen konnte (45, 27, 78). Für diese Areale des Endhirns hat sich der Begriff “Schmerzmatrix“ etabliert. Diese Matrix soll aus nozizeptiven Reizen Schmerzempfindungen erzeugen (162, 255, 266). Hierzu zählen der primäre und sekundäre somatosensorische Kortex, der Gyrus cinguli, sowie die Insel-

regionen. Borsoch et al. waren wie viele andere Forscher überzeugt, mit der Messung der Aktivität der Schmerzmatrix endlich ein objektives Verfahren gefunden zu haben, um die subjektiv empfundene Schmerzintensität eines Menschen messbar zu machen (46). Tatsächlich konnte anhand der gemessenen Aktivität der Schmerzmatrix die empfundene Schmerzintensität eines Probanden zuverlässig vorhergesagt werden (78, 91, 45, 27). Legrain et al. kritisieren das Konzept der Schmerzmatrix (196). Sie bemängeln eine konsequente Definition der Hirnareale, die zur Schmerzmatrix gehören. Obwohl eine Korrelation zwischen Aktivität der Schmerzmatrix und Schmerzempfindung vorliegt, haben neue Studien gezeigt, dass ein Zusammenhang zwischen Intensität einer Schmerzempfindung und Aktivierung der Schmerzmatrix nicht immer gegeben ist (76, 97, 159, 193, 243, 280), so dass die Spezifität dieser Matrix für Schmerzen in Frage zu stellen ist. Sogar Reize, die weder schmerzhaft noch potentiell nozizeptiv sind, können die Schmerzmatrix aktivieren (99, 100, 204, 315). Weiterhin werde die Aktivität der Schmerzmatrix auch stark von Faktoren beeinflusst, die unabhängig von nozizeptiven Reizen sind (154, 159, 197, 242). Legrain et al. favorisieren daher anstatt des Modells einer Schmerzmatrix das Modell eines neuronalen Systems, das der Wahrnehmung von "salienten" d.h. außergewöhnlichen Reizen dient. Dabei begrenzen sie den Begriff der Nozizeption auf Reize, die nicht nur allein potentiell schädlich sind, sondern vielmehr auch von bekannten Mustern abweichen. Hierdurch lassen sich einige widersprüchliche Forschungsergebnisse zur Funktion einer Schmerzmatrix erklären, wie z.B. die Tatsache, dass harmlose sensorische Reize (vorausgesetzt sie sind salient) ein Erregungsmuster hervorrufen, das nahezu identisch mit dem von schmerzhaften Stimuli ist (242). In Übereinstimmung mit den Thesen eines salienz wahrnehmenden Systems, wurde in fMRT-Studien ein Netzwerk von kortikalen Hirnarealen, einschließlich des Gyrus cinguli und Teilen der Inselregion beschrieben, das bei plötzlichen Veränderungen der sensorischen Afferenzen aktiviert wird (99, 100). Dabei spielt es keine Rolle, in welcher Sinnesmodalität eine Veränderung eingetreten ist.

2.2.7 Absteigende schmerzmodulierende Strukturen des ZNS

Es ist von pharmakologischem Interesse, spezifische Strukturen und Botenstoffe im ZNS ausfindig zu machen, die dämpfend auf die Schmerzwahrnehmung und im weiteren Sinne auf nozizeptive Funktionskreise wirken. Die Resultate umfangreicher pharmakologischer Forschungsarbeiten an Tieren, zusammengetragen in einer Arbeit von Millan (237), lassen Rückschlüsse auf absteigende Systeme von Nervenfasern zu, die auf Segmentebene modulierend auf nozizeptive Strukturen des Hinterhorns einwirken und insbesondere von Opioiden aktiviert werden können. Auch die Forschungen zur intrazerebralen Elektrostimulation unterstützten dieses Modell.

Exemplarisch möchte ich daher auf die analgetische Wirkung von Opioiden eingehen, zu denen das Morphin als klassisches Analgetikum gehört. Die körpereigenen Opioide werden auch Endorphine genannt. Sie üben generell eine inhibierende Funktion auf empfängliche Nervenzellen aus (354). Bei Tieren führt Morphin zu einer selektiven Veränderung des Verhaltens auf intensive Hitze, Kälte oder mechanische Reize. Durch intrathekale Gabe von geringsten Dosen von Morphin kann bei allen Versuchstieren zuverlässig Flucht- und schmerztypisches Verhalten unterdrückt werden (354). Daher darf primär eine zentrale Wirkung dieser Substanz angenommen werden. In systematischen Tierexperimenten hat man Morphin mittels stereotaktischer Methoden in verschiedene Bereiche des Gehirns und des Rückenmarks injiziert. Man fand heraus, dass es eng umschriebene Gebiete des ZNS gibt, in denen Morphin eine analgetische Wirkung hervorruft. Hierzu zählte bei allen untersuchten Spezies das periaquäduktale Grau des Mittelhirns (354), dessen Infiltration gleichzeitig zu einer Dämpfung nozizeptiver Reflexe auf Rückenmarksebene führt. Diese analgetische Wirkung des Morphins konnte durch lokale Gabe von Opioid-Antagonisten in das periaquäduktale Grau oder durch eine systemische Gabe des Antagonisten aufgehoben werden. Die beidseitige Injektion von Opiaten in die *Formatio reticularis* (146), sowie in die Amygdala (355) reduzierte das Fluchtverhalten der Tiere, hatte aber fast keine Auswirkung auf nozizeptive spinale Reflexe. Neben weiteren Strukturen der *Medulla oblongata* und des *Mesencephalons* führte auch eine Injektion von Opioiden in die *Substantia nigra* zu einer Analgesie mit Reduktion der spinalen nozizeptiven Reflexe (25).

Ein einheitliches, auf Opioiden basierendes System der Schmerzmodulation existiert vermutlich nicht. Stattdessen sollte man von einer Mehrzahl von Nervenbahnen ausgehen, die Mittelhirn und *Medulla* mit dem Rückenmark verbinden und mittels verschiedener Transmittersubstanzen einen modulierenden Einfluss auf die Funktion der spinalen Segmente ausüben. Auf Segmentebene werden durch Opioide bereits die präsynaptischen Afferenzen moduliert, sowie Neurone des Hinterhorns gedämpft (354). An Menschen lassen sich aus ethischen Gründen keine Studien zur lokalen Wirksamkeit von Opioiden oder anderer Transmittersubstanzen durchführen. Dennoch wurde an Tumorpatienten die intraventrikuläre Gabe von Opioiden zur Schmerztherapie erprobt (205, 191). Die Zeit bis zum Eintritt der analgetischen Wirkung war dabei äußerst kurz. Weiterhin konnte man mittels nuklearmedizinischer Techniken zeigen, dass der Wirkungsort der Substanz in der unmittelbaren Nähe des Ventrikels liegen muss (313). Daher geht man analog zu den Ergebnissen der Tierexperimente von einer maßgeblichen Wirkung der Opioide auf das periaquäduktale Grau aus. Eine direkte analgetische Wirkung von Opioiden auf spinaler Ebene wurde beim Menschen nach epiduraler oder intrathekaler Gabe beobachtet (353). Auch beim Menschen geht man davon aus, dass dieses absteigende bulbospinale Sys-

tem eine hemmende bzw. modulatorische Funktion auf die nozizeptiven Strukturen des Hinterhorns ausübt.

2.2.8 Zusammenfassung der anatomischen Grundlagen von Nozizeption und Schmerz Wahrnehmung

Auf Segmentebene werden in den Hinterhörnern bereits nozizeptive Reize moduliert, was die Gate-Control-Theorie von Melzack im Wesentlichen bestätigt (229). Weiterhin existieren absteigende Bahnen aus dem Bereich des Mesencephalons und der Medulla oblongata, die auf Segmentebene eine hemmende Funktion auf nozizeptive Reize ausüben können. Diese Bahnen gehören zu einem endogenen schmerzhemmenden System, das unter anderem durch Opioide aktiviert wird (237).

Zwar konnten Tumorpatienten von neurochirurgischen Eingriffen profitieren, doch die Hoffnungen ein umschriebenes "Schmerzzentrum" im ZNS ausfindig zu machen, wurden nicht erfüllt (68, 342). Auch anatomische Studien an Tieren blieben widersprüchlich (238, 90, 272), wobei ethische Probleme die Forschungsarbeiten erschwerten. Zusammenfassend wird aus den Erfahrungen der neurochirurgischen Schmerztherapie ersichtlich, dass man durch Läsionen der aufsteigenden sensiblen Bahnen, sowie Kerngebieten des Thalamus, die sensorische Komponente der Schmerz Wahrnehmung gezielt beeinflussen, bzw. zumindest temporär ausschalten kann. Bei Durchtrennungen von Fasern des Großhirns (oberhalb des Thalamus), worunter im Allgemeinen die Eingriffe der "Psychochirurgie" fallen, bleibt die sensorische Komponente der Schmerz Wahrnehmung grundsätzlich erhalten (309). Hingegen lässt sich eine Wirkung auf die affektive Komponente der Schmerz Wahrnehmung feststellen - es kommt zu einer deutlichen Angstlösung in 60 bis 90 Prozent der Eingriffe (20, 287, 221). Weiterhin werden die Patienten sorgloser in Beziehung auf sich selbst, sowie auf die Probleme anderer Menschen (47). Da neurochirurgische Eingriffe zur Schmerztherapie größtenteils zu palliativen Zwecken durchgeführt wurden, sind die Langzeiteffekte nicht hinreichend geklärt (47). Die ähnlichen klinischen Resultate der Lobotomie, Cingulotomie und Thalamotomie lassen vermuten, dass das limbische System, in das die vordere Thalamustrahlung projiziert, mit der emotionalen, leidenden Komponente der Schmerz Wahrnehmung eng verbunden ist.

In den letzten Jahrzehnten hat man durch neue bildgebende Verfahren erstmals die Möglichkeit erhalten, aktivierte Hirnareale an lebenden, gesunden Menschen sichtbar zu machen. Die Suche nach spezifischen nozizeptiven Hirnzentren führte auch hier zu widersprüchlichen Resultaten. In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2010 fasst Iannetti den Stand der aktuellen Forschung zusammen (160). Er hält ein spezifisches, nozizeptives Sys-

tem wie die "Schmerzmatrix" auf supraspinaler Ebene für nicht plausibel, sondern sieht Schmerz und Nozizeption als Teilfunktionen eines Systems, das "saliente" d.h. neuartige, hervorstechende Reize integriert. Zu diesem System der Salienz Wahrnehmung gehören der primäre und sekundäre sensorische Kortex, der vordere cinguläre Kortex und die Inselregion. Dieses System wird bei überraschenden Änderungen im afferenten Bewusstseinsstrom aktiviert (196), und soll die Aufmerksamkeit auf ein bestimmtes Gebiet lenken, um so auf Bedrohungen schnell reagieren zu können (83). Es ist bekannt, dass die Aufmerksamkeit eine wichtige Rolle dafür spielt, in wie weit ein Reiz als schmerzhaft empfunden wird (87). Diese Theorie deckt sich im Wesentlichen mit den Erfahrungen der Psychochirurgie und klinischen Medizin, bei der unter anderem von einer verminderten Achtsamkeit der Patienten nach Läsionen des frontoparietalen Kortex oder der Inselregion berichtet wird.

2.2.9 Die Entwicklung von Nozizeption und Schmerzwahrnehmung in der Fötalzeit

Eine Voraussetzung für Nozizeption ist zunächst das Vorhandensein eines sensorischen Apparates, bzw. nozizeptiver Nervenfasern. Im Folgenden erwähne ich wichtige Entwicklungsschritte während der Ausreifung des menschlichen Nervensystems, die Lee et al. im Jahre 2005 in einer Übersichtsarbeit zusammengefasst haben (195):

Zu reflektorischen Bewegungen auf Stimulation und zu spontanen Bewegungen des Fötus kommt es ab der 8. Schwangerschaftswoche (49, 96). Zur gleichen Zeit können sensible Nervenfasern im Bereich des Mundes nachgewiesen werden. Etwa in der 10. und 11. Schwangerschaftswoche sprießen die sensiblen Nervenfasern in die Hand ein (158), bis schließlich in der 15. Woche die sensible Innervation der gesamten Körperoberfläche abgeschlossen ist (158, 109, 112). Die Verbindungen zum Thalamus werden in der 14. Woche angelegt und sind bis zur 20. Woche in ihrer Entwicklung abgeschlossen. Thalamocorticale Bahnen sind ab der 13. Schwangerschaftswoche nachweisbar, entwickeln sich aber erst zwischen 26. und 29. Woche vollständig (185). Die Neuronen des cerebralen Kortex wandern ab der 8. Schwangerschaftswoche aus der periventriculären Zone in Richtung der Hirnrinde aus (9). Diese ist schließlich in der 20. Woche mit funktionsfähigen Neuronen besiedelt, die ab diesem Zeitpunkt ihre elektrische Aktivität aufnehmen. Diese elektrischen Schwingungen nehmen ab der 26. Woche ein regelmäßiges Muster an. Schlaf- und Wachrhythmen entstehen erst ab der 30. Schwangerschaftswoche (9, 8).

Da sich evozierte Potentiale des Kortex erst ab der 29. Schwangerschaftswoche nachweisen lassen, wird dies oft als Beleg dafür gesehen, dass Fötus bis zu diesem Zeitpunkt keine Schmerzen wahrnehmen können. Zieht man zum Vergleich die Erfahrungen aus der Neurochirurgie und Psychochirurgie am erwachsenen Menschen heran, so scheint die neu-

ronale Verbindung von Rückenmark und Thalamus eher die wesentliche Voraussetzung für die Wahrnehmung von Schmerzreizen zu sein, als die volle Funktionsfähigkeit thalamokortikaler Bahnen. Auch Lowery et al. betonen die Wichtigkeit des Thalamus für die Schmerzwahrnehmung, der wesentlich früher als der Kortex ausreift, und sie wehren sich prinzipiell gegen den Ansatz, die Funktionsweise des fötalen ZNS mit der eines Erwachsenen gleichzusetzen (208). Sie verweisen darauf, dass vor der Ausreifung des Kortex funktionierende subkortikale Areale existieren, die kortikale Funktionen übernehmen können. In einer aktuellen Publikation kritisiert der Pädiater Platt die Behauptung mancher Gynäkologen, der menschliche Fötus könne bis zur 24. Woche keine Schmerzen wahrnehmen, da die kortikalen Verbindungen bis dahin noch nicht ausgereift seien (257). Aus seiner Erfahrung als Pädiater könne er keinen wesentlichen Unterschied im Verhalten Neugeborener im Gestationsalter von 23, 24 oder 25 Wochen erkennen. Er hält es für falsch, diese Diskussion allein auf der Basis von neuroanatomischen Studien zu führen und bemängelt ein Fehlen von Forschungsarbeiten zu fötalem Verhalten, Wahrnehmung und Interaktion unterhalb eines Gestationsalters von 24 Wochen. Insgesamt gestaltet sich die Antwort auf die Frage, zu welchem Zeitpunkt der menschliche Fötus nun Schmerzen empfinden kann als schwierig. Sinnvoll scheint mir die Vorstellung, dass sich das Bewusstsein des Menschen in gleichem Maße wie auch sein Körper in einem graduellen Prozess entwickelt. Ein spontaner Übergang von einem Stadium des Dämmerchlafs in einen Wachzustand mit vollkommen entwickelter Selbstwahrnehmung halte ich für nicht wahrscheinlich. Dennoch wird man sich für die klinische Praxis auf einen Zeitpunkt der Bewusstwerdung einigen müssen. Erschwert wird diese Diskussion zusätzlich durch ideologische und religiöse Motive, da die Gegner und Befürworter der Abtreibung unterschiedliche Interessen haben, den werdenden Menschen entweder als unsensibles oder als bewusstes Lebewesen darzustellen (257). Legt man sich auf eine Altersgrenze fest, vor der eine Schmerzwahrnehmung des Fötus nicht möglich ist, so sollte man diese aus ethischen Gründen großzügig bemessen, um dem werdenden Menschen zum einen Leiden zu ersparen, und ihn gegebenenfalls in seiner weiteren geistigen Entwicklung nicht zu schädigen. Der Einsatz von Analgetika bei Neugeborenen ist sinnvoll. So konnten Analgetika bei operativen Eingriffen an Frühgeborenen erfolgreich hormonelle und autonome Reaktionen unterdrücken (11). Neugeborene zeigen bei schmerzhaften Eingriffen regelmäßig Stressreaktionen (208). Es gibt deutliche Hinweise darauf, dass sich eine Traumatisierung in diesem Entwicklungsstadium nachteilig auf die weitere emotionale Entwicklung des Kindes auswirkt (143, 115).

Ich persönlich halte das Beharren einiger Ärzte, wie dem britischen “Royal Congress of Obstetricians and Gynaecologists“ (259) oder Lee et al. (195) auf der Notwendigkeit ausgereifter thalamokortikaler Bahnen für die Schmerzwahrnehmung für dogmatisch, ge-

rade dann, wenn die klinische Erfahrung von Neonatologen dagegen spricht (257). Dieser Standpunkt bringt Lee et al. dazu, diese klinischen Erfahrungen abzuwerten. So schreiben sie, dass sich aus Wegzieh-Reflexen und Grimassieren allein kein Hinweis auf Schmerzen des Föten ableiten lassen. Es verwundert nicht, dass sie daher Patienten “in einem dauerhaft vegetativen Stadium“ oder Kindern mit Anenzephalie gerade wegen fehlender kortikaler Aktivität die Schmerzempfindung absprechen. Auch die hormonellen und klinischen Zeichen von Stress, die bei Eingriffen ab der 16. Schwangerschaftswoche beobachtet werden (120, 318), seien kein Beweis dafür, dass Föten in diesem Entwicklungsstadium Schmerzen empfinden könnten. Sie berufen sich dabei erneut auf die fehlende kortikale Aktivität. Im Gegensatz dazu möchten sich weder Lowery et al. (208) noch Platt (257) auf einen Zeitpunkt festlegen, ab dem ein Schmerzempfinden des Fötus möglich ist. Inzwischen haben selbst sehr junge Frühgeborene ab der 22. Gestationswoche eine gewisse Chance zu überleben (192), so dass sich die Streitfrage, ob ein ausgereifter Kortex eine unabdingbare Voraussetzung für das Schmerzempfinden ist, vielleicht zukünftig mit Hilfe von klinischen Studien lösen wird.

2.3 Akupunktur

2.3.1 Philosophische Konzepte der chinesischen Medizin

Einen tieferen Einblick in die Geschichte der chinesischen Philosophie zu geben, sprengt zum einen den Rahmen dieser Arbeit, zum anderen sollte sie den Sinologen, Philosophen und Historikern überlassen werden. Ich möchte dennoch einige wichtige Hintergründe zur chinesischen Philosophie liefern und auch Probleme ansprechen, die das Verständnis der chinesischen Medizin erschweren. Ein nicht zu unterschätzendes Problem ergibt sich bei der Literaturarbeit. Fast alle chinesischen Arbeiten, von historischen Werken ganz zu schweigen, liegen nicht in englischer Übersetzung vor. Wer sich wirklich mit der Geschichte der chinesischen Medizin beschäftigen will, kommt um ein Studium der Sinologie nicht herum. Die Hintergründe zur chinesischen Philosophie, die ich in diesem Kapitel wiedergebe stammen aus dem Lehrbuch “A Short History of Chinese Philosophy“ von Yu-Lan Fung (125). Die Geschichte Asiens bzw. Chinas wird in unseren Schulen kaum gelehrt, daher möchte ich noch kurz auf die historischen Ursprünge der verschiedenen philosophischen Bewegungen eingehen. Ein wichtiger Zeitpunkt war das Ende der Zhou-Dynastie im 3. Jahrhundert v. Chr., in der sich der Feudalismus im Niedergang befand. Dadurch verloren viele Adelige, die gebildete Schicht des alten China, ihre Stellung an den Herrscherhäusern. Aus ihnen gingen die philosophischen Schulen hervor, zu denen unter anderem der Daoismus, die Yin-Yang-Schule und der Konfuzianismus zählten. Da sich die Geschichte der Philosophie Chinas über einen Zeitraum von über 3000 Jahren

erstreckt, und sich die zahlreichen philosophischen Schulen im Laufe der Zeit gegenseitig beeinflusst haben, ist es wenig verwunderlich, wenn sich Vorstellungen von "Yin und Yang" und vom "Qi" auch im Daoismus und später im Neokonfuzianismus wiederfinden.

Philosophische Überlegungen gehen wissenschaftlichen Entdeckungen voraus und sind eine große Hilfe, will man die Welt aus verschiedenen Blickwinkeln betrachten - so dass sich eine Auseinandersetzung mit philosophischen Ideen selbstverständlich lohnt. Die innere Widersprüchlichkeit der chinesischen Medizin wird oft kritisiert (322). Wir sehen auch in diesem kurzen Kapitel, dass in der chinesischen Medizin verschiedene Konzepte zusammengeführt werden, die nicht notwendigerweise ein harmonisches Ganzes ergeben. Zum einen gibt es da die Lehre vom Qi - einer kosmischen Lebenskraft, zum anderen haben wir die altertümliche Lehre der fünf Elemente, die eine starke astrologische Funktion aufweist. Vielleicht ist es dem pragmatischen Wesen der Chinesen zu verdanken, dass sie dieses Nebeneinander von Widersprüchlichkeiten akzeptieren konnten. Die Praxis zeigt, dass man mit den überlieferten Konzepten relativ gut arbeiten kann. Ziel der medizinischen Forschung muss es allerdings sein, die naturwissenschaftlich belegbaren Wirkungen aus dem empirischen Erfahrungsschatz der chinesischen Medizin herauszulösen. Die Vorstellung einer Energieform, die das Leben von der toten Materie unterscheidet, beschäftigte im Westen umstrittene Naturforscher (327), (268) und Philosophen wie Henri Bergson mit seinem "Élan vital"(31). Der Biophysiker Paulo Correa kritisiert den Vitalismus, und fordert zugleich eine neue Auseinandersetzung der Naturwissenschaft mit der Thermodynamik und den energetischen Prozessen, die zum Ursprung des Lebens geführt haben (84). Auch wenn die Entstehung des Lebendigen aus der leblosen Materie bisher nicht verstanden ist, bietet das "Qi" kein alternatives Erklärungsmodell. Das "Qi" bleibt bis auf weiteres eine Mischung schwer fassbarer, metaphysischer Konzepte.

Die Lehre von Yin und Yang

Die Yin-Yang-Schule wurde von den "Fang-Shi" Magiern begründet, die von den Feudalherren der Zhou-Dynastie (1050 - 250 v. Chr.) bei wichtigen Entscheidungen zu Rate gezogen wurden. Ein Fang-Shi verfügte damals über Kenntnisse der Astrologie, der Jahreszeiten, der fünf Elemente, der Wahrsagerei und der Kunst des Feng-Shui. Obwohl die Magie natürlich im Aberglauben wurzelt, ähnelt sie der Naturwissenschaft insofern, dass sie versucht, natürliche Ereignisse mit Hilfe von Naturkräften zu erklären. Dabei wird das Universum als Mechanismus verstanden, in dem alle Dinge miteinander verbunden sind. Im alten China gab es zwei Theorien über die Naturkräfte. Die eine war die Lehre der fünf Elemente und die andere die Idee von Yin und Yang. Eine wichtige Literaturquelle

für das Konzept von Yin und Yang findet sich im Anhang des “I Ging“ dem “Buch der Wandlungen“ (345). Im Gegensatz zur Theorie der fünf Elemente beschreibt die Lehre von Yin und Yang den Anfang des Kosmos. Das Wort Yang steht ursprünglich für Licht und Sonnenschein und Yin für das Gegenteil, nämlich Schatten und Dunkelheit. Im Laufe der Zeit wurden Yin und Yang als zwei kosmische Kräfte betrachtet, wobei Yang für Männlichkeit, Aktivität, Hitze, Helligkeit, Trockenheit, Härte usw. stand und das Yin Weiblichkeit, Passivität, Kälte, Dunkelheit, Nässe, Weichheit usw. repräsentierte. Durch das Zusammenspiel dieser beiden Urprinzipien werden alle kosmischen Erscheinungen erzeugt. Im “I Ging“ wird der Kreislauf von Yin zu Yang unter anderem im Zyklus der sogenannten Trigramme oder Hexagramme dargestellt, die aus Linien bestehen und denen verschiedene Symbole wie Himmel, Erde, Feuer, Wasser etc. zugewiesen werden. Eine unterbrochene Linie steht für Yin, eine durchgezogene Linie symbolisiert das Yang. Die Theorie von Yin und Yang kann auf fast alle energetischen Prozesse angewendet werden. In der Akupunktur wird der menschliche Körper in Yin- und Yang-Areale eingeteilt. Dementsprechend erhalten auch Körperleitbahnen Yin- und Yang-Eigenschaften. In energetischen Konzepten der Akupunktur wird “Fülle“ und “Leere“ mit Hilfe des Yin- und Yang-Konzeptes gedeutet.



Abbildung 1: Taiji-Zeichen umgeben von 8 Trigrammen

Ein weiteres bekanntes Symbol, das mit der chinesischen Medizin in Verbindung gebracht wird, ist das Taiji-Zeichen. Auf ihm sehen wir Yin und Yang in Form zweier Fische abgebildet. Erst in der Zeit der Ming-Dynastie, etwa im 14. Jahrhundert n. Chr. soll sich dieses Symbol in China verbreitet haben (270).

Die Theorie der fünf Elemente

Wie die Lehre von Yin und Yang stammt die Theorie der fünf Elemente aus prähistorischer Zeit, bzw. wurde von der Yin-Yang-Schule aufgegriffen. Sie diente dem Verständnis der Wechselwirkungen zwischen Natur und Mensch und war deshalb später für die chinesische Medizin von besonderem Interesse. Warum gerade die Zahl Fünf eine so bedeutende Rolle spielte, ist nicht klar. Auf Orakelknochen der Shang-Dynastie (circa 16. - 11. Jh. v. Chr.) finden sich bereits Hinweise auf die fünf Himmelsrichtungen: Westen, Osten, Norden, Süden und Zentrum. Dabei lässt sich der Ausdruck "Wu Xing" auch als "fünf Aktivitäten" übersetzen, oft ist auch von den "fünf Wandlungsphasen" die Rede. Im Buch "Hung Fan" oder auch "Großer Standard" aus dem Jahre 300 v. Chr. werden Wasser, Feuer, Holz, Metall und Erde als die fünf Elemente beschrieben und ihnen weitere Eigenschaften wie Wetterphänomene und Körperfunktionen zugeordnet. Dieses noch sehr grobe Konzept wurde durch die Yin-Yang-Schule im Laufe der nächsten Jahrhunderte weiter ausgearbeitet. Die fünf Aktivitäten erzeugen und zerstören sich in einer zirkulären Reihenfolge, ähnlich wie in dem bekannten Kinderspiel "Schere-Stein-Papier". So erzeugt Holz, welches im Frühling vorherrscht, Feuer. Feuer, das im Sommer vorherrscht erzeugt Erde. Erde, die im "Zentrum" vorherrscht, erzeugt Metall. Metall, welches im Herbst vorherrscht, produziert Wasser. Wasser, das im Winter vorherrscht, erzeugt wiederum Holz. Somit ist der Kreis geschlossen. Obwohl das System der fünf Wandlungsphasen in sich harmonisch ist, gestaltet sich die Zuordnung zu Körperphänomenen vor allem im medizinischen Kontext schwierig. Da sich die Akupunktur mit der Energetik von Körperfunktionen beschäftigt, wurde spätestens ab dem 7. Jahrhundert ein Konzept der fünf Wandlungsphasen in die medizinische Therapie und Diagnostik integriert (322).

Die Theorie des Qi

Das chinesische Schriftzeichen Qi (gesprochen: Tschì) stellt bildlich den Dampf dar, der über dem Reis schwebt. Qi drückt etwas aus, das zur gleichen Zeit materiell wie auch immateriell ist. Mögliche, aber ungenaue Übersetzungen sind: Energie, Äther, Gas, Lebenskraft, bewegende Kraft, wovon Äther der einzige Begriff ist, der zugleich den Zustand von Materie und Energie beschreibt. Die Vorstellung vom Qi hat die chinesischen Philosophen schon seit dem Altertum beschäftigt. Ein neues kosmologisches Konzept, in dem die Idee des Qi eine zentrale Rolle spielte, wurde schließlich vom neukonfuzianischen Gelehrten Zhang Zai (1020-1077 n. Chr.) entwickelt. Dabei orientierte er sich wieder an den Anhängen des "I Ging", dem Buch der Wandlungen (345). Zhang Zai ist der Meinung,



Abbildung 2: Das chinesische Schriftzeichen "Qi"

dass alles im Universum aus dem gleichen Qi erschaffen wurde, und daher Menschen und alle anderen Dinge Teil eines großen Körpers sind. Weiterhin schreibt er:

"Das Fließen, Aufsteigen und Ruhen sind Eigenschaften des Yang. Hingegen sind Absinken, Fallen und Ruhen Eigenschaften des Yin. Wenn das Qi unter dem Einfluss der Yang-Eigenschaften steht, dann fließt und steigt es auf. Wenn es hingegen unter dem Einfluss der Yin-Eigenschaften steht, dann fällt und sinkt es ab. Daraus folgt, dass das Qi sich fortwährend verdichtet oder zerstreut. Seine Verdichtung führt dazu, dass sich konkrete Dinge formen, seine Zerstreung führt dazu, dass sich diese Dinge wieder auflösen. (...) Die Leere ist nicht wirklich ein Vakuum, sondern einfach das Qi in seinem aufgelösten Zustand, in dem es nicht mehr sichtbar ist." (von mir aus dem Englischen übersetzt)

Es ist eine Besonderheit der chinesischen Medizin, dass sie sechs Arten von Qi beschreibt, die im Körper verschiedene Funktionen erfüllen. Dabei soll das Qi auf definierten Leitbahnen, die in der deutschen Literatur oft auch Meridiane genannt werden, durch den Körper fließen. Im "Leitfaden des gelben Kaisers" wird der Fluss der Qi durch den Körper mit einem Ring verglichen, der weder Anfang noch Ende besitzt. Blockaden in diesem Fluss führen zu krankhaften Stauungen und zu Schmerzen (254).

2.3.2 Die Geschichte der Akupunktur in China

Mumienfunde aus den letzten Jahrzehnten lassen vermuten, dass es bereits vor 5000 Jahren in Zentraleuropa eine mit der Akupunktur verwandte Reiztherapie gegeben hat. In

einer Veröffentlichung der Zeitschrift "Lancet" aus dem Jahre 1999 berichten Dorfer et al. über die medizinischen Tätowierungen einer Mumie aus dem Ötztal. An 9 Stellen im Bereich des Außenknöchels und des Rückens stimmen diese Tätowierungen mit klassischen Akupunkturpunkten überein. Histologische Untersuchungen haben ergeben, dass diese Tätowierungen wahrscheinlich durch das Aufritzen der Haut und dem anschließenden Verbrennen von Kräuterpulver über der Wunde herbeigeführt wurden (98). Zur Definition des Begriffs Akupunktur möchte ich noch auf eine Besonderheit hinweisen: Während im Westen unter Akupunktur eine reine Nadeltherapie verstanden wird, bedeutet der chinesische Ausdruck "Zhen Jiu": Stechen und Brennen. Die folgenden Hintergründe zur Geschichte der Akupunktur lassen sich im Buch "Chinesische Medizin" von Paul Unschuld nachlesen (322).

Aus den Mangwadi-Schriften, die aus dem 2. Jahrhundert v. Chr. stammen, erfahren wir von den Behandlungsmöglichkeiten, die ein Arzt des alten China damals beherrschen musste: Kauterisation mittels Abbrennen von Beifußkraut auf bestimmten Hautpunkten (Moxibustion), Kompressen, Räuchern, medizinische Bäder, Kleinchirurgie, magische Beschwörungen, Massage und Schröpfen. Die Akupunktur wurde nicht erwähnt. Der erste schriftliche Bericht über die Methode, mit Nadeln die Haut eines Patienten zu durchbohren, findet sich erst im Jahre 90 v. Chr. in der Biographie des Wanderarztes Bian Que. Er stach den Kronprinzen des Staates Guo am Kopf, so dass dieser aus einer langen Bewusstlosigkeit wieder erwachte. Weitere Hintergründe seiner Behandlungsmethode werden uns nicht mitgeteilt, allerdings lassen antike Texte den Schluss zu, dass es galt, die Nadel in bestimmte Energie-Leitbahnen einzustechen, um damit den Fluss des "Qi" zu verbessern. Bei Ausgrabungen in der Provinz Sichuan wurden Holzfiguren mit systematischen Linienmustern entdeckt, die aus jener Zeit zwischen dem 1.-2. Jahrhundert v. Chr. stammten und vermutlich diese Leitbahnen darstellen. Der "Leitfaden des gelben Kaisers", ein klassisches Werk über die Anfänge der chinesischen Heilkunde, soll aus der gleichen Zeit, etwa 100 v. Chr. stammen. Hier wird die Akupunktur ausführlich erwähnt (254). Erst in einer zweiten Phase rückten die spezifischen Akupunkturpunkte in den Mittelpunkt der Therapie. Sie sind "Löcher", Ein- und Austrittspunkte für das "Qi" und daher für die Nadelbehandlung besonders geeignet. Das Werk "Nan Jing" der "Leitfaden der schwierigen Fragen" aus dem 1. Jahrhundert nannte sechs Akupunkturpunkte an den Extremitäten, sowie Transportöffnungen an Brust und Rücken. Die Zahl und der genaue Verlauf der Leitbahnen waren seit Beginn der Akupunktur einem gewissen Wandel unterworfen. Im Unterschied zur Arzneitherapie, die bis ins 12. Jahrhundert einen anderen theoretischen Hintergrund hatte, griff sie auf die Theorien von Yin und Yang, den fünf Wandlungsphasen und die Zustände der Qi-Energie zurück. Mit Ende der Qing-Dynastie

(1644-1912) erlebte das chinesische Kaiserreich einen ökonomischen, kulturellen und militärischen Niedergang. Auch die chinesische Heilkunde war davon betroffen. Als die damals fortschrittlichere, westliche Medizin Anfang des 19. Jahrhunderts nach China gelangte, überzeugte sie die chinesischen Ärzte. Westliche Wissenschaft und Technik sollten fortan dem Wiederaufstieg Chinas dienen. Die chinesische Medizin wurde von vielen Reformern nach dem Fall der Monarchie 1912 als Relikt einer bankrotten Feudalzeit betrachtet (322).

2.3.3 Die Geschichte der Akupunktur im Westen

In den Westen gelangten die ersten schriftlichen Berichte über Akupunktur und Moxibustion durch jesuitische Missionare, denen ab 1549 erlaubt wurde, in Japan Missionsstationen aufzubauen. Im Jahre 1603 gab das Jesuitenkolleg in Nagasaki ein Wörterbuch der japanischen Sprache heraus, in dem zum ersten Mal die Begriffe Yin und Yang, die fünf Wandlungsphasen und das Qi in eine westliche Sprache übersetzt wurden. Obwohl bis ins 18. Jahrhundert weitere europäische Ärzte über fernöstliche Heilmethoden berichteten, scheiterte die Verbreitung dieser Heilmethoden im Westen aus verschiedenen Gründen. Zu einem großen Teil war man aus religiösen und politischen Gründen nicht an einem tieferen kulturellen Austausch zwischen Ost und West interessiert. Weiterhin fehlte im Westen ein Verständnis der fernöstlichen Konzepte. Nicht zuletzt bildeten die sprachlichen Barrieren ein zusätzliches Hindernis. Mit der Entdeckung der Elektrizität zu Beginn des 19. Jahrhunderts erwachte in Europa ein neues Interesse an der Nadeltherapie, deren Wirkung man mit Hilfe des elektrischen Stroms verstärken wollte. An der Charité in Berlin machten Ärzte 1829 erste Versuche mit einer Art Elektrotherapie. Dabei stach man zwei Nadeln in verschiedene Muskeln des Patienten ein und verband sie mit einer galvanischen Säule, was zu einem Stromfluss durch den Körper des Patienten führte. Die verwendeten Ströme waren wohl so stark, dass es regelmäßig zu heftigen Schmerzen, Muskelzuckungen und Verbrennungen kam, weswegen viele Patienten diese Therapie ablehnten. Die Ärzte, die sich im Verlauf des 19. Jahrhunderts noch mit der Akupunktur beschäftigten, berichteten teilweise von Heilerfolgen, vor allem in der Schmerztherapie. Aufgrund eines fehlenden Behandlungsschemas blieben die dabei gewonnenen medizinischen Erkenntnisse aber insgesamt widersprüchlich und zufällig. In der Folgezeit verschwand das wissenschaftliche Interesse an der Nadel- und Elektrotherapie. Der elektrische Strom, dem man im 18. Jahrhundert große Bedeutung für Lebensprozesse zuschrieb, erwies sich als weniger wichtig als vermutet. Als Autor soll noch der Franzose George Soulié de Morant erwähnt werden, der in den 40er Jahren des letzten Jahrhunderts mit "L'Acupuncture Chinoise" ein Werk über diese chinesische Heilmethode herausbrachte. Von ihm stammt die Bezeichnung "Meridiane" für die Akupunkturleitbahnen, die sich in der westlichen Literatur etabliert hat. Soulié de Morant war ein medizinischer Laie, und seine Veröffentlichungen

interessierten nur einen kleinen Kreis von Medizinern. Während der Zeit des kalten Krieges brachen die kulturellen Verbindungen zwischen Ost und West abermals ab. In den 50er Jahren gründeten in Westdeutschland interessierte Ärzte eine erste Akupunkturgesellschaft, wobei enge Beziehungen zu französischen Medizinern bestanden. In die Phase des kalten Krieges und der damit verbundenen kulturellen Abschottung zwischen Ost und West fällt die Entwicklung einer eigenständigen Akupunkturmethode in Frankreich, begründet durch Paul Nogier (1908-1996). Er publizierte seine Ohrakupunktur erstmalig im Jahre 1957 in der "Deutschen Zeitschrift für Akupunktur". Die Auriculotherapie oder Ohrakupunktur gehört zu den sogenannten "Mikrosystemen", die nicht mit einer Qi-Energie arbeiten, sondern davon ausgehen, dass der gesamte menschliche Körper auf kleinere Körperareale neuronal abgebildet wird, unter anderem die Ohrmuschel. Über eine Nadelstimulation dieser Mikrosysteme lassen sich laut Nogier gezielt Störungen in entsprechenden Körperregionen ausgleichen (247). Ins Blickfeld der breiten Öffentlichkeit gelangte die Akupunktur 1971 mit einem Bericht eines Reporters der Zeitung "New York Times" der die amerikanische Tischtennismannschaft begleitet hatte und sich in China einer Notfall-Blinddarmoperation unterziehen musste. Er erhielt zur Linderung seiner postoperativen Schmerzen eine Akupunktur mit drei Nadeln, die offensichtlich zum Erfolg führte. Ein Team amerikanischer Ärzte reiste kurze Zeit später nach China und veröffentlichte einen Reisebericht im "Journal of the American Medical Association", der durchgehend positiv ausfiel (322). In den 70er Jahren wurden in Deutschland einige Studien zur Elektrostimulationsanalgesie (ESA) bei chirurgischen Eingriffen durchgeführt, mit dem Ziel, die Dosis der Schmerzmittel und Nebenwirkungen der Narkose zu senken. Am Klinikum Gießen wird von über 500 Eingriffen berichtet (155). Zwar wurde die Wirkung der intraoperativen Akupunkturanalgesie bestätigt, dennoch wird sie heute nicht mehr angewandt, da sie schwer steuerbar ist und nur in etwa 15 bis 25 % der Fälle wirkt (187). Die ersten Vorlesungen über Akupunktur wurden 1974 an der Universität Gießen gehalten (305), 1978 folgte die Universität München mit einer Ringvorlesung unter der Leitung des Anästhesisten K. Peter (132). 1996 wurde die Akupunktur von der amerikanischen "Food and Drug Administration" (FDA) als eine sichere und effektive Methode eingestuft. Weiterhin traf die Kommission des "National Institutes of Health" (NIH) ein Jahr später die Aussage, dass die Akupunktur "im Wesentlichen wissenschaftliche Geltung beanspruchen kann, und deswegen von der amerikanischen Ärzteschaft akzeptiert werden sollte" (357). Schließlich entbrannte Ende der 90er Jahre die Diskussion darüber, ob und unter welchen Umständen Akupunkturbehandlungen von den gesetzlichen Krankenkassen zu finanzieren sind. Im Oktober 2000 wurde die Akupunktur auf Entscheidung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen (BÄK) aus der vertragsärztlichen Versorgung ausgeschlossen und ein sogenanntes "Modellvorhaben Akupunktur" für die Indikationen

Spannungskopfschmerz, Migräne, Arthritis und Kreuzschmerz initiiert. Das Ziel dieses Modellvorhabens war, mit mehreren großangelegten Studien die Wirksamkeit der Akupunktur für diese Beschwerden zu überprüfen, und gegebenenfalls die Nadeltherapie als Kassenleistung zu etablieren. Die Studien, die daraufhin bundesweit durchgeführt wurden, gehören zu den weltweit umfangreichsten randomisierten und kontrollierten Arbeiten auf dem Gebiet der Akupunkturforschung. Als die wichtigsten Forschungsarbeiten gelten die GERAC-Studien (German Acupuncture Trials), die ART- (Acupuncture Randomized Trials) und die ARC-Studien (Acupuncture-Routine-Care) (86). Das Modellvorhaben wurde schließlich im Jahre 2006 mit dem Ergebnis abgeschlossen, dass die Akupunktur ein wirksames Verfahren zur Behandlung von chronischem Schmerz darstellt. Ein weiteres interessantes Resultat der Studien: Die analgetische Wirkung von "Verum-Akupunktur" unterschied sich bei den Studien zu Kopf- und Rückenschmerzen nur geringfügig von der Wirkung einer "Minimalakupunktur", obwohl beide der Standardtherapie überlegen waren. Als Gründe wurden eine vermehrte Zuwendung durch den behandelnden Arzt, sowie eine Erwartungshaltung der Patienten diskutiert. Auch wurden segmentale Hemmmechanismen im Rückenmark, die durch unspezifische Reize eine analgetische Wirkung auslösen könnten, als eine mögliche Begründung herangezogen (337). Jedenfalls stand die spezifische Wirkung der Akupunkturpunkte zur Diskussion (319). Es gab aber auch Ergebnisse, die für das traditionelle Akupunkturkonzept sprachen. So war die analgetische Wirkung der Verum-Akupunktur in der Behandlung Gonarthrose einer Minimalakupunktur signifikant überlegen (133). Zwar erwies sich die Akupunktur im Modellvorhaben in der Behandlung von Kopfschmerzen als ebenso wirksam wie die medikamentöse Standardtherapie, dennoch wurde sie im Gegensatz zu Knie- und Rückenschmerzen nicht als Kassenleistung übernommen (19). Seit ihrer Erstbeschreibung vor 2000 Jahren ist die Akupunktur im Jahre 2003 als medizinische Zusatzbezeichnung in Deutschland zugelassen worden (305). Sie hat sich als effektive medizinische Therapiemethode etabliert.

2.3.4 Akupunkturpunkte und Leitbahnen

Die zentrale Vorstellung der Akupunktur besagt, dass Qi-Energie entlang von definierten Leitbahnen oder Meridianen durch den Körper fließt. Jede Störung dieses Flusses führt zu einem energetischen Ungleichgewicht, was der Auslöser für Krankheit und Schmerzen sein kann. Die Akupunktur versucht dieses energetische Ungleichgewicht wieder auszugleichen, indem spezielle Punkte auf diesen Leitbahnen mit Nadeln stimuliert werden. Die chinesische Klassifikation beschreibt 361 Punkte auf 14 Leitbahnen, allerdings gibt es noch zahlreiche zusätzliche Punkte. Neben der chinesischen Klassifikation gibt es noch weitere Akupunkturschulen, wie die französische Ohrakupunktur nach Nogier, oder die koreanische Handakupunktur, die eine eigene Systematik, sowie ein eigenes Punkteschema

besitzen und nicht mit der Vorstellung einer Qi-Energie arbeiten. Diese Akupunkturschulen gehen davon aus, dass der menschliche Körper auf bestimmte Körperareale abgebildet wird, z.B. repräsentiert in der Ohrakupunktur jeder Punkt des Ohres eine Körperregion. In der koreanischen Handakupunktur findet sich ebenfalls für jedes Körperareal ein entsprechender Korrespondenzpunkt auf der Hand. Man nennt diese Akupunkturschulen auch "Mikrosysteme". Ein schmerzhafter, oder besonders empfindlicher Ohrpunkt wird als Hinweis für eine Störung der entsprechenden Körperregion gedeutet. Ohrpunkte tragen meist Eigennamen oder werden durchnummeriert. Betrachten wir die Nomenklatur der traditionellen Körperpunkte, so gilt es festzustellen, dass die Punkte im Deutschen oder Englischen mit dem Namen der Leitbahn und einer Nummer bezeichnet werden. Im Chinesischen hat jeder Akupunkturpunkt einen fantasievollen Eigennamen, der die Eigenschaften des Punktes umschreiben soll. Bei unseren Patienten bestrahlten wir folgende drei Punkte mit dem Akupunkturlaser: Dickdarm 4 (Hand), Magen 44 (Fuß), Shenmen (Ohr). Die Bezeichnung "Dickdarm" und "Magen" gibt an, dass der jeweilige Akupunkturpunkt auf der Dickdarm- oder Magen-Leitbahn liegt. "Shenmen" ist ein chinesischer Eigennamen, und dieser Ohrpunkt liegt nicht auf einer Leitbahn. Obwohl die Körperleitbahnen die Namen von Organen tragen, ist kein funktioneller Bezug zu den Organen vorhanden wie wir sie in der westlichen Medizin kennen (150).

2.4 Laserakupunktur

Der Einsatz von Licht zu medizinischen Zwecken ist mehr als 3000 Jahre alt. Bereits die alten Ägypter, Griechen, Inder und Chinesen versuchten mit Licht Krankheiten zu heilen. Die Ägypter nutzten Sonnenlicht und maßen der Lichtfarbe eine besondere Funktion bei (77). Trotz der langen Geschichte der Akupunktur finden sich auch nach 2000 Jahren noch neue Verfahren, um Akupunkturpunkte zu stimulieren. Nach der Elektroakupunktur stellt die Laserakupunktur nun das aktuellste dieser Stimulations-Techniken dar, wobei zur Laserakupunktur nicht-thermale Laser mit geringer Intensität verwendet werden. Die Lasertechnik hat gegenüber der Nadelakupunktur den großen Vorteil, dass hier Studien mit echter doppelter Verblindung durchgeführt werden können. Das liegt zum einen daran, dass der Akupunkturlaser vom Patienten nicht gespürt wird und dass mit dem Einsatz eines Placebolasers auch der behandelnde Arzt vollkommen verblindet behandeln kann. Beweise für die Wirksamkeit von Laserakupunktur am Patienten finden sich z.B. in einer Studie von Siedentopf et al. aus dem Jahre 2002 (282). Hier wurde der Akupunkturpunkt Bl 67 bestrahlt, der sich am lateralen Nagelfalz des kleinen Zehs befindet und dem in der chinesischen Medizin eine Wirkung auf das Auge nachgesagt wird (150). Siedentopf wies mit Hilfe funktioneller Magnetresonanztomographie nach, dass es bei Patienten, bei denen dieser Punkt mit einem Laser bestrahlt wurde, zu einer Aktivierung des vi-

suellen Kortex im Gehirn kam. Wurde hingegen der Kopf des Akupunkturlasers auf den Punkt aufgesetzt und der Laser ausgeschaltet, so blieb die Aktivierung der Hirnrinde aus. Obwohl ähnliche Untersuchungen zur Korrelation von Nadelakupunktur und Aktivierung der Hirnrinde durchgeführt wurden (74), beweisen diese Studien nicht die therapeutische Wirksamkeit von Akupunktur und können nur einen Hinweis darauf geben, ob es spezifische Akupunkturpunkte gibt, bzw. ob wie bei Siedentopf die Laserstrahlung überhaupt eine Wirkung entfalten kann, die über einen lokalen Effekt hinausgeht. Da aber eine grundlegende theoretische Basis fehlt, um zu erklären, wie eine Bestrahlung des kleinen Zehs zur Aktivierung des visuellen Kortex führt, sind diese Ergebnisse sicherlich verblüffend. Die Wirkungen von niedrig energetischer Laserstrahlung auf Gewebe und einzelne Zellen sind unter Laborbedingungen gut belegt. Hier kommen die meisten Studien zum Ergebnis, dass die low-level Laserakupunktur die Proteinsynthese (104, 216) sowie Zelldifferenzierung und Zellwachstum beeinflusst (176, 271, 264, 51, 2), die Zellmotilität steigert (274, 88), Neurotransmitter freisetzt (118), die Phagozytose anregt (356, 177) und die ATP- und Prostaglandin-Synthese steigert (253, 233).

2.4.1 Geschichte der Laserakupunktur

Die Idee, Akupunkturpunkte nicht mit Nadeln, sondern mit Laserstrahlen zu stimulieren wurde schon seit etwa vier Jahrzehnten propagiert. Die ersten Forschungsarbeiten begannen zwischen 1970 und 1972 in der ehemaligen UdSSR, wobei von einer erfolgreichen Behandlung von Bluthochdruck und Asthma berichtet wird (156, 128). Ein erster Pionier der Laserakupunktur war Friedrich Plog, dessen Arbeiten zur Herstellung des ersten kommerziellen Akupunkturlasers führte, dem "Akuplas" von Messerschmidt-Bolkow-Blohm (235). Die günstigeren Herstellungskosten und leichtere Verfügbarkeit von Lasern führte zu einer weiteren Verbreitung dieser Technik zu Anfang der 80er Jahre. Die Studien aus dieser Zeit sind aufgrund fehlender Randomisierung und Verblindung von schlechter Qualität. Erst Ende der 80er Jahre finden sich Forschungsarbeiten mit akzeptablem Studiendesign, darunter auch Studien zur analgetischen Wirksamkeit der Laserakupunktur (290, 182, 29, 127). Hier rückt vor allem die Behandlung lokaler Verspannungen, muskulärer Triggerpunkte (in der Akupunktur auch Ashi-Punkte genannt) in den Vordergrund. Die Erforschung der Laserakupunktur geht einher mit einer weiteren Therapieform, der low-intensity Lasertherapie, die von Mester et al. in Ungarn angewendet wurde. Mester erforschte die Wirkung von Laserstrahlen auf die Wundheilung (232).

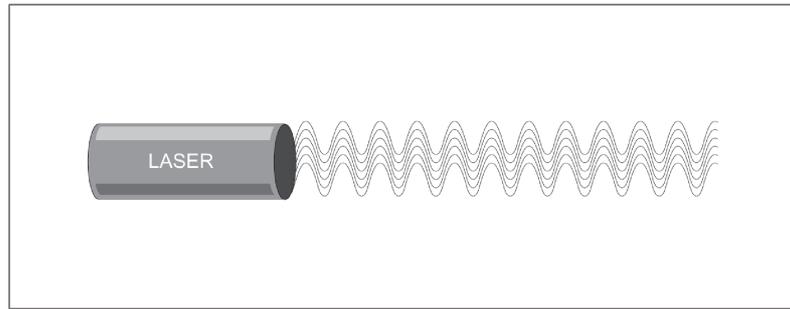


Abbildung 3: Der Laser als kohärente Lichtquelle

2.4.2 Funktionsweise des Lasers

Das Wort “Laser“ steht für “Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation“. Mit seiner 1917 publizierte Theorie zur Quantentheorie der Strahlung legte Einstein die Grundlagen zur Entwicklung des Lasers (103). Bis zum Bau des ersten Lasers dauerte es allerdings noch Jahrzehnte. Nach der Quantentheorie liegen Elektronen in Atomen, Molekülen oder Kristallen nur in diskreten Energiezuständen vor. Im Normalfall befinden sie sich im energieärmsten Zustand, dem Grundzustand. Durch Absorption von elektromagnetischer Strahlung können sie in einen angeregten Zustand überführt werden. Diese Anregung gelingt dann, wenn die Energiequanten genau der Energiedifferenz zwischen dem Grundzustand und einem angeregten Zustand entsprechen. Einstein nahm an, dass die hierbei aufgenommene Energie auf zwei verschiedene Arten wieder abgegeben werden kann, und zwar durch spontane Emission oder durch induzierte Emission. Bei der spontanen Emission, was dem Normalfall entspricht, fällt das Elektron von einem angeregten Energiezustand schnell wieder in einen niedrigen Zustand zurück. Die hierbei entstehenden Photonen werden zeitlich willkürlich in alle Richtungen abgestrahlt, so wie das Licht bei einer Glühbirne. Man spricht von inkohärenter Strahlung. Bei der stimulierten Emission hingegen wird ein bereits angeregtes Elektron (in einem Atom, Molekül oder Festkörper) von einem Photon stimuliert und emittiert daraufhin ein Photon derselben Frequenz, Richtung und Phase. Es entsteht kohärente Strahlung. Man spricht bei diesem Vorgang auch von Lichtverstärkung oder “Klonen“, da aus einem Photon zwei identische Photonen entstehen. 1960 stellte T.H. Maiman den ersten Laser auf Basis eines Rubin Kristalls her. Die Zeitschrift “Nature“ publizierte kurze Zeit später einen Artikel über dessen Funktionsweise (217). Innerhalb kurzer Zeit nach der Entwicklung des Rubinlasers folgten Konstruktionen verschiedener Gaslaser und bereits erste Einsätze in der Medizin. Man unterscheidet derzeit zwischen Festkörper-, Gas-, Farbstofflaser und Halbleiterlaser. Die Frequenzbereiche, die für die medizinische Therapie der Laserakupunktur verwendet werden liegen im sichtbaren, sowie im infraroten Bereich des elektromagnetischen Spektrums. Laser sind hoch monochromatisch, im Grunde genommen haben Laserstrahlen nur

eine Wellenlänge. Dies ist eine der wichtigsten Eigenschaften des Lasers, da die Absorption der Strahlung von der Wellenlänge abhängt. Die meisten Akupunkturlaser erzeugen Licht im sichtbaren roten, oder infraroten Bereich des elektromagnetischen Spektrums, typischerweise mit Wellenlängen zwischen 600-1000 nm. Die durchschnittliche Leistung eines solchen Gerätes ist mit 1 bis 100 mW als gering zu betrachten. Der Laserstrahl kann kontinuierlich oder gepulst abgegeben werden. Die Frequenz des Pulsierens ist theoretisch variabel von 2 Hertz bis in den Kilo-Hertz-Bereich. Ein weiterer wichtiger Unterschied zum Licht einer Glühlampe besteht in der Kohärenz der Laserstrahlung. Das bedeutet, dass Laserstrahlen nicht nur eine einheitliche Wellenlänge besitzen, sondern dass die abgegebenen Lichtquanten in der gleichen Phase schwingen. Die räumliche Kohärenz macht den Laser besonders geeignet für den medizinischen Einsatz, da die Laserstrahlung auf einen kleinen Bereich konzentriert werden kann und hier hohe Intensitäten erreicht werden.

2.4.3 Die Haut als Barriere gegen Laserstrahlung

Es scheint plausibel, dass selbst eine oberflächlich gestochene Akupunkturnadel einen lokalen Effekt auf das entsprechende Gewebe ausübt. Bei der Bestrahlung der Haut mit einem Akupunkturlaser ist es viel weniger ersichtlich, ob es überhaupt zu einer Wirkung auf das Gewebe kommt. Weiterhin stellt sich die Frage nach einer benötigten Mindestdosis, oder der Wirksamkeit unterschiedlicher Wellenlängen auf die Haut. Und als letztes bleibt zu klären, ob die Erfahrungen aus der Nadelakupunktur auch auf die Laserakupunktur übertragbar sind.

Wenn das menschliche Gewebe mit einem Laser bestrahlt wird, so dringt der Laserstrahl so weit ins Körpergewebe ein bis er in einer bestimmten Tiefe durch Absorption oder Streuung seine Energie abgegeben hat. Durch diese Energieabgabe kommt es in einer bestimmten Gewebsschicht zur Erwärmung, und je nach Leistung und verwendeter Wellenlänge auch zu chemischen Veränderungen bis hin zur Bildung freier Radikale, was als wesentlicher Wirkmechanismus des Laserstrahls angenommen wird. Weiterhin geht man von einer besonderen Wirkung auf die Zellmembranen aus (194). In der Folge kommt es zu zahlreichen physiologischen Veränderungen auf zellulärer Ebene, mit einer Beschleunigung des Zellstoffwechsels, der Aktivierung von Makrophagen, Degranulation von Mastzellen, Proliferation von Fibroblasten und Veränderungen des Zellmembranpotentials. Die weiteren klinischen Anwendungsmöglichkeiten von schwachen Lasern sind zahlreich. Sie können bei Hämatomen, Muskelverletzungen, Bänderrissen, Bursitiden und Arthropatien eingesetzt werden. Bei einer Behandlung sollte der Laser mit Kontakt auf die Haut aufgesetzt werden, wodurch eine Reflexion des Strahls minimiert wird und

somit möglichst viel Energie übertragen wird (26).

Die Haut besteht aus verschiedenen, inhomogenen Schichten, wodurch sich ihre optischen Eigenschaften relativ komplex gestalten. Es lässt sich jedenfalls feststellen, dass die Stärke der Laserstrahlung mit der Eindringtiefe ins Gewebe exponentiell abnimmt, wobei diese Funktion auch von der Wellenlänge des Lasers abhängt (15, 326). Im Ultravioletten und im sichtbaren Bereich von Violett bis Orange (etwa von 400 - 600 nm) gibt es eine deutliche Strahlenabsorption durch Hämoglobin und Melanin (15). Oberhalb einer Wellenlänge von 1400 nm absorbiert Wasser einen großen Teil der Strahlung, so dass der Laser nicht mehr tief ins Gewebe eindringen kann (14). Im Gegensatz dazu ist die Eindringtiefe im roten und infraroten Bereich am größten, daher arbeiten die Akupunkturlaser normalerweise in diesem Frequenzbereich. Eine Streuung und Abschwächung des Laserstrahls durch Kollagenfasern findet aber auch hier statt (15, 333). Bei Menschen weisser Hautfarbe ist zu erwarten, dass ein Laserstrahl mit einer Wellenlänge von 800 nm bis zu einer Hauttiefe von etwa 3 mm vordringen kann (15), bzw. dass bei einer Tiefe von 3 mm nur noch etwa 10 Prozent der anfänglichen Strahlungsintensität ankommen. Die Dicke der menschlichen Haut variiert je nach Lokalisation zwischen 1-3 mm (314). Man kann daher davon ausgehen, dass ein Laser mit einer Wellenlänge unterhalb von 800 nm nicht in der Lage ist, die Haut zu überwinden und etwa in das subcutane Fettgewebe oder gar in die Muskulatur vorzudringen. Zahlreiche weitere Faktoren spielen eine Rolle für die Transmission des Laserstrahls. So ändert sich die Hautdicke je nach Lokalisation (314), Alter des Patienten (200, 50) und Hauttyp (15, 283), wodurch die optischen Eigenschaften beeinflusst werden. Dennoch haben diese wichtigen Parameter bisher in den Studien zur Laserakupunktur kaum Beachtung gefunden. Hat der Laserstrahl erst einmal die Hautbarriere überwunden, so ist der weitere Weg durch das Gewebe erleichtert, da der Muskel einen deutlich niedrigeren Streukoeffizient besitzt als die Haut. Da es den Anschein hat, dass die Effektivität der Laserakupunktur wesentlich von einer minimalen Strahlendosis abhängt und somit vermutlich auch die Eindringtiefe des Lasers eine Rolle spielt, sollte in zukünftigen Studien ein Augenmerk auf den optischen Eigenschaften der bestrahlten Hautareale liegen.

2.5 Schmerzprävention bei Neugeborenen

Eine Vielzahl von Techniken zur Schmerzprävention und -linderung haben sich bisher bei kleineren Eingriffen an Neugeborenen als wirksam erwiesen. Hierzu zählt man die orale Gabe von Zuckerlösungen (1, 42, 138, 61, 304, 105, 131, 296, 249, 250, 267), das Stillen (64, 139, 34, 163, 256), das Saugen an Schnullern (61, 170, 44) und die "Känguru Pflege" mit intensivem Körperkontakt (168, 114, 111, 171). Weiterhin sind auch Techniken der so-

genannten “multisensorischen Stimulation“ wirksam, bei denen das Kind z.B. geschaukelt oder auf andere Arten stimuliert wird (30, 173). Diese Verfahren konnten bei Frühgeborenen und zeitgerecht geborenen Kindern die Schmerzreaktionen bei Fersenpunktionen, Venenpunktionen und subkutanen Injektionen deutlich reduzieren. Die Wirksamkeit kann nochmals gesteigert werden, kombiniert man die verschiedenen Techniken miteinander (42, 61, 131, 296, 157, 5). Im Folgenden werden Studien zu den verschiedenen Möglichkeiten einer nichtmedikamentösen Schmerzprävention bei Neugeborenen vorgestellt. Hierbei muss man zwischen zwei Gruppen von Patienten unterscheiden: bei der ersten Gruppe handelt es sich um gesunde Neugeborene, denen meist im Rahmen eines Screening-Tests mit Fersenpunktion Schmerzen zugefügt werden. Eine weitere Gruppe von Patienten stellen die frühgeborenen Kinder dar, die während ihres Aufenthalts in der Klinik wiederholt schmerzhaften Eingriffen ausgesetzt sind. Beide Gruppen sind nicht ohne weiteres miteinander vergleichbar. So sind Frühgeborene im Gegensatz zu zeitgerecht geborenen Kindern längere Zeit auf einer Intensivstation untergebracht und müssen zusätzlich zu den dauernden klinischen Interventionen ohne mütterliche Zuwendung auskommen.

2.5.1 Oral verabreichte Zuckerlösungen

Kinder zeigen im Allgemeinen eine größere Vorliebe für Süßes als Erwachsene (95). Forschungsarbeiten über die Wirkung von Zuckerlösungen auf Kleinkinder lassen sich bis in die 30er Jahre zurückverfolgen (165). Schließlich zeigten Desor et al. 1973 in einer Studie an knapp 200 Neugeborenen, dass Kinder fähig sind, zwischen verschiedenen Arten von Zuckern zu unterscheiden (94). Vermutlich spielt dabei der subjektive Süßegrad des jeweiligen Zuckers eine maßgebliche Rolle (59). In der Forschungsarbeit von Desor et al. wurde den Kindern verschiedene Fläschchen mit Zuckerlösungen unterschiedlicher Konzentration und Zuckerart angeboten. Desor beurteilte die Präferenz der Neugeborenen anhand der getrunkenen Flüssigkeitsmenge, wobei die Kinder eine Vorliebe für Saccharose zeigten, gefolgt von Fruktose, Glukose und zuletzt Laktose. Eine Steigerung der Menge an getrunkenener Zuckerlösung im Vergleich zu reinem Wasser zeigte sich deutlich und signifikant ab einer Zuckerkonzentration von etwa 0,2 Mol/l.

In den letzten 20 Jahren wurde nun auch deutlich, dass oral verabreichte Zuckerlösungen in Konzentrationen zwischen 0,17 und 0,51 Mol/l einen beruhigenden und schmerzlindernden Effekt auf Neugeborene haben. Diesen Studien gingen Tierexperimente Ende der 80er Jahren voraus, die bereits deutliche Hinweise auf eine analgetische Wirksamkeit des Zuckers lieferten. Erwähnenswert sind die Studien von Blass et al. (35, 38, 281). Er zeigte, dass die orale Gabe von Zuckerlösungen (Saccharoselösungen in Konzentrationen

von 3,5 %, 7,5 % und 11,5 %) bei der neugeborenen Ratte zu einer erhöhten Schmerztoleranz führt, die sich auch in einer Abnahme der Klagelaute bei sozialer Isolation bemerkbar macht (35). In der gleichen Studie konnte die analgetische Wirkung des Zuckers durch die intravenöse Gabe von Naltrexon aufgehoben werden. Da Naltrexon auch die Wirkung von Opioiden aufhebt, wurde vermutet, dass die analgetische Wirkung des Zuckers über endogene Opioide vermittelt wird. Es gibt hinreichende Belege, dass sowohl endogene Opioide (201, 240, 269) als auch von außen zugeführte Opiate das Fressverhalten von Ratten verändern. Diese Wirkungen zeigen sich sowohl bei der intravenösen Gabe, als auch bei Injektion von Opioiden in das zentrale Nervensystem (134). Ratten, denen Opioide zugeführt werden, konsumieren deutlich mehr Fett und Zucker (124, 219). Fressanfälle können bei Ratten durch Naltrexon aufgehoben werden (16). Insgesamt reduziert Naltrexon die Nahrungsaufnahme von Ratten (220). Übergewichtige menschliche Neugeborene haben eine größere Lust auf Zucker als ihre normalgewichtigen Altersgenossen (94). Zusammenfassend gibt es Hinweise auf im Hypothalamus gelegene Zentren, die mit Ernährung, Stress und Schmerz in Verbindung stehen. Hierbei spielen endogene Opioide eine wichtige Rolle als Transmittersubstanz (134). Blass selber war überzeugt, dass der süße Geschmack zu einer Ausschüttung von endogenen Opioiden im zentralen Nervensystem führe. Ein gemeinsames System von Nahrungsaufnahme, Stress und Schmerz hat er nicht angenommen. Hingegen glaubte er, dass im zentralen Nervensystem ausgeschüttete endogene Opioide anderen affektiven Systemen zur Verfügung stünden, die für die Bewältigung von Stress und Schmerz verantwortlich seien (281). Dabei scheint die analgetische Wirksamkeit in direkter Beziehung zur subjektiven Süße zu stehen. Milchzucker und Menschenmilch besitzen wohl keine analgetischen Eigenschaften und haben auch einen relativ schwachen süßen Geschmack verglichen mit den anderen Zuckerlösungen (36, 249). Gibt man außerdem Zuckerlösung über eine Sonde direkt in den Magen des Kindes, so bleibt der schmerzlindernde Effekt aus (267). Dies scheint die Hypothese einer analgetischen Wirkung des süßen Geschmacks zu unterstützen. Es gibt Hinweise, dass oral verabreichte Zuckerlösungen bei etwa 10 % aller Kinder keine analgetische Wirksamkeit haben (42).

Saccharose

Die analgetische Wirksamkeit von Saccharose wurde erstmalig im Jahre 1991 von Blass et al. festgestellt. Sie zeigten, dass 2 ml einer 12-prozentigen Saccharose-Lösung, die zwei Minuten vor einer Fersenpunktion oral verabreicht wurden, die Schreizeit von Neugeborenen um 50 % reduzieren konnte (39). Nachfolgend erforschten Houari et al. die analgetische Wirksamkeit verschieden starker Zuckerlösungen mit Konzentrationen von 12,5 bis 50 % an gesunden Neugeborenen und schlussfolgerten, dass ein Zusammenhang

zwischen der schmerzlindernden Wirkung und der Höhe der Saccharosekonzentration bestand. Ein signifikanter analgetischer Effekt trat dabei ab einer Stärke von 25 % auf (151). Viele weitere Studien haben die schmerzlindernde Wirkung von Zuckerlösungen bei Neugeborenen seither bestätigt. Eine Studie konnte keinen analgetischen Effekt von 7,5-prozentiger Saccharoselösung nachweisen, was vermutlich auf die geringe Zuckerkonzentration zurückzuführen war (273). Einen guten Überblick über die zahlreichen Studien, die bisher über die analgetische Wirksamkeit von Saccharose bei Neugeborenen durchgeführt wurden, gibt die Übersichtsarbeit der Cochrane Collaboration in ihrer aktualisierten Fassung aus dem Jahre 2010 (301). Hier zeigt sich, dass Saccharose schon ab Dosierungen von 0,12 g einen gewissen analgetischen Effekt an untergewichtigen Frühgeborenen hat. Eine deutliche Wirksamkeit konnte aber erst bei Dosierungen oberhalb von 0,24 g (1 ml Saccharose-Lösung 24 %) definitiv nachgewiesen werden. Der analgetische Effekt setzt zwei Minuten nach dem Schlucken der Zuckerlösung ein. Die Autoren der Übersichtsarbeit kommen zu dem Schluss, dass Saccharose insgesamt nur einen mittelmäßigen analgetischen Effekt besitzt, und dass Zuckerlösungen daher mit anderen schmerzlindernden Verfahren kombiniert werden sollten. Insgesamt ist die analgetische Wirksamkeit von Rohrzucker inzwischen so gut belegt, dass die "American Academy of Pediatrics" und die "Canadian Pediatric Society" die Gabe von Saccharoselösung als Schmerzprävention bei Eingriffen wie Fersenpunktionen, Injektionen oder dem Legen von intravenösen Zugängen empfehlen (24).

Glukose

Eine Studie von Carbajal an gesunden Neugeborenen im Alter von drei Tagen, kam zu dem Ergebnis, dass Glukose wie Saccharose eine analgetische Wirksamkeit besitzen. In dieser Arbeit aus dem Jahre 1999 war die Wirkung der Glukose der Saccharose zwar leicht unterlegen, jedoch war dieser Effekt statistisch nicht signifikant (61). Skogsdal et al. berichteten, dass 1 ml einer oral verabreichten Glukoselösung von 30 % eine analgetische Wirkung bei der intravenösen Punktion von Neugeborenen (286) hat. Auch wenn die Studienlage zur analgetischen Wirksamkeit von Glukose nicht ebenso umfangreich ist, wie jene zu Saccharose, gibt es bisher keinen Grund an einer ähnlichen Wirksamkeit zu zweifeln (61), zumal ein gemeinsamer Wirkmechanismus - der süße Geschmack - anzunehmen ist. Glukose besitzt gegenüber der Saccharose den entscheidenden Vorteil, dass sterile Glukoselösungen in der Klinik jederzeit zur Verfügung stehen.

Die schmerzlindernde Wirkung von oral verabreichter Glukose in Konzentrationen von 25 - 30 % wurde auch in anderen Studien an Neugeborenen bestätigt, die für eine venöse Blutentnahme punktiert wurden (93). Ähnliche Studien gab es an Frühgeborenen,

bei denen der schmerzvolle Eingriff entweder subkutane Injektionen waren (62) oder eine Venenpunktion durchgeführt wurde (312). Dagegen zeigte sich, dass 10-prozentige Glukoselösung keine analgetische Wirkung besitzt (93). Gradin et al. publizierten im Jahr 2002 eine Studie, in der sie zeigten, dass oral verabreichte Glukose mit einer Konzentration von 30 % eine bessere schmerzreduzierende Wirkung bei der Venenpunktion von Frühgeborenen aufweist als EMLA-Crème (eutectic mixture of local anesthetics) (138). Dabei verwendeten die Autoren die PIPP-Schmerzskala und die Schreizeit um die Schmerzen der Neugeborenen zu beurteilen.

Unerwünschte Wirkungen von oral verabreichten Zuckerlösungen

Seit Neugeborene mit Saccharose- oder Glukoselösungen per os behandelt werden, sind in der Literatur keine unerwünschten Wirkungen an zeitgerecht geborenen Kindern beschrieben worden. In einer Studie von Johnston et al. wurden über den Zeitraum von einer Woche Frühgeborenen entweder steriles Wasser oder 2-3 Mal täglich 0,1 ml einer 24-prozentigen Saccharoselösung verabreicht. Die Gabe von Zucker war zu einem späteren Zeitpunkt im Alter von 36 und 40 Wochen mit verminderten Scores für Motorik, Wachsamkeit und Orientierung verbunden (169). In weiteren Studien konnten keine unerwünschten Wirkungen von oral verabreichten Zuckerlösungen gefunden werden, allerdings wurde hier die körperliche und geistige Entwicklung nicht bewertet (300, 129). Für das Auftreten von Hyperglykämien, die man bei einer häufigen Verabreichung von oralen Zuckerlösungen vermuten könnte, gibt es bis heute keine Belege. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Gabe von Zuckerlösungen ungefährlich ist, solange sie nur über einen kurzen Zeitraum erfolgt (301).

2.5.2 Nicht nutritives Saugen

Ein einfaches und effektives Verfahren, Neugeborene von Schmerzen abzulenken bzw. diese zu lindern, ist die Anwendung eines Schnullers (301, 61, 42). Das nicht nutritive Saugen an einem Schnuller oder einer nichtlaktierenden Brustwarze bewirkt eine Schmerzlinde- rung beim menschlichen Neugeborenen und bei neugeborenen Ratten. Als Wirkmechanis- mus wird die Stimulation von Gefühlsrezeptoren und Mechanozeptoren im Oropharynx angenommen (41). Die Analgesie bei der Gabe von Zuckerlösungen und des nicht nutriti- ven Stillens scheint auf zwei unterschiedlichen Mechanismen zu beruhen (42). Weiterhin spielt die Saugfrequenz eine wichtige Rolle für die analgetische Wirkung (42). In einer Studie von Carbajal et al. bei der mehrere nichtmedikamentöse Methoden der Schmerz- prävention bei der Venenpunktion von Neugeborenen untersucht wurden, erwies sich das Saugen an einem Schnuller als effektiver als die Gabe von oralen Zuckerlösungen (61).

2.5.3 Kombination von Schnuller und Zuckerlösung

Eine kombinierte Gabe von Schnuller und oraler Zuckerlösung scheint eine der effektivsten Methoden zu sein, um ohne Medikamente eine analgetische Wirkung bei Neugeborenen zu erzielen. Weiterhin senkt sie die Herzfrequenz (42, 61). Die kombinierte Gabe von Schnuller und Zuckerlösung reduzierte in einer Studie von Blass et. al das Weinen und Grimassieren bei der Fersenpunktion von Neugeborenen um 50 - 70 % (42). Auch bei sehr schmerzhaften Prozeduren wie der Beschneidung kann mit einer Kombination von Schnuller und Zuckerlösung eine deutliche schmerzlindernde Wirkung erzielt werden (39).

2.5.4 Stillen

Die Wirkung des Stillens lässt sich nur bedingt auf einen einzelnen Mechanismus zurückführen und muss wohl als ein Verfahren der multisensorischen Stimulation gesehen werden. Carbajal et al. kamen zu dem Ergebnis, dass Stillen in der Schmerzreduktion während der Venenpunktion an Neugeborenen etwa so effektiv ist, wie die Kombination von 30-prozentiger oraler Glukoselösung mit dem Saugen an einem Schnuller (64). Gray et al. konnten in einer Studie an 30 Neugeborenen nachweisen, dass Stillen während der Fersenpunktion das Grimassieren und die Schreizeit der Kinder signifikant reduziert und weiterhin ein Anstieg der Herzfrequenz verhindert wird. Mehr als die Hälfte der Neugeborenen aus der Interventionsgruppe weinten nicht und verzogen während der Blutentnahme nicht das Gesicht (139). Erfolgt das Stillen jedoch vor der Fersenpunktion und wird nicht während der Blutentnahme weitergeführt, so scheinen die von Gray aufgezeigten positiven Wirkungen des Stillens auf Schmerzreaktion und Herzfrequenz auszubleiben (34). Insgesamt ist die Studienzahl zur analgetischen Wirksamkeit des Stillens bei kleinen schmerzhaften Eingriffen an Neugeborenen noch gering, dennoch scheinen die Ergebnisse vielversprechend - insofern das Stillen während des schmerzhaften Eingriffes erfolgt (163, 256).

2.5.5 Körperkontakt

Studien, die die schmerzreduzierende Wirkung des Hautkontakts bei Neugeborenen untersucht haben, zeigen ein gemischtes Bild. Dass eine positive Wirkung existiert, ist nicht verwunderlich. Sie scheint nur sehr variabel zu sein, je nachdem auf welche Art und wie lange der Körperkontakt zu den Neugeborenen hergestellt wird. Auch bei Tieren wurde seine Wirkung nachgewiesen (41, 37). Oft ist die Anwesenheit der Mutter bei einer schmerzvollen Intervention für das Pflegepersonal belastend und erschwert sicherlich die Objektivierbarkeit der Ergebnisse. Gray et al. berichten, dass ein Hautkontakt von 10 bis 15 Minuten zwischen Mutter und Neugeborenem vor einer Fersenpunktion das Schreien,

Grimassieren und die Herzfrequenz deutlich reduzierte (140). Dabei lag das Kind auch während der Blutentnahme auf dem Bauch der Mutter. In einer Studie von Carbajal et al. wurden Neugeborene von ihren Müttern bei einer Venenpunktion auf den Arm genommen, die Kinder waren dabei angezogen und ein direkter Hautkontakt fand nicht statt. Die analgetische Wirkung erwies sich im Vergleich zu anderen angewandten Methoden, wie der oralen Gabe von Zuckerlösungen, als gering (64). Ursprünglich hatte die sogenannte "Känguru-Pflege" zum Ziel, Frühgeborene möglichst bald wieder zur Mutter zu geben und eine schnelle Entlassung aus der Klinik anzustreben. Dieses erfolgreiche Methode wurde aus Kostengründen in armen Ländern praktiziert und zum ersten Mal Anfang der 80er Jahre in Kolumbien beschrieben (13, 343). Wenn im folgenden von Känguru-Pflege die Rede ist, dann wird dabei Bezug auf die besondere Lagerung des Kindes genommen. Die Neugeborenen befinden sich in aufrechter Position in engem Hautkontakt zwischen den Brüsten der Mütter. In einer Studie von Johnston et al. zur schmerzlindernden Wirkung der Känguru-Lagerung bei der Fersenpunktion von Frühgeborenen wurden die Kinder 15 Minuten lang vor der Intervention zwischen den Brüsten der Mutter gelagert (168). Diese Lagerung wurde auch während der Blutentnahme beibehalten. Die analgetische Wirkung wurde anhand des PIPP-Schmerzscore bestimmt und konnte diesen um etwa zwei Punkte senken. Erstaunlicherweise hatte der Körperkontakt keine wesentliche Auswirkung auf die Herzfrequenz. Das Grimassieren ging jedoch durch die Känguru-Lagerung deutlich zurück. Ein Grund für den mittelmäßigen Erfolg der Känguru-Technik könnte das geringe Gestationsalter der Neugeborenen gewesen sein. In einer Studie von Johnston et al. aus dem Jahre 2003 war man bei einer längeren Känguru-Lagerung von 30 Minuten zu den gleichen Ergebnissen gekommen (171). Aufgrund von Erfahrungen aus dem Tiermodell wäre eine mögliche Hypothese für den wenig ausgeprägten Effekt der Känguru-Technik in diesen Studien, dass bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter 32 Wochen die endogenen Mechanismen noch nicht völlig entwickelt sind, die zur Schmerzreduktion durch Hautkontakt benötigt werden (114, 111). Weiterhin darf von einer erhöhten Stresssituation von Frühgeborenen ausgegangen werden, die auf einer Intensivstation untergebracht sind.

2.5.6 Oberflächliche Anwendung von Lokalanästhetika

Die topische Anwendung von Lokalanästhetika, wie z.B. das Auftragen von EMLA-Crème auf die Punktionsstelle, kann bei einer Reihe von Eingriffen zu einer Erhöhung der Schmerzschwelle führen. Hierzu zählen Venenpunktionen (1, 164, 206, 179), Lumbalpunktionen (239) und das Legen von intravenösen Zugängen bei Neu- und Frühgeborenen (239). Diese Substanzen benötigen eine ausreichende Einwirkzeit, und müssen etwa eine halbe Stunde vor dem Eingriff aufgetragen werden. Topische Lokalanästhetika wirken

nicht bei Fersenpunktionen (299, 164), da hier die Schmerzen vor allem durch das Quetschen und nicht primär durch die Punktion der Ferse hervorgerufen werden (202). Unter gewissen Umständen besteht die Gefahr einer Methämoglobinämie nach der Applikation von topischen Lokalanästhetika. Der Einsatz dieser Medikamente ist daher bei Neugeborenen gewissen Beschränkungen unterworfen. EMLA-Crème sollte nicht öfter als einmal täglich aufgetragen werden (285, 123). Insgesamt ist das Aufbringen von EMLA-Crème ein Verfahren mit einer geringen Wirksamkeit.

2.5.7 Multisensorische Stimulation

Bellieni et al. untersuchten die analgetische Wirkung der sogenannten “multisensorischen Stimulation“ bei der Fersenpunktion von Neugeborenen (30). Darunter verstanden sie auditive, taktile, visuelle, olfaktorische und vestibuläre Reize. Das bedeutete: man drehte das Kind auf die Seite, blickte ihm in die Augen und sprach es an, um seine Aufmerksamkeit zu erregen. Gleichzeitig massierte man das Gesicht und den Rücken des Kindes und ließ es an Babyöl riechen. In einer anderen Gruppe wurde den Neugeborenen zusätzlich Zuckerlösung oral verabreicht. Diese wurde vor, während und nach der Intervention in den Mund des Kindes gegeben. Alleine hatten die Stimuli fast keine analgetische Wirkung, eher führten sie zu einer zusätzlichen Irritation des Kindes. Kombinierte man sie hingegen mit oraler Zuckerlösung, war die analgetische Wirkung sehr ausgeprägt und deutlich effektiver als bei der alleinigen Gabe von Zuckerlösung. Das Prinzip einer multisensorischen Stimulation scheint betreffend einer analgetischen Wirkung vielversprechender zu sein als ein vestibulärer Reiz allein, wie Johnston et al. in einer Studie an Frühgeborenen nachwies, die auf eine Schaukelmatratze gelegt wurden (173). Dennoch bleibt die multisensorische Stimulation bisher ein vages Konzept.

2.5.8 Musiktherapie

Es gibt Hinweise, dass Musiktherapie mit Schlafliedern (293) oder klassischer Musik (209) die Entwicklung von Frühgeborenen auf Intensivstationen positiv beeinflussen kann. Frühgeborene, die man im Inkubator mit Musik beschallt hatte, nahmen an Gewicht zu (218) und konnten früher entlassen werden (73, 58). Weiterhin soll unter Musiktherapie die arterielle Sauerstoffsättigung der Frühgeborenen ansteigen (79, 294). Als Wirkungsweise der Musiktherapie wird eine Stressreduktion (58, 55) mit Verbesserung der Energiebilanz diskutiert (209). Eine direkte analgetische Wirkung von Musik bei schmerzhaften Eingriffen an Neugeborenen ist kaum belegt. Die bisher durchgeführten Forschungsarbeiten können aufgrund der geringen Fallzahl und des mangelhaften Studiendesigns nicht überzeugen (57).

3 Patientengut und Methodik

3.1 Ethische Richtlinien

Die Durchführung dieser Studie geschah in Übereinstimmung mit den Ethikrichtlinien der Erklärung von Helsinki 1975. Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes genehmigt. Weiterhin haben sämtliche Eltern eine schriftliche Einverständniserklärung über die Teilnahme ihrer Kinder an der Studie abgegeben.

3.2 Patientengut

In diese Studie wurden 50 gesunde Neugeborene aufgenommen, die im Zeitraum von November 2008 bis Februar 2009 im Universitätsklinikum des Saarlandes zur Welt kamen. Die Forschungsarbeit wurde zusammen mit dem Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselkrankheiten durchgeführt, für die den Neugeborenen Blut über eine Fersenpunktion entnommen wird. Die wesentlichen Aufnahmekriterien waren somit die Einwilligung der Eltern in die Screeninguntersuchung und zusätzlich in die Studie. Routinemäßig geschieht diese Untersuchung im Kinderzimmer der Gynäkologischen Klinik am Morgen des 3. oder 4. Lebenstages der Patienten.

3.3 Randomisierung und Verblindung

Die Zuweisung der Patienten zu einer der beiden Interventionsarten - Laserakupunktur oder Gabe von Glukoselösung - erfolgte zum Zeitpunkt der Screeninguntersuchung anhand einer randomisierten Liste. Die Intervention wurde unverblindet vorgenommen. Die Auswertung der Schmerzscores wurde verblindet von einer dritten Person anhand der Videoaufnahmen durchgeführt. Die Schreizeiten und die Latenzzeit des ersten Schreis wurden von mir unverblindet anhand der Tonspur der Videoaufzeichnungen ausgemessen.

3.4 Akupunkturlaser

Die Patienten wurden mit einem Klasse-3B-Laser behandelt. Bei diesem Gerät handelt es sich um einen Modulas-Handy 2/99 (REF 205237 schwa-medico Ehringshausen, Deutschland). Technische Daten: Leistung 30 mW, Wellenlänge $\lambda = 830 \text{ nm}$, Leistungsdichte $3,8 \text{ W/cm}^2$, Durchmesser des Laserstrahls 1 mm. Die Bestrahlungsdauer betrug 30 Sekunden pro Akupunkturpunkt, wobei der Kopf des Akupunkturlasers ohne Druck auf die Haut der Patienten aufgesetzt wurde. Vor dem Einschalten des Lasers wurde den Patienten eine Schutzbrille übergezogen, wie es entsprechend für Klasse-3B-Laser vorgeschrieben

ist. Bei der Brille handelte es sich um eine Spezialanfertigung der Firma GPT Glendale, Sperian Eye & Face Protection, Inc. Smithfield, USA.

3.5 Pulsfrequenz und Sauerstoffsättigung

Pulsfrequenz und Sauerstoffsättigung wurden kontinuierlich über ein tragbares Pulsoxymeter erfasst. Zum Einsatz kam das Gerät NPB-40 der Firma Covidien-Nellcor, Boulder, USA. Die Infrarot-Sonde wurde vor der Intervention an einem der Finger oder Zehen des Neugeborenen angebracht und nach Ende der Videoaufnahme entfernt. Den ersten Messwert notierte ich nach Abschluss der Intervention (Laserakupunktur oder Glukosegabe). Eine Minute später zum Zeitpunkt der Fersenpunktion wurde ein zweiter Messwert für Puls und Sauerstoff-Sättigung abgelesen. Weitere Messwerte während der Blutentnahme erhob ich für den Zeitpunkt der 1. und 3. Minute nach Fersenpunktion.

3.6 Videoaufzeichnung

Die Intervention - Laserakupunktur bzw. Verabreichen der oralen Glukoselösung - sowie die anschließende Blutentnahme wurden auf Video aufgezeichnet. Dabei kam ein Camcorder der Firma Sony, Typ DCR-TRV460E zum Einsatz. Das Videoformat war PAL, Digital-8, Ton: Stereo. Die Kamera befand sich auf einem Dreibeinstativ, das im Abstand von etwa einem Meter zum Neugeborenen aufgestellt wurde. Nach Abschluss der Blutentnahme wurde das Neugeborene noch weitere drei Minuten gefilmt.

3.7 Bearbeitung der Videoaufnahmen

Zur Bearbeitung der Videoaufnahmen wurde die freie Schnittsoftware Avidemux eingesetzt. Für die verblindete Auswertung erstellte ich gekürzte Videosequenzen, deren Anfang (die Art der Intervention) weggeschnitten wurde. Anhand der so bearbeiteten Filme war es dann nicht mehr möglich, auf die vorhergegangene Interventionsart rückzuschließen. Diese bearbeiteten Videoclips wurden im Quicktime-Format herausgerechnet (Auflösung 360x288, 25 Bilder/Sek., Video-Kompression H.264, Stereo, Ton: Stereo, 48kHz, unkomprimiert), auf eine externe Festplatte gespeichert und dem Auswerter übergeben. Dabei erhielt jede Videodatei eine Codenummer, die nicht mit der ursprünglichen Reihenfolge der Aufzeichnung übereinstimmte.

3.8 Primäre Zielvariable - PIPP-Schmerzscore

Da Schmerz eine subjektive Empfindung ist, kann eine Objektivierung beispielsweise über die Erstellung eines Schmerzscores erfolgen. Bei Neugeborenen kommt erschwerend hin-

zu, dass diese im Gegensatz zu älteren Kindern noch nicht in der Lage sind, ihr Befinden verbal zu äußern. Im Laufe der Zeit wurden zahlreiche Verfahren zur Evaluation der Schmerzen von Neugeborenen entwickelt, wobei es Verfahren gibt, die nur das Verhalten der Kinder beurteilen und andere, bei denen physiologische Messwerte hinzugezogen werden. In der Literatur werden über 13 verschiedene Schmerzskalen für Kinder erwähnt, von denen sich allerdings nur wenige etabliert haben (222).

Zur Beurteilung der Schmerzen unserer jungen Patienten zogen wir die folgenden zwei Schmerzindizes heran: zum einen das Prenatal Infant Pain Profile (PIPP) und zum zweiten die Neonatal Infant Pain Scale (NIPS). Dabei war der PIPP-Wert unsere primäre Zielvariable, der NIPS gehörte zu den sekundären Variablen. In unserer Studie wurden die PIPP- und NIPS-Werte verblindet anhand der Videoaufnahmen durch einen dritten Untersucher ausgewertet. Mit dem Prenatal Infant Pain Profile (PIPP) das 1996 von Dr. Stevens et al. an der Universität von Toronto entwickelt wurde, wollte man einen Schmerzindex entwickeln, der sowohl für den Klinikalltag als auch die Forschung geeignet war (297). Der PIPP ist ein multidimensionaler Index und erfasst sieben Parameter: Gestationsalter, Bewusstseinszustand vor Intervention, Zusammenkneifen der Augen, Rümpfen der Nase, Wölben der Stirn, Änderung der Herzfrequenz und Änderung der arteriellen Sauerstoffsättigung während der Intervention. Jedem dieser Parameter wird anhand einer Tabelle ein Wert von 0 bis 3 zugewiesen. Die Werte aller Parameter ergeben in der Summe einen PIPP-Score von 0 bis maximal 21. Dabei steht ein Wert von 0 für minimalen Schmerz und ein Wert von 21 für maximalen Schmerz des Patienten. PIPP-Scores von 6 oder darunter stehen für geringen Schmerz oder Schmerzfreiheit des Neugeborenen. Ein PIPP-Score über 12 zeigt mittleren bis starken Schmerz an. Ein frühgeborenes Kind äußert seinen Schmerz weniger lebhaft als ein reifes Neugeborenes (172). Aus diesem Grund ist das Gestationsalter ein Parameter des Schmerzscores. Da in unserer Studie kein Neugeborenes ein Gestationsalter unter 36 Wochen aufwies, spielte dies allerdings bei der Auswertung keine Rolle. Der höchste PIPP-Wert, der von unseren Patienten erreicht werden konnte lag somit bei 18 - drei Punkte unterhalb des theoretischen Maximalwerts von 21 Punkten. Die Bewertung des Bewusstseinszustandes als Parameter des PIPP soll dazu führen, dass schlafende Neugeborene die auf schmerzhafte Stimuli weniger stark reagieren, einen höheren PIPP-Wert erhalten. Vor dem schmerzhaften Ereignis wird das Kind etwa 15 Sekunden beobachtet. Hierbei bewertet man den Bewusstseinszustand des Kindes anhand des Wach-Schlafzustandes, Augenöffnens und Grimassierens. Die benötigten physiologischen Parameter Herzfrequenz und arterielle Sauerstoffsättigung werden nichtinvasiv über ein Pulsoxymeter bestimmt. Hier interessiert die Veränderung der Messwerte vor und 30 Sekunden nach der Intervention. Nach dem schmerzhaften Eingriff muss

das Verhalten des Kindes 30 Sekunden lang beobachtet werden. Daraus erstellt man für diesen Zeitraum die Wertung für die drei Verhaltensparameter: prozentuale Häufigkeit des Augenkneifens, des Naserümpfens und des Wölbens der Stirn. Der PIPP-Score hat sich seit seiner Einführung im Jahre 1996 in über 60 Studien als verlässliches und valides Messinstrument zur Schmerzbestimmung bei Neugeborenen erwiesen (298). Auch unerfahrene Untersucher können den PIPP-Schmerzscore korrekt bestimmen (22). Die PIPP-Werte, die von verschiedenen Untersuchern ermittelt werden, stimmen in hohem Maße überein, was bedeutet dass die sogenannte "Interrater Reliability" mit einem Wert von durchschnittlich $> 0,89$ außerordentlich hoch ist (298). Bei der mehrmaligen Wiederholung des Tests kommt derselbe Untersucher mit großer Wahrscheinlichkeit zu identischen Messwerten. Dies drückt sich in der guten "Intrarater Reliability" aus, hier kommen Studien auf ähnlich hohe Werte wie für die erstgenannte Interrater Reliability (199, 198). Die Konstruktvalidität des PIPP wurde durch die Fähigkeit demonstriert, schmerzhafte von nicht schmerzhaften Ereignissen signifikant zu unterscheiden (22, 4, 106, 174). Weitere Studien bestätigten die Validität des PIPP durch den Vergleich mit anderen validierten Schmerzindizes (298). Der PIPP korreliert positiv mit Schreien, vermehrtem Sauerstoffverbrauch und Schlaflosigkeit (226, 3, 4).

Tabelle 1 Premature Infant Pain Profile (PIPP)

Parameter	Befund	Punkte
Gestationsalter	≥ 36 Wochen	0
	32 - 35 Wochen +6 Tage	1
	28 - 31 Wochen +6 Tage	2
	< 28 Wochen	3
Bewusstsein vor Intervention*	aktiv/wach - Augen geöffnet - Grimassieren	0
	ruhig/wach - Augen geöffnet - kein Grimassieren	1
	aktiv/schlafend - Augen geschlossen - Grimassieren	2
	ruhig/schlafend - Augen geschlossen - kein Grimassieren	3
Zunahme Puls** (1/Min)	0 - 4	0
	5 - 14	1
	15 - 24	2
	≥ 25	3
Abnahme O ₂ -Sättigung**	0 - 2,4 %	0
	2,5 - 4,9 %	1
	5,0 - 7,4 %	2
	$\geq 7,5$ %	3

Patient 30 Sekunden beobachten

Stirnrunzeln in % der Zeit	0 - 9 %	0
	10 - 39 %	1
	40 - 69 %	2
	≥ 70 %	3
Augen zs. kneifen in % der Zeit	0 - 9 %	0
	10 - 39 %	1
	40 - 69 %	2
	≥ 70 %	3
Naserümpfen in % der Zeit	0 - 9 %	0
	10 - 39 %	1
	40 - 69 %	2
	≥ 70 %	3

minimale Punktezahl: 0; maximale Punktezahl: 21

*Neugeborenes dazu für 15 Sek. beobachten

**Messung zu den Zeitpunkten: direkt vor dem schmerzhaften Ereignis und 30 Sek. später

3.9 Sekundäre Zielvariablen

3.9.1 NIPS Schmerzscore

Die Neonatal Infant Pain Scale (NIPS) wurde 1993 am Children's Hospital of Eastern Ontario entwickelt (190). Dieses Verfahren eignet sich für die Schmerzerfassung bei Frühgeborenen und zeitgerecht geborenen Kindern. Für die Berechnung eines NIPS-Wertes be-

urteilt man sechs Verhaltensparameter des Kindes: Gesichtsausdruck, Weinen, Atmung, Armbewegungen, Beinbewegungen, Erregungszustand. Anhand einer Tabelle werden für jeden dieser Parameter Punkte vergeben: 0 bis 2 Punkte für Weinen, bzw. jeweils 0 oder 1 Punkt für die restlichen Verhaltensparameter (Atmung, Armbewegungen, Beinbewegungen, Erregungszustand), so dass in der Summe ein NIPS-Wert zwischen 0 und 7 erreicht werden kann. Ein Wert von Null bedeutet, dass das Neugeborene keinerlei Schmerzen hat, während ein Wert 7 für maximalen Schmerz steht. Der NIPS-Score hat den Vorteil, dass zur Erfassung keine zusätzlichen Geräte benötigt werden, wie es beim PIPP-Score der Fall ist, und dass die Auswertung schnell und unkompliziert vonstatten geht. Somit eignet sich dieses Verfahren vor allem für den Einsatz in der Klinik. Für unsere Studie wurden zwei NIPS-Scores für die Zeitpunkte der ersten Minute nach Fersenpunktion und der ersten Minute nach Ende der Blutentnahme erhoben.

Tabelle 2 Neonatal Infant Pain Score (NIPS)

Parameter	Befund	Punkte
Gesichtsausdruck	entspannt	0
	Grimassieren	1
Weinen	keines	0
	leicht	1
	Schreien	2
Atmung	gleichmäßig	0
	unregelmäßig	1
Arme	entspannt	0
	gebeugt, gestreckt	1
Beine	entspannt	0
	gebeugt, gestreckt	1
Bewusstsein	schlafend/wach	0
	gereizt	1

minimale Punktezahl: 0; maximale Punktezahl: 7

Eine Studie von Uyan et al. in der mehrere Schmerzindizes für Neugeborene evaluiert wurden, kam zu dem Ergebnis, dass NIPS den Schmerzskalen DAN (Douleur Aiguë du Nouveau-né) und NFCS (Neonatal Facial Coding System) vorzuziehen ist. Verschiedene Untersucher, die Schmerzen von Neugeborenen mit Hilfe des NIPS bewerten, kommen mit großer Wahrscheinlichkeit zu gleichen Ergebnissen. Dies geht mit in einem hohen Wert für die "Interrater Variability" einher (324). Blauer et al. verglichen die NIPS-Schmerzskala mit der Comfort-Scale und der "Scala for use in newborns" (SUN) und favorisierten den SUN-Index (43). Allerdings bezieht der SUN als mehrdimensionaler Index auch physiologische Messparameter mit ein. Der NIPS hat eine hohe "Interrater Reliability" ($r = 0,92-0,97$), das heißt, verschiedene Untersucher kommen mit einer hohen Wahrscheinlich-

keit zu gleichen Ergebnissen. Weiterhin ist die "Internal Consistency" mit Werten von 0,95, 0,87 und 0,88 für die Zeitpunkte vor, während und nach dem schmerzhaften Ereignis hoch (297). Wir haben den NIPS-Score hinzugenommen, da er im Gegensatz zum PIPP-Score zu jedem Zeitpunkt der Untersuchung erstellt werden kann. In unserem Fall waren das die Zeitpunkte während der ersten Minute nach Fersenpunktion und nach der Blutentnahme. Der PIPP-Score ist hingegen auf die Bewertung einer schmerzhaften Intervention ausgelegt: das Kind muss vor der Intervention beobachtet werden um den Bewusstseinszustand zu beurteilen, die Änderungen der physiologischen Messwerte müssen vor und nach der Intervention verglichen werden. Somit lässt sich z.B. kein PIPP-Score für den Zeitpunkt nach der Intervention berechnen. Nur wenige Studien benutzten den NIPS-Score zur Schmerzerfassung (126).

3.9.2 Schreizeiten

Schreien ist bei Säuglingen ein Hauptindikator von Schmerzen und laut Meinung von Experten sollte das Schreien in Schmerzstudien immer erfasst werden (119). Schreien kann durch Schmerzen hervorgerufen werden und die Intensität des Schmerzes widerspiegeln. Es ist ein wichtiger Parameter einiger Schmerzscores (9, 75, 210, 258, 61). Manche Studien zeigen, dass sowohl die Schreizeit, als auch die Dauer des ersten Schreis als sensitive Messparameter benutzt werden können, um Schmerz und Analgesie zu beurteilen. (119, 40, 142, 251). Obwohl Schreien ein guter Schmerzindikator bei gesunden Babies darstellt, gilt dies nicht bei Frühgeborenen oder kranken Kindern, die aus Mangel an Kräften relativ still sein können.

Es wurde die prozentuale Schreizeit zwischen Intervention und Blutentnahme ausgewertet, weiterhin die prozentuale Schreizeit während der Blutentnahme, sowie die prozentuale Schreizeit während der ersten Minute nach Ende der Blutentnahme. Um bei den Zielvariablen der Schreizeiten relative Zeiten in Prozent zu erhalten, wurden die absoluten Ergebnisse in Sekunden durch die Dauer entsprechende Zeitspanne in Sekunden dividiert. Die Anfangs- und Endpunkte der Zeitspannen wurden wie folgt definiert: Die Intervention endet mit dem Abnehmen der Laserschutzbrille. Dies lässt sich über die Standbilder mit einer Genauigkeit von etwa 3 Sekunden festlegen. Anfang und Ende der Blutentnahme ist folgendermaßen definiert: Beginn ist der Lanzettenstich, Ende der Blutabnahme ist der Zeitpunkt, ab dem die Ferse des Neugeborenen nicht mehr gequetscht wird. Beides lässt sich im Schnittprogramm über Standbilder recht einfach auffinden. Das Ende des Quetschens lässt sich mit einer Genauigkeit von etwa 4 Sekunden definieren.

Zusätzlich wurde die Latenzzeit ausgewertet, die zwischen Lanzettenstich und erstem

Schrei verstrichen ist. Diese Zeiten wurden im Schnittprogramm anhand der Tonspur ausgemessen, wobei die Auswertung unverblindet durch mich erfolgte. Die Latenzzeit bis zum ersten Schrei wurde definiert als Zeitraum zwischen dem ersten Lanzettenstich und dem ersten Laut. Der Stich lässt sich auf etwa vier Bilder genau (0,16 Sek.) abgrenzen, der erste Laut auf etwa zwei Bilder (0,08 Sek.). Ich habe die Schreizeiten als sekundären Zielparameter hinzugenommen, weil sie sich sehr gut objektivieren lassen. Trotz der fehlenden Verblindung halte ich sie daher für aussagekräftig und informativ. Auch wenn sie nicht notwendigerweise mit der Schmerzintensität korrelieren, lassen sie doch Rückschlüsse darauf zu, wie ruhig die Kinder bei der Intervention waren.

3.10 Studienprotokoll

In diese Schmerzstudie wurden 50 gesunde Neugeborene aufgenommen. Diese Schmerzstudie wurde im Rahmen der Screeninguntersuchung von Neugeborenen durchgeführt, die am Uniklinikum des Saarlandes routinemäßig am Morgen des 3. oder 4. Lebenstages erfolgt. Das Pflegepersonal holt die Neugeborenen gegen 6.30 Uhr morgens von der Bettenstation ab, auf der sie mit ihren Müttern untergebracht sind, und bringt sie zum Schwesternstützpunkt. Dort werden die Blutentnahmen sowie weitere Untersuchungen durchgeführt. Eltern sind nicht bei der Untersuchung anwesend. Patienten für die eine schriftliche Einverständniserklärung der Eltern vorlag, wurden von mir anhand einer randomisierten Liste in der Reihenfolge, in der sie von der Bettenstation ankamen, einer der Interventionsarten zugeteilt: Gruppe 1 erhielt 2 ml orale Glukoselösung 30 % (0,6 g) und Gruppe 2 Laserakupunktur. Anschließend führte ich die Intervention und Datenerhebung aus. Die Schwester legte das Kind auf eine Arbeitsfläche und befreite Arme und Füße von Kleidungsstücken. Vor der Fersenpunktion brachte ich an Hand oder Fuß des Neugeborenen ein Pulsoxymeter an, um O₂-Sättigung und Puls überwachen zu können. Die Zeitdauer der Interventionen wurde mit Hilfe einer Stoppuhr erfasst. Jeder Patient erhielt eine Schutzbrille gegen Laserstrahlung. Da die meisten Neugeborenen die Brille als unangenehm empfanden, wurde auch den Patienten aus der Glukose-Gruppe eine Schutzbrille aufgesetzt. Vor dem Aufsetzen der Schutzbrille wurde die Videoaufnahme gestartet.

Gruppe 1)

erhielt nach 60 Sekunden 2 ml Glukoselösung 30 %, die über eine 5 ml-Plastikspritze innerhalb einer halben Minute in den Mund des Neugeborenen geträufelt wurde. Es wurde noch einmal 60 Sekunden bis zum Abnehmen der Brille gewartet, um die Interventionszeit von Gruppe 1 an Gruppe 2 anzugleichen. Sobald die Brille entfernt war, galt die Intervention als abgeschlossen. Puls und Sauerstoffsättigung wurden notiert.

Gruppe 2)

erhielt nun eine Laserakupunktur von je 30 Sekunden an den definierten Punkten: Shenmen 55 (Ohr), Di 4 (Hand) Ma 44 (Fuß). Dabei wurde der Laser auf die Haut aufgesetzt, aber kein weiterer Druck ausgeübt. Anschließend wurde die Brille entfernt.

Das Pflegepersonal wurde gebeten, während der Blutabnahme das Kind nicht zu streicheln, um die Messung nicht zu verfälschen. Schnuller wurden vor der Untersuchung entfernt. Die Schwester desinfizierte die Ferse des Neugeborenen und durchstach die Haut mit einer Einmal-Lanzette. Dieser Zeitpunkt galt als Beginn der Blutentnahme. Es wurden nochmals Puls und Sauerstoffsättigung notiert. Dies geschah nach jeweils einer und drei Minuten nach Beginn der Blutentnahme. Zuerst nahm die Krankenschwester ein Kapillarröhrchen ab, danach wurde das Blut auf einen Papierstreifen mit 5 Feldern aufgetragen. Dabei musste kontinuierlich eine massierende, drückende Bewegung auf die Ferse ausgeübt werden, damit der Blutfluss nicht zum Stillstand kam. Bei Bedarf wurde die Ferse ein zweites oder drittes Mal punktiert. Die Dauer der Blutabnahme war variabel und hing von der Blutungsneigung des Patienten ab. Die Blutentnahme galt ab dem Zeitpunkt als abgeschlossen, ab dem die Felder des Papierstreifens aufgefüllt waren und das Quetschen der Ferse aufhörte. Die Wunde wurde mit einem Pflaster versorgt. Nach der Blutentnahme wurde das Neugeborene noch weitere drei Minuten gefilmt. Während dieser Zeit wurden keine weiteren Interventionen am Patienten vorgenommen.

3.11 Statistische Auswertung

Zur Auswertung wurde das Statistik-Programm SPSS (SPSS 14.0, Inc., Chicago, IL, USA) verwendet. Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert kleiner als 0,05 angesehen. Zur Berechnung der Signifikanzniveaus wurde bei allen Zielparametern der nicht parametrische Mann-Whitney-U Test benutzt, da pro Interventionsgruppe weniger als 30 Patienten zur Verfügung standen.

3.12 Punkteschema dieser Studie

Alle Patienten aus der Laser-Gruppe wurden an den gleichen drei Akupunkturpunkten bestrahlt. Diese Vorgehensweise wird auch Rezept-Akupunktur genannt und wird gerne im Westen praktiziert. Dabei geht man davon aus, dass Patienten mit der gleichen (westlichen) Diagnose eine Pathologie teilen, die auch mit einer identischen Punktekombination behandelt werden kann. In der traditionellen Chinesischen Medizin gibt es ein eigenes Diagnoseschema, das sich an konstitutionellen Faktoren - der chinesischen Anamnese - ausrichtet, in das auch Puls- und Zungendiagnose einfließen (150). Das zu Grunde liegen-

de Konzept besagt, dass jeder Patient einzigartig ist und daher auch einer individuellen Behandlung bedarf. Da sich so die Anzahl und die Art der Punktekombination zwischen den einzelnen Patienten unterscheiden, lässt sich die Wirksamkeit einer solchen traditionellen Behandlung nicht an Hand einer kontrollierten klinischen Studie untersuchen.

3.12.1 Akupunkturpunkt - Dickdarm 4

Die Lokalisation des Akupunkturpunkts “Dickdarm 4“ befindet sich auf dem Handrücken, radial der Mitte des zweiten Metakarpalknochen im M. adductor pollicis. Sein chinesischer Eigenname ist “He Gu“, dies lässt sich als “Tal am Zusammenschluss“ übersetzen. Wird dieser Punkt mit einer Nadel gestochen, so wird diese etwa bis zu einer Tiefe eingeführt, die mindestens einer halben Daumenbreite des Patienten entspricht.

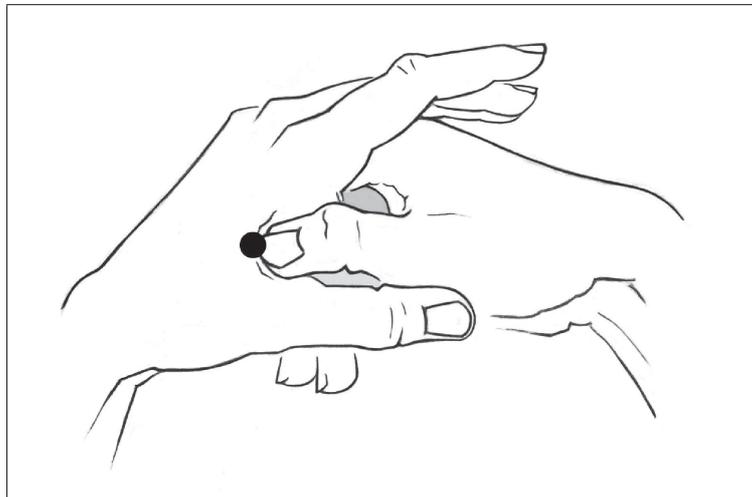


Abbildung 4: Lokalisation des Punktes Di 4

Nach chinesischer Vorstellung wirkt dieser Punkt fiebersenkend, lindert Schmerzen und Entzündungen im Hals- und Kopfbereich und ist einer der besten Analgesiepunkte (150). In einer Studie von Chapman et al. wurde gezeigt, dass eine Elektro-Akupunktur am Punkt Di 4, ähnlich wie die Inhalation von Lachgas, die Schmerzschwelle signifikant erhöht (72). Dieser analgetische Effekt des Punktes Di 4 wird von anderen Studien bestätigt (52).

3.12.2 Akupunkturpunkt - Magen 44

Die Lokalisation des Akupunkturpunkts “Magen 44“ befindet sich am Rand der Interdigitalhaut zwischen dem zweiten und dritten Zeh. Sein chinesischer Eigenname ist “Nei Ting“, was man mit “Innerer Hof“ übersetzen kann. Wird dieser Punkt mit einer Nadel gestochen, so wird diese etwa bis zu einer Tiefe eingeführt, die mindestens einer halben Fingerbreite des Patienten entspricht. Nach chinesischer Vorstellung ist dieser Punkt

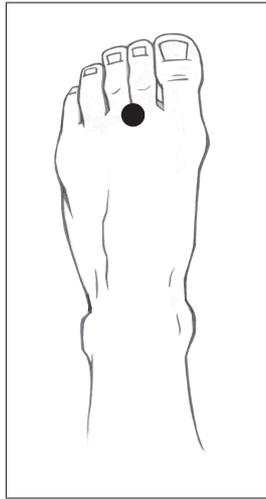


Abbildung 5: Lokalisation des Punktes Ma 44

analgetisch wirksam bei Zahnschmerzen und Stirnkopfschmerz. Weiterhin wird er bei Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts eingesetzt und soll helfen, Ödeme abzuschwellen (150). Separate Studien zu Wirksamkeit des Punktes Ma 44 sind bisher nicht durchgeführt worden.

3.12.3 Akupunkturpunkt - Shenmen

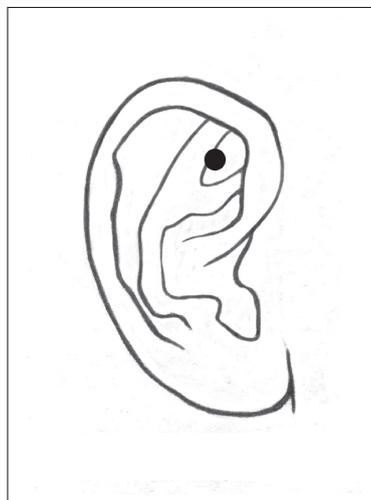


Abbildung 6: Lokalisation des Punktes Shenmen

Der Ohrpunkt Shenmen befindet sich am Oberrand der Fossa triangularis in der Nähe der Fossaspitze, ausgehend von dieser am Crus anthelicis superius. Der chinesische Eigenname "Shenmen" bedeutet "Tor der Geisteskraft". Nach chinesischer Vorstellung ist Shenmen ein wichtiger Analgesiepunkt. Ihm wird eine entzündungshemmende Wirkung bei Erkrankungen des Bewegungsapparats nachgesagt. Wird dieser Punkt mit einer Na-

del gestochen, so soll dies nur oberflächlich geschehen, ohne in den Knorpel einzudringen (150). Im Gegensatz zum Akupunkturpunkt Di 4, gibt es für den Ohrpunkt Shenmen kaum Studien, die die alleinige Wirkung dieses Punktes untersuchen. Meist finden sich Studien zur Ohrakupunktur, in denen Shenmen Teil einer Punktekombination ist (323).

4 Ergebnisse

4.1 Charakteristik des Patientenguts

Während des Zeitraums von vier Monaten wurden 50 gesunde Neugeborene anhand einer randomisierten Liste einer der beiden Interventionsarten zugewiesen. Durch einen Fehler beim Ablesen der Liste gelangte dabei ein Neugeborenes fälschlicherweise in die Lasergruppe. Aus diesem Grund umfasste die Glukosegruppe nur 24 und die Lasergruppe dafür 26 Patienten. Die beiden Behandlungsgruppen waren hinsichtlich Lebensalter, Geburtsgewicht, Gestationsalter und Gesundheitszustand vergleichbar (Tabelle 3). Für das Geburtsgewicht lag eine Normalverteilung vor. Gestationsalter und Lebensalter waren erwartungsgemäß nicht normalverteilt. Keines der Neugeborenen hatte ein Gestationsalter unter 36 Wochen.

Tabelle 3 Charakteristik der 50 Neugeborenen, die vor Fersenpunktion mit Glukoselösung 30 % oder Laserakupunktur behandelt wurden

	30% Glukose	Laserakupunktur
Patienten (n)	24	26
männlich/weiblich	8/16	14/12
Gestationsalter (Wochen)*	39 (2)	39 (2)
Alter postnatal (Tage)*	3 (1)	3 (1)
Körpergewicht (g)**	3105 (\pm 407)	3174 (\pm 502)

*Angaben in Median und Interquartilsabstand; **Angaben in Mittelwert und Standardabweichung

Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Neugeborenen ist in der Glukosegruppe mit 8 Knaben zu 16 Mädchen unausgewogen. In der Lasergruppe dagegen war das Geschlechterverhältnis mit 14 Knaben zu 12 Mädchen wesentlich ausgeglichener. Diese Unregelmäßigkeit in der Glukosegruppe ist zufällig im Zuge der randomisierten Zuordnung entstanden. Eine Überprüfung der Zielvariablen führte zu keinen signifikanten Unterschieden im Abschneiden zwischen männlichen und weiblichen Neugeborenen. Das Geschlecht scheint also bei unseren Neugeborenen keinen Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung bei der Fersenpunktion zu haben.

4.2 Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Interventionsgruppen

Bei der Auswertung des Videomaterials fielen folgende statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Interventionsgruppen auf.

Tabelle 4 Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen

	30% Glukose	Laserakupunktur	p-Wert
Dauer der Blutentnahme (Sek.)	183 (78)	162 (89)	0,025
Lanzettenstiche (n)	2,0 (2,0)	1,0 (1,0)	0,030

Angaben in Median und Interquartilsabstand

Es gab einen deutlichen Unterschied in der Dauer der Blutentnahme und in der Anzahl der benötigten Lanzettenstiche pro Blutentnahme. In der Gruppe der Neugeborenen, die vor Fersenpunktion eine Glukoselösung erhielten, musste die Ferse öfter punktiert werden (Median 2,0; IQB 2,0) als in der Laser-Gruppe (Median 1,0; IQB 1,0). Dieser Unterschied war signifikant ($p < 0,030$). Die Dauer der Blutentnahme unterschied sich signifikant zwischen den beiden Gruppen ($p < 0,025$). Die Blutentnahme in der Glukosegruppe dauerte im Median mit 183 Sekunden (IQB 78 Sek.) deutlich länger als in der Gruppe, die mit Laserakupunktur behandelt wurde. Hier dauerte die Blutentnahme nur 162 Sekunden (IQB 89 Sek.).

4.3 Primäre und sekundäre Zielvariablen

4.3.1 Auswertung des PIPP-Schmerzscores

Die Auswertung des PIPP-Schmerzscores als primäre Zielvariable erbrachte keinen signifikanten Unterschied zwischen der Wirkung von Laserakupunktur und oraler Glukoselösung. Dies betraf den Zeitraum der Blutentnahme während der ersten 30 Sekunden nach Fersenpunktion ($p < 0,158$). Dabei war eine Tendenz zu einer besseren Wirksamkeit der Laserakupunktur festzustellen. Während der Blutentnahme betrug der PIPP-Score in der Glukosegruppe im Mittel 8,3 ($\pm 3,5$) und in der Lasergruppe dagegen 7,3 ($\pm 2,1$). Die Ergebnisse waren normalverteilt.

Tabelle 5 Auswertung der PIPP-Schmerzscores beider Interventionsgruppen

	30% Glukose	Laserakupunktur	p-Wert
PIPP bei Blutentnahme	8,3 ($\pm 3,5$)	7,3 ($\pm 2,1$)	0,158

Angaben in Mittelwert und Standardabweichung

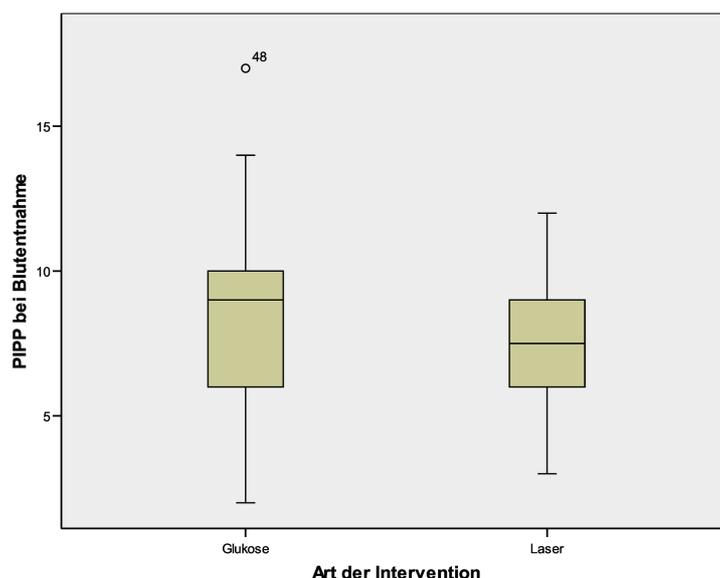


Abbildung 7: Boxplot-Diagramme der PIPP-Werte bei Blutentnahme für beide Interventionsgruppen

Um die Ergebnisse der Auswertung des PIPP-Schmerzscores richtig beurteilen zu können, muss noch auf folgende Problematik eingegangen werden, die sich bei der Messung am Patienten ergab, und die die Aussagekraft dieser Ergebnisse etwas relativiert. Wie bereits erwähnt, werden für die korrekte Auswertung dieses Scores zusätzlich zu Verhaltensparametern zwei Messwerte, nämlich Pulsfrequenz und arterielle Sauerstoffsättigung benötigt. Diese Werte wurden mit Hilfe eines Pulsoxymeters bestimmt, dessen Infrarotsonde vor der Intervention an Hand oder Fuß des Neugeborenen angebracht wurde. Während der Blutentnahme zappelten die Neugeborenen teilweise recht heftig, so dass das Pulsoxymeter nicht immer Messwerte liefern konnte. Von unseren 50 Patienten konnten nur bei jeweils 26 ein Messwert vor und nach der Fersenpunktion ermittelt werden. Fehlten bei einem Patient die Werte, gingen wir davon aus, dass sich der Puls und die Sauerstoffsättigung nicht verändert hatten. Weiterhin ist es bei der Definition des PIPP-Scores vorgeschrieben, den Puls und die Sauerstoff-Sättigung direkt vor der schmerzhaften Intervention zu messen. Fehlte uns der Messwert zu diesem Zeitpunkt, griffen wir auf den Messwert zum Zeitpunkt einer Minute vor der Fersenpunktion zurück. Zu diesem Zeitpunkt war die Intervention - Glukosegabe oder Laserakupunktur - gerade abgeschlossen. Wenn der zweite Messwert für Sauerstoff-Sättigung oder Pulsfrequenz zum Zeitpunkt eine Minute nach Fersenpunktion nicht vorlag, griffen wir auf einen späteren Messwert - eine oder drei Minuten nach Punktion zurück. Der Ausfall des Pulsoxymeters geschah nicht zufällig, sondern bevorzugt bei Neugeborenen, die besonders agitiert waren. Neugeborene, bei denen das Pulsoxymeter ausgefallen war, hatten eine signifikant höhere prozentuale

Schreizeit (Median 86 %; IQB 37 %) während der Blutentnahme als die Kinder bei denen die benötigten Messwerte vorlagen (Median 65 %; IQB 46 %; $p < 0,023$). Wie sich in der Beurteilung der Schreizeiten im nächsten Abschnitt noch herausstellt, sind die Patienten aus der Lasergruppe wesentlich agitierter und schreien während der Blutentnahme mehr als die Patienten aus der Glukosegruppe. So wundert es nicht, dass sich unter den 26 Patienten, bei denen das Pulsoxymeter ausfiel überwiegend Kinder aus der Lasergruppe befanden, nämlich 9 mit Glukose behandelte und 17 mit Laser behandelte Patienten. Wenn wir die gesamten Messwerte des Pulsoxymeters bei allen Patienten ignorieren, kommen wir zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 6 PIPP-Schmerzscores, Messwerte des Pulsoxymeters ignoriert

	30% Glukose	Laserakupunktur	p-Wert
PIPP bei Blutentnahme	7,0 (5,0)	7,0 (2,0)	0,852

Angaben in Median und Interquartilsabstand

Wie man sieht, sind die Medianwerte in diesem Fall sogar identisch. Die Mittelwerte sind ebenfalls fast gleich, bei einem mittleren PIPP-Score von 6,79 für die Glukose- und 6,77 für die Lasergruppe. Dieser minimale Unterschied ist nicht signifikant ($p < 0,852$). Somit wäre auch in diesem Fall die Wirkung der Laserakupunktur mit der Glukoselösung vergleichbar.

4.3.2 Auswertung des NIPS-Schmerzscores

Während der ersten Minute der Blutentnahme und in der ersten Minute danach konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Interventionsformen festgestellt werden. Der NIPS-Score bei Blutentnahme betrug 6,5 (IQB 1,0) für Glukose und 7,0 (IQB 1,0) für Laser. Der NIPS-Score nach Blutentnahme war 3,5 (IQB 5,0) in der Glukosegruppe und 5 (IQB 3,0) in der Lasergruppe.

Tabelle 7 Auswertung der NIPS-Schmerzscores beider Interventionsgruppen

	30% Glukose	Laserakupunktur	p-Wert
NIPS bei Blutentnahme	6,5 (1,0)	7,0 (1,0)	0,245
NIPS nach Blutentnahme	3,5 (5,0)	5,0 (3,0)	0,093

Angaben in Median und Interquartilsabstand

4.3.3 Auswertung der Schreizeiten

Die relative Schreizeit zwischen Laserakupunktur oder Glukosegabe und der Fersenpunktion wies einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen auf ($p < 0,001$).

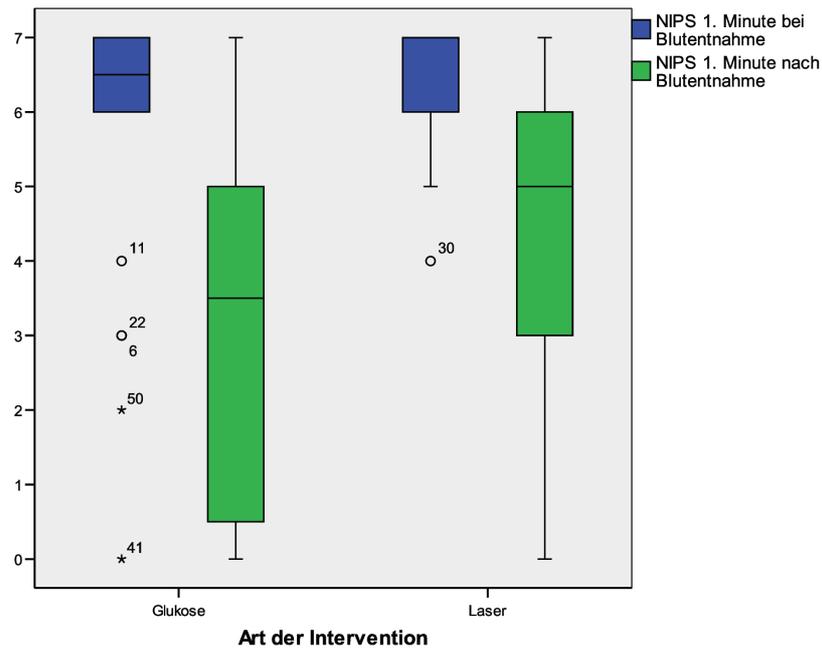


Abbildung 8: Boxplot-Diagramme der NIPS-Werte beider Interventionsgruppen für die 1. Minute während und nach der Blutentnahme

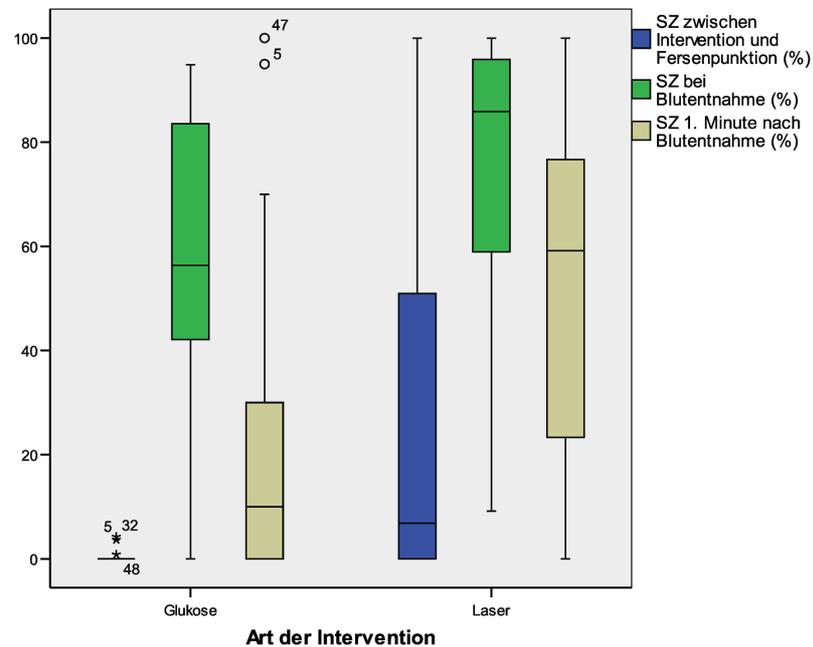


Abbildung 9: Boxplot-Diagramme der prozentualen Schreizeiten beider Interventionsgruppen für die Zeitpunkte vor, während und in der 1. Minute nach Blutentnahme

Neugeborene aus der Glukose-Gruppe waren deutlich ruhiger und schrien 0 % (Median) der Zeit. Im Vergleich dazu schrien die Kinder aus der Laser-Gruppe 7 % der Zeit. Die relative Schreizeit während der Blutabnahme weist ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen auf ($p < 0,009$). Die Patienten, die orale Glukoselösung zu sich nahmen, schrien im Median 56 % der Zeit. Patienten die mit Laserakupunktur behandelt wurden dagegen 86 % der Zeit. Die relative Schreizeit während der ersten Minute nach Blutentnahme weist folgende Unterschiede zwischen den Gruppen auf: Patienten aus der Glukose-Gruppe schrien im Median 10 % der Zeit, die Patienten der Laser-Gruppe 56 %. Der Unterschied war signifikant und lag bei $p < 0,001$.

Tabelle 8 Auswertung der Schreizeiten beider Interventionsgruppen

	30% Glukose	Laserakupunktur	p-Wert
SZ vor Blutentnahme (%)	0 (0)	7 (53)	0,001
SZ während Blutentnahme (%)	56 (44)	86 (37)	0,009
SZ 1. Min. nach Blutentnahme (%)	10 (31)	59 (56)	0,001
Latenzzeit (Sek.)	2,0 (13,0)	1,0 (1,0)	0,036

Angaben in Median und Interquartilsabstand

Die Latenzzeit zwischen Lanzettenstich und erstem Schrei betrug in der Glukose-Gruppe im Median 2,0 Sekunden (IQB 13,0 Sek.) und in der Lasergruppe 1,0 Sekunden (IQB 1,0 Sek.). Dieser Unterschied war signifikant bei $p < 0,036$. Die Latenzzeitwerte von fünf Patienten aus der Lasergruppe sind nicht in die Bewertung mit eingeflossen, da sie zum Zeitpunkt der Fersenpunktion schon geschrien haben. Bei Neugeborenen, die während der ganzen Blutabnahme ruhig waren, wurde als Latenzzeit die Dauer der Blutentnahme angegeben. Dies traf auf einen Patienten in der Glukose-Gruppe zu.

5 Diskussion

5.1 Belege für die Wirksamkeit der Laserakupunktur

5.1.1 Analgetische Wirksamkeit der Laserakupunktur

Ein Großteil der Studien, die in den 80er und 90er Jahren zur analgetischen Wirksamkeit der Softlaser durchgeführt wurden, drehten sich um schmerzhafte Erkrankungen des Bewegungsapparats. In der Folge gab es einige Meta-Analysen (127, 340, 130), die aber wichtige Kriterien wie die verabreichte Leistungsabgabe, die Wellenlänge des Lasers, sowie die Bestrahlungsdauer der Punkte nicht berücksichtigten. Einige Autoren sind daher der Meinung, dass die Aussagekraft dieser Meta-Analysen anzuzweifeln ist, solange die-

se wichtigen Parameter nicht in den Mittelpunkt einer validen Studie gestellt werden (344, 26). Whittaker bemängelt in einer Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2003, dass in 30 Prozent aller Studien zur Laserakupunktur entweder Angaben zur Wellenlänge oder zur Leistung des verwendeten Lasers fehlen (344). Die "World Association for Laser Therapy" hat inzwischen Richtlinien zur Durchführung von Studien mit Laserakupunktur herausgegeben (246). Sie betonen vor allem die Wichtigkeit einer Dokumentation der Lasereigenschaften und die Angabe der Strahlendosis.

Belege für die analgetische Wirksamkeit der Laserakupunktur gab es bisher für Schmerzen des Bewegungsapparates, sowie bei chronischen Spannungskopfschmerzen. In der Meta-Analyse von Baxter werden neun Studien zu Schmerzen des Bewegungsapparats aufgeführt, wovon sieben eine analgetische Wirksamkeit der Laserakupunktur nachweisen (70, 289, 189, 137, 147, 161, 145) und zwei zu dem entgegengesetzten Ergebnis kommen (336, 7). Allerdings variierten die Behandlungsparameter zwischen diesen Studien deutlich. Baxter glaubt, dass die beiden Studien, die keine Wirkung der Laserakupunktur nachweisen konnten, eine zu geringe Strahlendosis verwendeten (7, 336). Studien zur Wirksamkeit der Laserakupunktur bei Epicondylitis lateralis (Tennisellenbogen) waren zwar negativ, die Aussagekraft wird aber wegen der zu geringen Strahlendosen angezweifelt. Baxter kommt zu dem Schluss, dass es eine mittelgradige Evidenz für die analgetische Wirksamkeit von Laserakupunktur bei Schmerzen des Bewegungsapparats gibt (26). Eine Arbeit von Ebnesahidi et al. vergleicht die Wirksamkeit von zehn Sitzungen einer Laserakupunktur mit Placeboakupunktur an 50 Patienten mit chronischem Spannungskopfschmerz (102). Laserakupunktur, die beidseitig mit einer Dosis von je 1,3 Joule an acht Punkten angewendet wurde, wurde im Vergleich zum Placebo als signifikant wirksamer bewertet und konnte die Stärke, Dauer und Anzahl der Kopfschmerzattacken reduzieren. Baxter wertet dies als begrenzten Nachweis der Wirksamkeit von Laserakupunktur für Spannungskopfschmerz (26). Eine analgetische Wirksamkeit der Laserakupunktur bei schmerzhaften Eingriffen wurde bisher kaum untersucht. Brockhaus verglich die analgetische Wirksamkeit von Nadelakupunktur und Laserakupunktur an einer verblindeten Studie an 39 Probanden, die er schmerzhaften Hitzereizen aussetzte (52). Eine beidseitige Nadelakupunktur am Punkt Di 4 konnte die Schmerzschwelle signifikant steigern. Dagegen führte eine beidseitige Laserakupunktur an den Punkten Di 4 und den Extrapunkten Jianquian (unterhalb des lateralen Endes der Clavicula) zu keiner signifikanten Erhöhung der Schmerzschwelle. Dabei kam ein gepulster Helium-Neon Laser mit einer Leistung von 10 mW und einer Wellenlänge von 632 nm zum Einsatz. Die Punkte wurden jeweils eine Minute bestrahlt, wodurch eine Gesamtdosis von 0,6 Joule pro Akupunkturpunkt erreicht wurde.

Wie bereits erwähnt, war die Studienlage zur Effektivität der Laserakupunktur bis vor wenigen Jahren unbefriedigend. Da ein Wirkmechanismus nicht offensichtlich war und die Bestrahlung vom Patienten nicht gefühlt wird, wurde die Wirkung dieser Therapieform lange angezweifelt. Erst im Jahre 2008 gab es eine Übersichtsarbeit von Baxter et al., die zu dem Schluss kam, dass die Laserakupunktur wirksam in der Behandlung von myofaszialen Schmerzen, Spannungskopfschmerz und der postoperativen Übelkeit ist (26). Um myofasziale Schmerzen effektiv zu behandeln, muss eine Strahlenleistung von mindestens 10 mW und eine Dosierung von mindestens 0,5 Joule pro Punkt vorliegen. Für die Bekämpfung postoperativer Übelkeit durch Laserakupunktur braucht man ebenfalls eine Strahlenleistung von mindestens 10 mW und eine Energiedosis von 0,3 Joule. Bei beiden Indikationen geht Baxter von einer mittelgradigen Evidenz aus. Die Effektivität der Laserakupunktur bei Spannungskopfschmerz ist ebenfalls von mittelgradiger Evidenz. Bei anderen Anwendungen sind die Ergebnisse uneinheitlich. Ein großes Problem für die Vergleichbarkeit der Studien sind die unterschiedlichen Strahlendosen. Baxter kommt zu dem Schluss, dass die Wirksamkeit der Laserakupunktur von der Dosis abhängt und eine Mindestdosis eingehalten werden sollte.

5.1.2 Laserakupunktur bei Tieren

Zur Wirksamkeit der Nadelakupunktur wurden bisher zahlreiche Tierexperimente durchgeführt. Weiterhin hat die Akupunktur in China eine lange Tradition in der Veterinärmedizin und wird auch von manchen westlichen Tierärzten angewandt (71). Um die Akupunkturpunkte des Tieres ausfindig zu machen, geht man entweder empirisch vor, oder versucht die Leitbahnen des Menschen auf das Tier zu übertragen (252). Dabei entsteht sicherlich ein gewisser Spielraum für Interpretationen, was die Vergleichbarkeit der Tierstudien erschwert. Die Anzahl der Studien zur Wirksamkeit von Laserakupunktur bei Tieren ist im Vergleich zur Nadelakupunktur relativ gering, und die Studien konzentrieren sich vor allem auf die analgetische Wirkung der Laserakupunktur. Lundeberg und Zhou bestrahlten isolierte Dehnungsrezeptoren des Flusskrebsses für 20 Minuten entweder mit Helium-Neon-Laser (633 nm, 1,56 mW) oder Gallium-Arsenid-Laser (904 nm, 0,07 mW, 73 Hz). Sie konnten keine Wirkung der Strahlen auf das Aktionspotential des Nerven feststellen und kamen zu der Schlussfolgerung, dass die analgetische Wirkung des Lasers ein Plazebo-Effekt sein müsse (213). Lundeberg und Zhou führten auch Studien an lebenden Tieren durch. Sie überprüften die analgetische Wirkung von Laserakupunktur an Ratten (212). Je länger die Ratte das Bad ihres Schwanzes in 49 Grad Celsius heißem Wasser tolerierte, desto höher war die Schmerzschwelle und damit die analgetische Wirkung der Behandlung. Der Hitzetest wurde je vor und nach der Laserakupunktur

durchgeführt, dabei kamen wieder ein Helium-Neon-Laser (633 nm, 1,56 mW) und ein Gallium-Arsenid-Laser (904 nm, 0,07 mW, 73 Hz) zum Einsatz. Behandelt wurden der Punkt LG-1, der beim Menschen in der Medianlinie in der Mitte zwischen Os coccygis und dem Anus zu finden ist (150) und ein Punkt auf der gegenüberliegenden Seite des Schwanzes. Die Bestrahlungsdauer betrug je eine Minute, womit sich eine Strahlendosis von 93,6 mJoule (Helium-Neon-Laser) und 4,2 mJoule (Gallium-Arsenid-Laser) pro Akupunkturpunkt ergaben. Eine zweite Gruppe wurde an diesen Punkten mit Elektroakupunktur für 15 Minuten behandelt, und eine dritte Gruppe erhielt Morphininjektionen an besagten Punkten. Obwohl Morphininjektion und Elektroakupunktur die Schmerzschwelle der Tiere erhöhten, blieb ein solcher Effekt bei der Laserakupunktur aus. Diese Studie wurde kritisiert, da nach der Meinung mancher Autoren, die verwendeten Laser eine zu geringe Leistung hatten, um einen Effekt hervorzurufen (344). Im Gegensatz dazu gibt es in jüngster Zeit eine Reihe von italienischen Forschern, die von Erfolgen einer Laserakupunktur mit extrem niedriger Dosis ($0,15 \text{ mW/cm}^2$) und einer Wellenlänge zwischen 633 - 670 nm berichten (23). Diese Therapie nennen sie "ultra low level therapy" (ULLT). Sie soll eine abschwellende, entzündungshemmende und schmerzlindernde Wirkung haben (207). Wie diese Therapieform wirken soll, ist nicht geklärt. Baratto et al. vermuten eine Wirkung auf Nervenendigungen in der Epidermis und eine Beteiligung von Merkel-Zellen (23).

5.1.3 Erfahrungen zur Laserakupunktur bei Kindern

In der Pädiatrie gibt es eine geringe Anzahl von Studien zur Effektivität der Nadelakupunktur bei postoperativem Erbrechen und zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen unter Chemotherapie (136). Im Bereich der Laserakupunktur bei Kindern ist die Anzahl der vorhandenen Studien noch geringer. Butkovic et al. kommen in ihrer Studie zu der Feststellung, dass Laserakupunktur am Akupunkturpunkt Pe 6 ebenso effektiv antiemetisch wirkt wie Metoclopramid (56). Der verwendete Akupunkturlaser hatte dabei eine Leistung von 20 mW bei einer Wellenlänge von 780 nm. Dabei wurden 120 Kinder, die für eine Operation eine Vollnarkose erhielten, in drei Gruppen aufgeteilt: die erste Gruppe erhielt 15 Minuten vor der Narkose einen intravenösen Zugang und eine Kochsalzinfusion, sowie eine beidseitige Bestrahlung des Akupunkturpunktes Pe 6. Die Punkte wurden jeweils 60 Sekunden bestrahlt und erhielten damit eine Dosis von je 1 Joule. Die zweite Gruppe erhielt eine intravenöse Infusion mit Metoclopramid $0,15 \text{ mg/kg}$, sowie eine Bestrahlung mit einem Sham-Laser. Die dritte Gruppe erhielt eine Kochsalzinfusion, sowie Akupunktur mit einem Sham-Laser. Die Verum-Akupunktur konnte bis zwei Stunden nach der Operation - ähnlich effektiv wie Metoclopramid - das Erbrechen der Patienten reduzieren. Schlager et al. verglichen Laserakupunktur am Punkt Pe 6 mit

Plazebo-Akupunktur an 40 Kindern, die sich einer Strabismusoperation unterzogen, und fand eine signifikante Reduktion des postoperativen Erbrechens (276). Im Gegensatz zur Studie von Butkovic et al., erhielten die Patienten in der Studie von Schlager eine Akupunktur 15 Minuten vor Einleitung der Anästhesie und noch eine zweite Akupunktur nach der Operation im Aufwachraum. Die Punkte wurden je 30 Sekunden lang mit einem 10 mW Laser der Wellenlänge 670 nm bestrahlt, was einer Dosis von 0,3 Joule pro Akupunkturpunkt entspricht (276). Vereinzelt gibt es Studien zur Wirksamkeit von Laserakupunktur bei Kindern mit Asthma (303). Eine einmalige Laserakupunktur scheint keinen Effekt auf die Lungenfunktion von Asthmatikern zu haben (141). Eine weitere Arbeit berichtet von Therapieerfolgen bei nächtlicher Enuresis (265).

5.1.4 Schlussfolgerungen

Die Effektivität von oralen Zuckerlösungen in der Schmerzprävention bei Neugeborenen ist in zahlreichen Studien untersucht worden, und man kann zum heutigen Zeitpunkt von einer guten analgetischen Wirksamkeit bei kleineren Eingriffen wie der Fersenpunktion ausgehen (301). Daher stellte sie für uns eine geeignete Methode dar, um daran die Effektivität der Laserakupunktur zu beurteilen. Wenn die Laserakupunktur zu ähnlich guten Schmerzscores wie bei der Gabe von Zuckerlösung führt, darf eine analgetische Wirkung angenommen werden.

5.2 PIPP-Schmerzscore

In der Auswertung des PIPP-Schmerzscore konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Glukose-Gruppe und der Laser-Gruppe festgestellt werden ($p < 0,157$), es bestand eine Tendenz zu einer besseren Wirksamkeit der Laserakupunktur. Kinder, die mit Laserakupunktur behandelt wurden, wiesen im Durchschnitt einen Schmerzscore von 7,3 ($\pm 2,1$) auf. Kinder, denen Glukose-Lösung gegeben wurde, hatten einen PIPP-Score von 8,3 ($\pm 3,5$). Wie bereits erwähnt, sind diese Ergebnisse nur bedingt aussagekräftig, da bei 26 Patienten die benötigten physiologischen Messwerte nicht erfasst werden konnten. Weil das Pulsoxymeter nicht zufällig, sondern bedingt durch die Zappelbewegungen eher bei aufgeregten Kindern ausfiel als bei ruhigen, muss eine einseitige Beeinflussung der Messergebnisse angenommen werden. Man muss aber berücksichtigen, dass sich unter den 26 Patienten, von denen keine ausreichenden physiologischen Messwerte vorliegen, immerhin 17 Kinder aus der Lasergruppe befanden.

Um die Befürchtung zu widerlegen, dass der Ausfall des Pulsoxymeters bei einigen Neugeborenen die Ergebnisse deutlich verfälscht hat, möchte ich folgende Betrachtung an-

stellen: Nimmt man, wie bereits im Kapitel “Ergebnisse“ erwähnt, sämtliche Messwerte des Pulsoxymeters heraus, (was der Annahme entspricht, es würden für keinen Patienten Messwerte für Sauerstoff-Sättigung und Pulsfrequenz vorliegen) so nivelliert sich der Vorsprung der Lasergruppe. In diesem Fall kommen beide Gruppen im Median auf einen PIPP-Score von 7,0. Dies spräche immer noch für eine Wirksamkeit der Laserakupunktur. Allerdings haben wir in diesem Fall den PIPP-Score auf so eine Weise verändert, dass ein Vergleich mit anderen Studien nicht mehr möglich ist. Im Sinne einer “intention to treat“ Analyse wurden alle zur Verfügung stehenden Messungen berücksichtigt. Wir können überprüfen, ob zwischen Patienten, bei denen das Pulsoxymeter nicht messen konnte und zwischen den Patienten, bei denen alle physiologischen Parameter vorlagen, ein signifikanter Unterschied im Schmerzscore besteht.

Tabelle 9 PIPP-Schmerzscore bei erfolgreicher Messung von O₂-Sättigung und Puls

	Messwerte vollständig	Messwerte unvollständig	p-Wert
PIPP bei Blutentnahme	8,0 (4,0)	8,0 (3,0)	0,433

Angaben in Median und Interquartilsabstand

Auch hier sehen wir keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Zusammenfassend kann man natürlich nicht ausschließen, dass diejenigen Kinder, bei denen das Pulsoxymeter keine Messergebnisse lieferte, einen so hohen PIPP-Wert aufwiesen, dass dieser zu einem signifikant schlechteren Abschneiden der Lasergruppe geführt hätte.

5.3 NIPS-Schmerzscore

Der NIPS-Score konnte für den Zeitraum während und nach der Blutentnahme keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zeigen, was an sich für eine Wirkung der Laserakupunktur spricht. Allerdings scheint mir die Aussagekraft des NIPS-Wertes in sofern als gering, da zum einen keine Normalverteilung der Ergebnisse vorliegt und zum anderen alleine schon die medianen NIPS-Scores der beiden Gruppen im Maximalbereich des NIPS-Scores zu finden sind. Der maximal erreichbare Wert für den NIPS liegt bei 7, der mediane NIPS-Score der Glukosegruppe beträgt während der ersten Minute der Blutentnahme 6,5 (IQB 1,0), der mediane NIPS-Score der Lasergruppe 7,0 (IQB 1,0).

5.4 Schreizeiten

Die unverblindete Auswertung der relativen Schreizeiten bei der Blutabnahme hat signifikant erwiesen, dass die Neugeborenen, die zuvor oral Glukoselösung erhielten, deutlich

ruhiger waren als die Neugeborenen, die vor der Fersenpunktion mit einer Laserakupunktur behandelt wurden. Diese Unterschiede in den relativen Schreizeiten konnte man vor der Blutabnahme, während der Blutabnahme und noch in der ersten Minute nach Blutabnahme erkennen.

Weiterhin war die Zeitspanne zwischen Lanzettenstich und erstem Schrei bei Patienten, die zuvor orale Glukoselösung erhalten hatten, signifikant länger als bei den Patienten, die zuvor mit Laserakupunktur behandelt wurden. Wenn man die absolute Dauer der Blutabnahme und die Anzahl der nötigen Lanzettenstiche in den beiden Gruppen vergleicht, sieht man, dass die Blutabnahme bei Neugeborenen aus der Laserakupunktur-Gruppe deutlich schneller abgeschlossen werden konnte als bei den Neugeborenen aus der Glukose-Gruppe. Weiterhin mussten die Kinder aus der Glukose-Gruppe öfter gestochen werden - meistens zwei Mal - als die Kinder aus der Laser-Gruppe, bei denen meist ein Lanzettenstich ausreichte. Beide Phänomene waren signifikant. Über die Gründe für diesen deutlichen Unterschied zwischen den beiden Gruppen kann nur spekuliert werden. Eine mögliche Erklärung liegt in den unterschiedlichen prozentualen Schreizeiten der beiden Gruppen. So wäre es gut möglich, dass das Schreien den Kreislauf der Neugeborenen angeregt hat. Weiterhin könnte man über einen parasympathischen Effekt der Glukoselösung spekulieren, auch ließe sich eine durchblutungsfördernde Wirkung der Akupunktur vermuten. Leider findet sich in keiner anderen der zahlreichen Studien, die zu Fersenpunktionen von Neugeborenen durchgeführt wurden, jemals eine Angabe über einen Unterschied in der Anzahl der Lanzettenstiche oder der Blutentnahmedauer.

Es fällt auf, dass trotz ähnlicher Schmerzscores, ein deutlicher Unterschied in den Schreizeiten der beiden Gruppen vorliegt. Das lässt sich einmal damit erklären, dass der PIPP-Score das Schreien der Kinder nicht bewertet. Der NIPS-Score dagegen korreliert normalerweise mit der Schreizeit (324, 250). Allerdings konnten wir im Gegensatz zu den Schreizeiten keinen signifikanten Unterschied der beiden Gruppen in den NIPS-Scores feststellen, da wie bereits erwähnt, der NIPS in beiden Gruppen schon im Maximalbereich liegt, und somit eine Differenzierung nicht mehr möglich ist. Die Unterschiede im Schreiverhalten, der Dauer der Blutentnahme und der Anzahl an Lanzettenstichen, lassen vermuten, dass ein möglicher analgetischer Effekt der Laserakupunktur auf einem andersartigen Wirkmechanismus wie die oral gegebene Glukoselösung beruht.

5.5 Zusammenfassung

Die vorliegende Studie kommt zu dem Ergebnis, dass es deutliche Hinweise gibt, dass Laserakupunktur ähnlich effektiv in der Schmerzprävention bei Fersenpunktionen von Neugeborenen ist, wie die Verabreichung von 2 ml 30-prozentiger Glukoselösung per os.

Weiterhin konnte man feststellen, dass Laserakupunktur für 30 Sekunden an drei Körperpunkten (Shenmen, Di 4, Ma 44) den PIPP-Schmerzscore genauso gut senken kann, wie 2 ml oral verabreichte Glukoselösung 30 %. Allerdings sind diese Ergebnisse den bereits genannten Einschränkungen unterworfen. Sollte eine erneute Studie mit dieser Fragestellung durchgeführt werden, wäre es interessant, noch eine dritte Interventionsgruppe mit hinzuzunehmen, bei der den Neugeborenen statt oraler Glukoselösung Wasser per os gegeben wird. Somit ließe sich klären, ob die in dieser Studie gefundenen Unterschiede in der Anzahl der Lanzettenstiche und Dauer der Blutentnahme auf die Wirkung der Glukose oder die der Laserakupunktur zurückzuführen sind.

6 Literaturverzeichnis

1. Abad F, Diaz-Gomez NM, Domenech E, Gonzalez D, Robayna M, Feria M (2001) Oral sucrose compares favourably with lidocaine-prilocaine cream for pain relief during venepuncture in neonates. *Acta Paediatr* 90:160-165
2. Abergel RP, Dwyer RM, Meeker C, Lask G, Kelly A, Uitto J (1984) Laser treatment of keloids: A clinical trial and an in vitro study with Nd:YAG laser. *Laser Surg Med* 4:291
3. Ahn Y (2006) The relationship between behavioral states pain responses to various nicu procedures in premature infants. *J Trop Pediatr* 52:201-205
4. Ahn Y, Jun Y (2007) Measurement of pain-like response to various NICU stimulants for high-risk infants. *Early Hum Dev* 83:255-262
5. Akman I, Ozek E, Bilgen H, Ozdogan T, Cebeci D (2002) Sweet solutions and pacifiers for pain relief in newborn infants. *J Pain* 3:199-202
6. Albe-Fessard D, Dondey M, Nicolaidis S, Beau JL (1970) Remarks concerning the effect of diencephalic lesions on pain and sensitivity with special reference to lemniscally mediated control of noxious afferences. *Confin Neurol* 32:174-184
7. Altan L, Bingöl U, Aykac M, Yurtkuran M (2005) Investigation of the effect of GaAs laser therapy on cervical myofascial pain syndrome. *Rheumatol Int* 25:23-27
8. Anand KJ, Carr DB (1989) The neuroanatomy, neurophysiology, and neurochemistry of pain, stress, and analgesia in newborns and children. *Pediatr Clin North Am* 36:795-822
9. Anand KJ, Hickey PR (1987) Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med* 317:1321-1329
10. Anand KJ, Hickey PR (1992) Halothane-morphine compared with highdose sufentanil for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery. *N Engl J Med* 326:1-9
11. Anand KJ, Sippell WG, Aynsley-Green A (1987) Randomised trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects on the stress response. *Lancet* 1:62-66

12. Anand KJS, Hall RW, Desai N, Shephard B, Bergqvist LL, Young TE, Boyle EM, Carbajal R, Bhutani VK, Moore MB, Kronsberg SS, Barton BA, Group NEOPAIN-TI (2004) Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the neopain randomised trial. *Lancet* 363:1673-1682
13. Anderson GC, Marks EA, Wahlberg V (1986) Kangaroo care for premature infants. *Am J Nurs* 86:807-809
14. Anderson R (1993) Optics of the skin. In: Lim HW, Soter NA (eds) *Clinical photomedicine*. Marcel Dekker, New York, pp 19-35
15. Anderson R, Parrish JA (1981) The optics of human skin. *J Invest Dermatol* 77:13-19
16. Apfelbaum M, Mandenoff A (1981) Naltrexone suppresses hyperphagia induced in the rat by a highly palatable diet. *Pharmacol Biochem Behav* 15:89-91
17. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK (2005) Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 9:463-484
18. Aristoteles (2011) *Über die Seele*. Reclam, Ditzingen
19. Baier T, Taffertshofer B (2006) Heilende Nadeln. Kassen zahlen für Akupunktur - aber nur bei Knie und Rücken. *Süddeutsche Zeitung* 91:1
20. Bailey (1977) Cingulotracotomy and related procedures for severe depressive illness. In: Sweet WH, Obrador S, Martin-Rodriguez JG (eds) *Neurosurgical treatment in psychiatry, pain, and epilepsy*. University Park Press, Baltimore, p 229
21. Ballantine HT, Levy BS, Dagi TF, Giriunas IE (1977) Cingulotomy for psychiatric illness: reports of 13 years' experience. In: Sweet WH, Obrador S, Martin-Rodriguez JG (eds) *Neurosurgical treatment in psychiatry, pain, and epilepsy*. University Park Press, Baltimore, p 333
22. Ballantyne M, Stevens B, McAllister M, Dionne K, Jack A (1999) Validation of the premature infant pain profile in the clinical setting. *Clin J Pain* 15:297-303
23. Baratto L, Calza L, Capra R, Gallamini M, Giardino L, Giuliani A, Lorenzini L, Traverso S (2011) Ultra-low-level laser therapy. *Lasers Med Sci* 26:103-112
24. Batton DG, Barrington KJ, Wallman C (2006) Prevention and management of pain in the neonate: an update. *Pediatrics* 118:2231-2241

25. Baumeister AA (1991) The effects of bilateral intranigral microinjection of selective opioid agonists on behavioral responses to noxious thermal stimuli. *Brain Res* 557:136-145
26. Baxter GD, Bleakley C, McDonough S (2008) Clinical effectiveness of laser acupuncture: a systematic review. *J Acupunct Meridian Stud* 1:65-82
27. Büchel C, Bornhovd K, Quante M, Glauche V, Bromm B, and Weiller C (2002) Dissociable neural responses related to pain intensity, stimulus intensity, and stimulus awareness within the anterior cingulate cortex: a parametric single-trial laser functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 22:970-976
28. Beck PW, Handwerker HO, Zimmermann M (1974) Nervous outflow from the cat's foot during noxious radiant heat stimulation. *Brain Res* 67:373-386
29. Beckerman H, de Bie RA, Bouter LM, Cuyper HJD, Oostendorp RA (1992) The efficacy of laser therapy for musculoskeletal and skin disorders: a criteria-based meta-analysis of randomized clinical trials. *Phys Ther* 72:483-491
30. Bellieni CV, Bagnoli F, Perrone S, Nenci A, Cordelli DM, Fusi M, Ceccarelli S, Buonocore G (2002) Effect of multisensory stimulation on analgesia in term neonates: a randomized controlled trial. *Pediatr Res* 51:460-463
31. Bergson H, Francois A (2007) *L'évolution créatrice* (Edition critique). Presses Universitaires de France
32. Berthier M, Starkstein S, Leiguarda R (1988) Asymbolia for pain: a sensory limbic disconnection syndrome. *Ann Neurol* 24:41-49
33. Bessou P, Perl ER (1969) Response of cutaneous sensory units with unmyelinated fibers to noxious stimuli. *J Neurophysiol* 32:1025-1043
34. Bilgen H, Ozek E, Cebeci D, Ors R (2001) Comparison of sucrose, expressed breast milk, and breast-feeding on the neonatal response to heel prick. *J Pain* 2:301-305
35. Blass EM, Fitzgerald E, Kehoe P (1987) Interactions between sucrose, pain and isolation distress. *Pharmacol Biochem Behav* 26:483-489
36. Blass EM (1997) Milk-induced hypoalgesia in human newborns. *Pediatrics* 99:825-829
37. Blass EM, Fillion TJ, Weller A, Brunson L (1990) Separation of opioid from nonopioid mediation of affect in neonatal rats: nonopioid mechanisms mediate maternal contact influences. *Behav Neurosci* 104:625-636

38. Blass EM, Fitzgerald E (1988) Milk-induced analgesia and comforting in 10-day-old rats: opioid mediation. *Pharmacol Biochem Behav* 29:9-13
39. Blass EM, Hoffmeyer LB (1991) Sucrose as an analgesic for newborn infants. *Pediatrics* 87:215-218
40. Blass EM, Shah A (1995) Pain-reducing properties of sucrose in human newborns. *Chem Senses* 20:29-35
41. Blass EM, Shide DJ, Zaw-Mon C, Sorrentino J (1995) Mother as shield: differential effects of contact and nursing on pain responsivity in infant rats - evidence for nonopioid mediation. *Behav Neurosci* 109:342-353
42. Blass EM, Watt LB (1999) Suckling- and sucrose-induced analgesia in human newborns. *Pain* 83:611-623
43. Blauer T, Gerstmann D (1998) A simultaneous comparison of three neonatal pain scales during common nicu procedures. *Clin J Pain* 14:39-47
44. Bo LK, Callaghan P (2000) Soothing pain-elicited distress in Chinese neonates. *Pediatrics* 105:49
45. Bornhövd K, Quante M, Glauche V, Bromm B, Weiller C, Büchel C (2002) Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fmri study. *Brain* 125:1326-1336
46. Borsook D, Sava S, Becerra L (2010) The pain imaging revolution: advancing pain into the 21st century. *Neuroscientist* 16:171-185
47. Bouckoms AJ (1984) Psychosurgery. In: Wall PD, Melzack R (eds) *Textbook of Pain*. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp 666-676
48. Bowsher D (1976) Role of the reticular formation in responses to noxious stimulation. *Pain* 2:361-378
49. Bradley RM, Mistretta CM (1975) Fetal sensory receptors. *Physiol Rev* 55:352-382
50. Branchet MC, Boisnic S, Frances C, Robert AM (1990) Skin thickness changes in normal aging skin. *Gerontology* 36:28-35
51. Breugel HHV, Bär PR (1993) He-Ne laser irradiation affects proliferation of cultured rat schwann cells in a dose-dependent manner. *J Neurocytol* 22:185-190

52. Brockhaus A, Elger CE (1990) Hypalgesic efficacy of acupuncture on experimental pain in man. Comparison of laser acupuncture and needle acupuncture. *Pain* 43:181-185
53. Burgess PR, Clark FJ (1969) Characteristics of knee joint receptors in the cat. *J Physiol* 203:317-335
54. Burgess PR, Perl ER (1973) Cutaneous mechanoreceptors and nociceptors. In: Iggo A (ed) *Handbook of sensory physiology*. Springer Verlag, Berlin, pp 29-78
55. Burke M, Walsh J, Oehler J, Gingras J (1995) Music therapy following suctioning: four case studies. *Neonatal Netw* 14:41-49
56. Butkovic D, Toljan S, Matolic M, Kralik S, Radesi L (2005) Comparison of laser acupuncture and metoclopramide in ponv prevention in children. *Paediatr Anaesth* 15:37-40
57. Butt ML, Kisilevsky BS (2000) Music modulates behaviour of premature infants following heel lance. *Can J Nurs Res* 31:17-39
58. Caine J (1991) The effects of music on the selected stress behaviors, weight, caloric and formula intake, and length of hospital stay of premature and low birth weight neonates in a newborn intensive care unit. *J Music Ther* 28:180-192
59. Cameron A (1947) *The taste sense and the relative sweetness of sugars and other sweet substances*. Sugar Research Foundation, New York
60. Campero M, Serra J, Bostock H, Ochoa JL (2001) Slowly conducting afferents activated by innocuous low temperature in human skin. *J Physiol* 535:855-865
61. Carbajal R, Chauvet X, Couderc S, Olivier-Martin M (1999) Randomised trial of analgesic effects of sucrose, glucose, and pacifiers in term neonates. *BMJ* 319:1393-1397
62. Carbajal R, Lenclen R, Gajdos V, Jugie M, Paupe A (2002) Crossover trial of analgesic efficacy of glucose and pacifiers in very preterm neonates during subcutaneous injections. *Pediatrics* 110:389-393
63. Carbajal R, Rousset A, Danan C, Coquery S, Nolent P et al. (2008) Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA* 300:60-70

64. Carbajal R, Veerapen S, Couderc S, Jugie M, Ville Y (2003) Analgesic effect of breast feeding in term neonates: randomised controlled trial. *BMJ* 326:13
65. Casey KL (1969) Somatic stimuli, spinal pathways, and size of cutaneous fibers influencing unit activity in the medial medulary reticular formation. *Exp Neurol* 25:35-56
66. Casey KL (1971) Responses of bulboreticular units to somatic stimuli eliciting escape behavior in the cat. *Int J Neurosci* 2:15-28
67. Casey KL, Hall BR, Morrow TJ (1981) Effect of spinal cord lesions on responses of cats to thermal pulses. *Pain Supplement* 1:130
68. Cassinari V, Pagni CA (1969) Central pain: a neurological survey. Harvard University Press, Cambridge
69. Castral TC, Warnock F, Leite AM, Haas VJ, Scochi CGS (2008) The effects of skin-to-skin contact during acute pain in preterm newborns. *Eur J Pain* 12:464-471
70. Ceccherelli F, Altafini L, Castro GL, Avila A, Ambrosio F, Giron GP (1989) Diode laser in cervical myofascial pain: a double-blind study versus placebo. *Clin J Pain* 5:301-304
71. Chan WW, Chen KY, Liu H, Wu LS, Lin JH (2001) Acupuncture for general veterinary practice. *J Vet Med Sci* 63:1057-1062
72. Chapman CR, Gehrig JD, Wilson ME (1975) Acupuncture compared with 33 per cent nitrous oxide for dental analgesia: A sensory decision theory evaluation. *Anesthesiology* 42:532-537
73. Chapman JS (1978) The relationship between auditory stimulation and gross motor activity of short-gestation infants. *Res Nurs Health* 1:29-36
74. Cho ZH, Chung SC, Jones JP, Park JB, Park HJ, Lee HJ, Wong EK, Min BI (1998) New findings of the correlation between acupoints and corresponding brain cortices using functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:2670-2673
75. Choonara I (1999) Why do babies cry? We still know too little about what will ease babies' pain. *BMJ* 319:1381
76. Clark JA, Brown CA, Jones AKP, El-Deredy W (2008) Dissociating nociceptive modulation by the duration of pain anticipation from unpredictability in the timing of pain. *Clin Neurophysiol* 119:2870-2878

77. Cocilovo A (1999) Colored light therapy: overview of its history, theory, recent developments and clinical applications combined with acupuncture. *Am J Acupunct* 27:71-83
78. Coghill RC, Sang CN, Maisog JM, Iadarola MJ (1999) Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. *J Neurophysiol* 82:1934-1943
79. Collins SK, Kuck K (1991) Music therapy in the neonatal intensive care unit. *Neonatal Netw* 9:23-26
80. Collins WR, Nulsen FE, Randt CT (1960) Relation of peripheral nerve fiber size and sensation in man. *Arch Neurol* 3:381-385
81. Cooke DF, Graziano MSA (2003) Defensive movements evoked by air puff in monkeys. *J Neurophysiol* 90:3317-3329
82. Cooke DF, Graziano MSA (2004) Sensorimotor integration in the precentral gyrus: polysensory neurons and defensive movements. *J Neurophysiol* 91:1648-1660
83. Corbetta M, Shulman GL (2002) Control of goal-directed and stimulus driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci* 3:201-215
84. Correa PN, Correa AN (2004) *Nanometric Functions of Bioenergy*. Akronos Publishing, University of Toronto Press
85. Cox JJ, Reimann F, Nicholas AK, Thornton G, Roberts E, Springell K, et al. (2006) An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature* 444:894-898
86. Cummings M (2009) Modellvorhaben Akupunktur - a summary of the ART, ARC and GERAC trials. *Acupunct Med* 27:26-30
87. Damme SV, Legrain V, Vogt J, Crombez G (2010) Keeping pain in mind: a motivational account of attention to pain. *Neurosci Biobehav Rev* 34:204-213
88. Deckelbaum LI, Scott JJ, Stetz ML, O'Brien KM, Sumpio BE, Madri JA, Bell L (1993) Photoinhibition of smooth muscle cell migration: potential therapy for restenosis. *Lasers Surg Med* 13:4-11
89. Dejerine J, Roussy G (1906) Le syndrome thalamique. *Revue neurologique* 14:521-532

90. Delacour J, Borst A (1972) Failure to find homology in rat, cat, and monkey for functions of a subcortical structure in avoidance conditioning. *J Comp Physiol Psychol* 80:458-468
91. Derbyshire SW, Jones AK, Gyulai F, Clark S, Townsend D, Firestone LL (1997) Pain processing during three levels of noxious stimulation produces differential patterns of central activity. *Pain* 73:431-445
92. Descartes R (1998) *The World and Other Writings*. Cambridge University Press
93. Deshmukh LS, Udani RH (2002) Analgesic effect of oral glucose in preterm infants during venipuncture - a double-blind, randomized, controlled trial. *J Trop Pediatr* 48:138-141
94. Desor JA, Maller O, Turner R (1973) Taste in acceptance of sugars by human infants. *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 84:496-501
95. Desor JA, Greene LS, Maller O (1975) Preferences for sweet and salty in 9- to 15-year-old and adult humans. *Science* 190:686-687
96. DeVries JI, Visser GH, Prechtel HF (1982) The emergence of fetal behaviour. 1. Qualitative aspects. *Early Hum Dev* 7:301-322
97. Dillmann J, Miltner WH, Weiss T (2000) The influence of semantic priming on event-related potentials to painful laser-heat stimuli in humans. *Neurosci Lett* 284:53-56
98. Dorfer L, Moser M, Bahr F, Spindler K, Egarter-Vigl E, Giullén S, Dohr G, Kenner T (1999) A medical report from the stone age? *Lancet* 354:1023-1025
99. Downar J, Crawley AP, Mikulis DJ, Davis KD (2000) A multimodal cortical network for the detection of changes in the sensory environment. *Nat Neurosci* 3:277-283
100. Downar J, Mikulis DJ, Davis KD (2003) Neural correlates of the prolonged salience of painful stimulation. *Neuroimage* 20:1540-1551
101. Dubin AE, Patapoutian A (2010) Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest* 120:3760-3772
102. Ebneshahidi NS, Heshmatipour M, Moghaddami A, Eghtesadi-Araghi P (2005) The effects of laser acupuncture on chronic tension headache - a randomised controlled trial. *Acupunct Med* 23:13-18

103. Einstein A (1917) Quantentheorie der Strahlung. *Physikalische Zeitschrift* 18:121-128
104. Enwemeka CS (1992) Ultrastructural morphometry of membrane-bound intracytoplasmic collagen fibrils in tendon fibroblasts exposed to He:Ne laser beam. *Tissue Cell*, 24:511-523
105. Eriksson M, Gradin M, Schollin J (1999) Oral glucose and venepuncture reduce blood sampling pain in newborns. *Early Hum Dev* 55:211-218
106. Eriksson M, Storm H, Fremming A, Schollin J (2008) Skin conductance compared to a combined behavioural and physiological pain measure in newborn infants. *Acta Paediatr* 97:27-30
107. Fairman D (1973) Stereotactic hypothalamotomy for the alleviation of pain in malignant tumors. *J Surg Oncol* 5:79-84
108. Fitzgerald M (1983) Capsaicin and sensory neurones - a review. *Pain* 15:109-130
109. Fitzgerald M (1987) Spontaneous and evoked activity of fetal primary afferents in vivo. *Nature* 326:603-605
110. Fitzgerald M (1991) Development of pain mechanisms. *Br Med Bull* 47:667-675
111. Fitzgerald M, Beggs S (2001) The neurobiology of pain: developmental aspects. *Neuroscientist* 7:246-257
112. Fitzgerald M, Fulton B (1992) The physiological properties of developing sensory neurons. In: Scott S (ed) *Sensory neurons*. Oxford University Press, pp 287-306
113. Fitzgerald M, Lynn B (1979) The weak excitation of some cutaneous receptors in cats and rabbits by synthetic substance P. *J Physiol* 293:66-67
114. Fitzgerald M, Shaw A, MacIntosh N (1988) Postnatal development of the cutaneous flexor reflex: comparative study of preterm infants and newborn rat pups. *Dev Med Child Neurol* 30:520-526
115. Fitzgerald M, Walker SM (2009) Infant pain management: a developmental neurobiological approach. *Nat Clin Pract Neurol* 5:35-50
116. Foerster O, Gagel O (1931) Die Vorderseitenstrangdurchschneidung beim Menschen. Eine klinisch-pathophysiologisch-anatomische Studie. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 138:1-192

117. Foltz EL, White LE (1962) Pain “relief“ by frontal cingulumotomy. *J Neurosurg* 19:89-100
118. Fork RL (1971) Laser stimulation of nerve cells in aplysia. *Science* 171:907-908
119. Franck LS (2002) Some pain, some gain: reflections on the past two decades of neonatal pain research and treatment. *Neonatal Netw* 21:37-41
120. Franck LS, Miaskowski C (1997) Measurement of neonatal responses to painful stimuli: a research review. *J Pain Symptom Manage* 14:343-378
121. Freeman MA, Wyke B (1967) The innervation of the knee joint. An anatomical and histological study in the cat. *J Anat* 101:505-532
122. Freeman W, Watts JW (1950) *Psychosurgery in the Treatment of Mental Disorders and Intractable Pain*. Charles C. Thomas.
123. Frey B, Kehrer B (1999) Toxic methaemoglobin concentrations in premature infants after application of a prilocaine-containing cream and peridural prilocaine. *Eur J Pediatr* 158:785-788
124. Fullerton DT, Getto CJ, Swift WJ, Carlson IH (1985) Sugar, opioids and binge eating. *Brain Res Bull* 14:673-680
125. Fung YL (1997) *A Short History of Chinese Philosophy*. Free Press
126. Gallo AM (2003) The fifth vital sign: implementation of the neonatal infant pain scale. *J Obstetr Gyn Neonat Nursing* 32:199-206
127. Gam AN, Thorsen H, Lønnberg F (1993) The effect of low-level laser therapy on musculoskeletal pain: a meta-analysis. *Pain* 52:63-66
128. Gamaleya N (1977) Laser biomedical research in the USSR. In: Wolbarsht ML (ed) *Laser applications in medicine and biology*. Plenum, New York, pp 1-172
129. Gasparido CM, Miyase CI, Chimello JT, Martinez FE, Linhares MBM (2008) Is pain relief equally efficacious and free of side effects with repeated doses of oral sucrose in preterm neonates? *Pain* 137:16-25
130. Gerritsen AAM, de Krom MCTFM, Struijs MA, Scholten RJPM, et al. (2002) Conservative treatment options for carpal tunnel syndrome: a systematic review of randomised controlled trials. *J Neurol* 249:272-280

131. Gibbins S, Stevens B, Hodnett E, Pinelli J, Ohlsson A, Darlington G (2002) Efficacy and safety of sucrose for procedural pain relief in preterm and term neonates. *Nurs Res* 51:375-382
132. Gleditsch J (2000) Dr. Georg Kampik. *Dt Zschr f Akupunk* 3:221-223
133. Gleditsch J (2006) Der periphere Reiz. Vortrag auf Symposium 25 Jahre Schmerzambulanz der Ludwig-Maximilians-Universität München
134. Gosnell BA (1987) Central structures involved in opioid-induced feeding. *Fed Proc* 46:163-167
135. Gottschling S, Meyer S, Gribova I, Distler L, Berrang J, Gortner L, Graf N, Shamdeen MG (2008) Laser acupuncture in children with headache: a double-blind, randomized, bicenter, placebo-controlled trial. *Pain* 137:405-412
136. Gottschling S, Reindl TK, Meyer S, Berrang J, Henze G, Graeber S, Ong MF, Graf N (2008) Acupuncture to alleviate chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric oncology - a randomized multicenter crossover pilot trial. *Klin Pädiatrie* 220:365-370
137. Gür A, Karakoc M, Nas K, Cevik R, Sarac J, Demir E (2002) Efficacy of low power laser therapy in fibromyalgia: a single-blind, placebo-controlled trial. *Lasers Med Sci* 17:57-61
138. Gradin M, Eriksson M, Holmqvist G, Holstein A, Schollin J (2002) Pain reduction at venipuncture in newborns: oral glucose compared with local anesthetic cream. *Pediatrics* 110:1053-1057
139. Gray L, Miller LW, Philipp BL, Blass EM (2002) Breastfeeding is analgesic in healthy newborns. *Pediatrics* 109:590-593
140. Gray L, Watt L, Blass EM (2000) Skin-to-skin contact is analgesic in healthy newborns. *Pediatrics* 105:14
141. Gruber W, Eber E, Malle-Scheid D, Pfleger A, Weinhandl E, Dorfer L, Zach MS (2002) Laser acupuncture in children and adolescents with exercise induced asthma. *Thorax* 57:222-225
142. Grunau RV, Craig KD (1987) Pain expression in neonates: facial action and cry. *Pain* 28:395-410

143. Grunau RV, Whitfield MF, Petrie JH (1994) Pain sensitivity and temperament in extremely low-birth-weight premature toddlers and preterm and fullterm controls. *Pain* 58:341-346
144. Guilbaud G, Besson JM, Oliveras JL, Wyon-Maillard MC (1973) Modifications of the firing rate of bulbar reticular units (nucleus gigantocellularis) after intra-arterial injection of bradykinin into the limbs. *Brain Res* 63:131-140
145. Gur A, Sarac AJ, Cevik R, Altindag O, Sarac S (2004) Efficacy of 904 nm gallium arsenide low level laser therapy in the management of chronic myofascial pain in the neck: a double-blind and randomize-controlled trial. *Lasers Surg Med* 35:229-235
146. Haigler HJ, Spring DD (1978) A comparison of the analgesic and behavioral effects of (D-Ala²) Metenkephalinamide and morphine in the mesencephalic reticular formation of rats. *Life Sci* 23:1229-1239
147. Hakgüder A, Birtane M, Gürcan S, Kokino S, Turan FN (2003) Efficacy of low level laser therapy in myofascial pain syndrome: an algometric and thermographic evaluation. *Lasers Surg Med* 33:339-343
148. Halata Z, Grim M, Bauman KI (2003) Friedrich Sigmund Merkel and his “Merkel cell“, morphology, development, and physiology: review and new results. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 271:225-239
149. Hallin RG, Torebjörk HE, Wiesenfeld Z (1982) Nociceptors and warm receptors innervated by C fibres in human skin. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 45:313-319
150. Hammes M, Kuschick N, Christoph KH, Ogal HP (2008) Akupunktur kompakt: Körperakupunktur - Ohrakupunktur - Neue Schädelakupunktur nach Yamamoto (YNSA) - Therapiekonzepte - Gesellschaften. Lehmanns.
151. Haouari N, Wood C, Griffiths G, Levene M (1995) The analgesic effect of sucrose in full term infants: a randomised controlled trial. *BMJ* 310:1498-1500
152. Hassler R, Riechert T (1959) Clinical and anatomical findings in stereotactic pain operations on the thalamus. *Arch Psychiatr Nervenkr* 200:93-122
153. Hatch DJ (1987) Analgesia in the neonate. *Br Med J* 294:920
154. Hatem SM, Plaghki L, Mouraux A (2007) How response inhibition modulates nociceptive and non-nociceptive somatosensory brain-evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 118:1503-1516

155. Herget H (2002) Stand der Elektrostimulationsanalgesie in Deutschland 1981. *Dt Zschr f Akup* 1:36-44
156. Hill S (1976) Letter: Acupuncture research in the USSR. *Am J Chin Med* 4:204-205
157. Huang CM, Tung WS, Kuo LL, Ying-Ju C (2004) Comparison of pain responses of premature infants to the heelstick between containment and swaddling. *J Nurs Res* 12:31-40
158. Humphrey T (1964) Embryology of the central nervous system: with some correlations with functional development. *Ala J Med Sci* 1:60-64
159. Iannetti GD, Hughes NP, Lee MC, Mouraux A (2008) Determinants of laser-evoked eeg responses: pain perception or stimulus saliency? *J Neurophysiol* 100:815-828
160. Iannetti GD, Mouraux A (2010) From the neuromatrix to the pain matrix (and back). *Exp Brain Res* 205:1-12
161. Ilbuldu E, Cakmak A, Disci R, Aydin R (2004) Comparison of laser, dry needling, and placebo laser treatments in myofascial pain syndrome. *Photomed Laser Surg* 22:306-311
162. Ingvar M (1999) Pain and functional imaging. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 354:1347-1358
163. Iturriaga GS, Unceta-Barrenechea AA, Zárata KS, Olaechea IZ, Núñez AR, Rivero MMR (2009) Analgesic effect of breastfeeding when taking blood by heel-prick in newborns. *An Pediatr* 71:310-313
164. Jain A, Rutter N, Ratnayaka M (2001) Topical amethocaine gel for pain relief of heel prick blood sampling: a randomised double blind controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 84:56-59
165. Jensen K (1932) Differential reactions to taste and temperature stimuli in newborn infants. *Genetic Psychology Monographs* 12
166. Johnston CC, Barrington KJ, Taddio A, Carbajal R, Filion F (2010) Pain in canadian NICUs: Have we improved over the past 12 years? *Clin J Pain* 27:225-232
167. Johnston CC, Filion F, Campbell-Yeo M, Goulet C, Bell L, McNaughton K, Byron, J (2009) Enhanced kangaroo mother care for heel lance in preterm neonates: a crossover trial. *J Perinatol* 29:51-56

168. Johnston CC, Filion F, Campbell-Yeo M, Goulet C, Bell L, McNaughton K, Byron J, Aita M, Finley GA, Walker CD (2008) Kangaroo mother care diminishes pain from heel lance in very preterm neonates: a crossover trial. *BMC Pediatr* 8:13
169. Johnston CC, Filion F, Snider L, Majnemer A, Limperopoulos C, et al. (2002) Routine sucrose analgesia during the first week of life in neonates younger than 31 weeks' postconceptional age. *Pediatrics* 110:523-528
170. Johnston CC, Sherrard A, Stevens B, Franck L, Stremler R, Jack A (1999) Do cry features reflect pain intensity in preterm neonates? A preliminary study. *Biol Neonate*, 76(2):120-124
171. Johnston CC, Stevens B, Pinelli J, Gibbins S, Filion F, Jack A, Steele S, Boyer K, Veilleux A (2003) Kangaroo care is effective in diminishing pain response in preterm neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med* 157:1084-1088
172. Johnston CC, Stevens B, Yang F, Horton L (1996) Developmental changes in response to heelstick in preterm infants: a prospective cohort study. *Dev Med Child Neurol* 38:438-445
173. Johnston CC, Stremler RL, Stevens BJ, Horton LJ (1997) Effectiveness of oral sucrose and simulated rocking on pain response in preterm neonates. *Pain* 72:193-199
174. Jonsdottir RB, Kristjansdottir G (2005) The sensitivity of the premature infant pain profile - PIPP to measure pain in hospitalized neonates. *J Eval Clin Pract* 11:598-605
175. Jurna I, Zenz M (2001) *Lehrbuch der Schmerztherapie: Grundlagen, Theorie und Praxis für Aus- und Weiterbildung*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft
176. Karu TI (1987) Photobiological fundamentals of low-power laser therapy. *IEEE Journal of Quantum Electronics* 23:1703-1717
177. Karu TI, Ryabykh TP, Fedoseyeva GE, Puchkova NI (1989) Heliumneon laser-induced respiratory burst of phagocytic cells. *Lasers Surg Med* 9:585-588
178. Kasman GS, Rosenfeld JP (1986) Opiate microinjections into midbrain do not affect the aversiveness of caudal trigeminal stimulation but produce somatotopically organized peripheral hypoalgesia. *Brain Res* 383:271-278

179. Kaur G, Gupta P, Kumar A (2003) A randomized trial of eutectic mixture of local anesthetics during lumbar puncture in newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med* 157:1065-1070
180. Kenins P (1982) Responses of single nerve fibres to capsaicin applied to the skin. *Neurosci Lett* 29:83-88
181. Kennard MA (1954) The course of ascending fibres in the spinal cord of the cat essential to the recognition of painful stimuli. *Journal of Comparative Neurology* 100:511-524
182. King CE, Clelland JA, Knowles CJ, Jackson JR (1990) Effect of helium-neon laser auriculotherapy on experimental pain threshold. *Phys Ther* 70:24-30
183. Knight GC (1969) Bi-frontal stereotactic tractotomy: an atraumatic operation of value in the treatment of intractable psychoneurosis. *Br J Psychiatry* 115:257-266
184. Koltzenburg M, Handwerker HO, Torebjörk HE (1993) The ability of humans to localise noxious stimuli. *Neurosci Lett* 150:219-222
185. Kostovic I, Goldman-Rakic PS (1983) Transient cholinesterase staining in the mediodorsal nucleus of the thalamus and its connections in the developing human and monkey brain. *J Comp Neurol* 219:431-447
186. Kuhlen FJ (1983) Zur Geschichte der Schmerz-, Schlaf- und Betäubungsmittel im Mittelalter und früher Neuzeit. Deutscher Apotheker Verlag
187. Kunkel C (2000) Geschichte der TCM in Deutschland. *Akupunktur - Theorie und Praxis* 2:71-77
188. Kuru M (1949) Sensory paths in the spinal cord and brain stem of man. Sogensya, Tokyo
189. Laakso L, Richardson C, Cramond T (1997) Pain scores and side effects of low level laser therapy in the treatment of myofascial trigger points. *Laser Therapy* 9:67-72
190. Lawrence J, Alcock D, McGrath P, Kay J, MacMurray SB, Dulberg C (1993) The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal Netw* 12:59-66
191. Lazorthes YR, Sallerin BA, Verdié JC (1995) Intracerebroventricular administration of morphine for control of irreducible cancer pain. *Neurosurgery* 37:422-429

192. Lee HC, Green C, Hintz SR, Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Gould JB (2010) Prediction of death for extremely premature infants in a population-based cohort. *Pediatrics* 126:644-650
193. Lee MC, Mouraux A, Iannetti GD (2009) Characterizing the cortical activity through which pain emerges from nociception. *J Neurosci* 29:7909-7916
194. Lee S, Doukas AG (1999) Laser-generated stress waves and their effects on the cell membrane. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics* 5:997-1003
195. Lee SJ, Ralston HJP, Drey EA, Partridge JC, Rosen MA (2005) Fetal pain: a systematic multidisciplinary review of the evidence. *JAMA* 294:947-954
196. Legrain V, Iannetti GD, Plaghki L, Mouraux A (2011) The pain matrix reloaded: a salience detection system for the body. *Prog Neurobiol* 93:111-124
197. Legrain V, Perchet C, García-Larrea L (2009) Involuntary orienting of attention to nociceptive events: neural and behavioral signatures. *J Neurophysiol* 102:2423-2434
198. Lemyre B, Hogan DL, Gaboury I, Sherlock R, Blanchard C, Moher D (2007) How effective is tetracaine 4 % gel, before a venipuncture, in reducing procedural pain in infants: a randomized double-blind placebo controlled trial. *BMC Pediatr* 7:7
199. Lemyre B, Sherlock R, Hogan D, Gaboury I, Blanchard C, Moher D (2006) How effective is tetracaine 4 % gel, before a peripherally inserted central catheter, in reducing procedural pain in infants: a randomized double-blind placebo controlled trial. *BMC Med* 4:11.
200. Leveque JL, Corcuff P, de Rigal J, Agache P (1984) In vivo studies of the evolution of physical properties of the human skin with age. *Int J Dermatol* 23:322-329
201. Levine AS, Morley JE, Gosnell BA, Billington CJ, Bartness TJ (1985) Opioids and consummatory behavior. *Brain Res Bull* 14:663-672
202. Lindh V, Wiklund U, Håkansson S (1999) Heel lancing in term new-born infants: an evaluation of pain by frequency domain analysis of heart rate variability. *Pain* 80:143-148
203. Lipton S (1984) Percutaneous cordotomy. In: Wall PD, Melzack R (eds) *Textbook of Pain*. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp 632-638
204. Liu CC, Veldhuijzen DS, Ohara S, Winberry J, Greenspan JD, Lenz FA (2011) Spatial attention to thermal pain stimuli in subjects with visual spatial hemi-neglect:

extinction, mislocalization and misidentification of stimulus modality. *Pain* 152:498-506

205. Lobato RD, Madrid JL, Fatela LV, Sarabia R, Rivas JJ, Gozalo A (1987) Intraventricular morphine for intractable cancer pain: rationale, methods, clinical results. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 85:68-74
206. Long CP, McCafferty DF, Sittlington NM, Halliday HL, Woolfson AD, Jones DS (2003) Randomized trial of novel tetracaine patch to provide local anaesthesia in neonates undergoing venepuncture. *Br J Anaesth* 91:514-518
207. Lorenzini L, Giuliani A, Giardino L, Calzà L (2010) Laser acupuncture for acute inflammatory, visceral and neuropathic pain relief: An experimental study in the laboratory rat. *Res Vet Sci* 88:159-165
208. Lowery CL, Hardman MP, Manning N, Hall RW, Anand KJS, Clancy B (2007) Neurodevelopmental changes of fetal pain. *Semin Perinatol* 31:275-282
209. Lubetzky R, Mimouni FB, Dollberg S, Reifen R, Ashbel G, Mandel D (2010) Effect of music by mozart on energy expenditure in growing preterm infants. *Pediatrics* 125:24-28
210. Ludington-Hoe SM, Cong X, Hashemi F (2002) Infant crying: nature, physiologic consequences, and select interventions. *Neonatal Netw* 21:29-36
211. Lumpkin EA, Caterina MJ (2007) Mechanisms of sensory transduction in the skin. *Nature* 445:858-865
212. Lundeberg T, Hode L, Zhou J (1987) A comparative study of the painrelieving effect of laser treatment and acupuncture. *Acta Physiol Scand* 131:161-162
213. Lundeberg T, Zhou J (1988) Low power laser irradiation does not affect the generation of signals in a sensory receptor. *Am J Chin Med* 16:87-91
214. Lynn B (1977) Cutaneous hyperalgesia. *Br Med Bull* 33:103-108
215. Lynn B (1984) The detection of injury and tissue damage. In: Wall PD, Melzack R (eds) *Textbook of Pain*. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp 19-33
216. Lyons RF, Abergel RP, White RA, Dwyer RM, Castel JC, Uitto J (1987) Biostimulation of wound healing in vivo by a helium-neon laser. *Ann Plast Surg* 18:4750
217. Maiman TH (1960) Stimulated optical radiation in ruby. *Nature* 187

218. Malloy GB (1979) The relationship between maternal and musical auditory stimulation and the developmental behavior of premature infants. *Birth Defects Orig Artic Ser* 15:81-98
219. Marks-Kaufman R (1982) Increased fat consumption induced by morphine administration in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 16:949-955
220. Marks-Kaufman R, Plager A, Kanarek RB (1985) Central and peripheral contributions of endogenous opioid systems to nutrient selection in rats. *Psychopharmacology* 85:414-418
221. Martin-Rodriguez JG, Delgado JMR, Obrador S, Santo-Domingo J, Alonso A (1977) Intractable pain: dynamics of its psychoneurosurgical approach and brain stimulation. In: Sweet WH, Obrador S, Martin-Rodriguez JG (eds) *Neurosurgical treatment in psychiatry, pain, and epilepsy*. University Park Press, Baltimore, p 639
222. Mathew PJ, Mathew JL (2003) Assessment and management of pain in infants. *Postgrad Med J* 79:438-443
223. Maturana HR, Varela FJ (2009) *Der Baum der Erkenntnis*. Fischer
224. Mayanagi Y, Hori T, San K (1978) The posteromedial hypothalamus and pain, behavior, with special reference to endocrinological findings. *Appl Neurophysiol* 41:223-231
225. Mayer DJ, Price DD, Becker DP (1975) Neurophysiological characterization of the anterolateral spinal cord neurons contributing to pain perception in man. *Pain* 1:51-58
226. McNair C, Ballantyne M, Dionne K, Stephens D, Stevens B (2004) Postoperative pain assessment in the neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 89:537-541
227. Melzack R (2008) The future of pain. *Nat Rev Drug Discov* 7:629
228. Melzack R, Casey KL (1968) Sensory, motivational, and central control determinants of pain. A new conceptual model. In: Kenshalo DR (ed) *The skin senses*. Thoma, pp 423-439
229. Melzack R, Wall PD (1965) Pain mechanisms: a new theory. *Science* 150:971-979
230. Mendell LM (1966) Physiological properties of unmyelinated fiber projection to the spinal cord. *Exp Neurol* 16:316-332

231. Mense S (2008) Anatomy of nociceptors. In: Bushnell MC, Smith DV, Beauchamp GK, Firestei SJ (eds) *The Senses: A Comprehensive Reference*. Academic Press, New York, pp 11-41
232. Mester E, Spiry T, Szende B, Tota JG (1971) Effect of laser rays on wound healing. *Am J Surg*, 122:532-535
233. Mester E, Toth N, Mester A (1982) The biostimulative effect of laser beams. *Laser Basic Biomed Res* 22:4
234. Meyer RA, Campbell JN (1981) Myelinated nociceptive afferents account for the hyperalgesia that follows a burn to the hand. *Science* 213:1527-1529
235. Miklanek J, Kriz V (1978) First experiences with the utilization of lasers for acupuncture: the Akuplas device. *Fysiatr Revmatol Vestn* 56:36-40
236. Miles J (1984) Pituitary destruction. In: Wall PD, Melzack R (eds) *Textbook of Pain*. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp 656-665
237. Millan MJ (2002) Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 66:355-474
238. Mitchell CL, Kaelber WW (1966) Effect of medial thalamic lesions in responses elicited by tooth pulp stimulation. *Am J Physiol* 210:263-269
239. Moore J (2001) No more tears: a randomized controlled double-blind trial of amethocaine gel vs. placebo in the management of procedural pain in neonates. *J Adv Nurs* 34:475-482
240. Morley JE, Levine AS, Yim GK, Lowy MT (1983) Opioid modulation of appetite. *Neurosci Biobehav Rev* 7:281-305
241. Moser RP, Yap JC, Fraley EE (1980) Stereotactic hypophysectomy for intractable pain secondary to metastatic prostate carcinoma. *Appl Neurophysiol* 43:145-149
242. Mouraux A, Iannetti GD (2009) Nociceptive laser-evoked brain potentials do not reflect nociceptive-specific neural activity. *J Neurophysiol* 101:3258-3269
243. Mouraux A, Plaghki L (2007) Cortical interactions and integration of nociceptive and non-nociceptive somatosensory inputs in humans. *Neuroscience* 150:72-81
244. Namer B, Handwerker HO (2009) Translational nociceptor research as guide to human pain perceptions and pathophysiology. *Exp Brain Res* 196:163-172
245. NN, ohne Autor (1979) Pain terms. *Pain* 6:249

246. NN, ohne Autor (2006) Consensus agreement on the design and conduct of clinical studies with low-level laser therapy and light therapy for musculoskeletal pain and disorders. *Photomed Laser Surg* 24:761-762
247. Nogier P (2002) Über die Akupunktur der Ohrmuschel. *Dt Zschr f Akup* 4:275-279
248. Noordenbos W, Wall PD (1976) Diverse sensory functions with an almost totally divided spinal cord. A case of spinal cord transection with preservation of part of one anterolateral quadrant. *Pain*, 2:185-195
249. Ors R, Ozek E, Baysoy G, Cebeci D, Bilgen H, Türküner M, Baaran M (1999) Comparison of sucrose and human milk on pain response in newborns. *Eur J Pediatr* 158:63-66
250. Overgaard C, Knudsen A (1999) Pain-relieving effect of sucrose in newborns during heel prick. *Biol Neonate* 75:279-284
251. Owens ME, Todt EH (1984) Pain in infancy: neonatal reaction to a heel lance. *Pain* 20:77-86
252. Panzer RB (1993) A comparison of the traditional chinese versus transpositional zangfu organ association acupoint locations in the horse. *Am J Chin Med* 21:119-131
253. Passarella S, Casamassima E, Molinari S, Pastore D, Quagliariello E, Catalano IM, Cingolani A (1984) Increase of proton electrochemical potential and ATP synthesis in rat liver mitochondria irradiated in vitro by helium-neon laser. *FEBS Lett* 175:95-99
254. Paul U, Tessenow H (2011) *Huang Di Nei Jing Su Wen: Annotated Translation of Huang Di's Inner Classic - Basic Questions*. University of California Press
255. Peyron R, Laurent B, García-Larrea L (2000) Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000) *Neurophysiol Clin* 30:263-288
256. Phillips RM, Chantry CJ, Gallagher MP (2005) Analgesic effects of breast-feeding or pacifier use with maternal holding in term infants. *Ambul Pediatr* 5:359-364
257. Platt MW (2011) Fetal awareness and fetal pain: the emperor's new clothes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 96:236-237
258. Porter FL, Miller RH, Marshall RE (1986) Neonatal pain cries: effect of circumcision on acoustic features and perceived urgency. *Child Dev* 57:790-802

259. Press LR (2010) *Fetal Awareness - Review of Research and Recommendations for Practice*. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Press, London
260. Price DD, Dubner R (1977) Neurons that subserve the sensorydiscriminative aspects of pain. *Pain* 3:307-338
261. Price DD, Hayes RL, Ruda M, Dubner R (1978) Spatial and temporal transformations of input to spinothalamic tract neurons and their relation to somatic sensations. *J Neurophysiol* 41:933-947
262. Price DD, Hu JW, Dubner R, Gracely RH (1977) Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses. *Pain* 3:57-68
263. Putnam H (1999) *The threefold cord. Mind, body, and world*. Columbia University Press, New York
264. Quickenden TI, Daniels LL (1993) Attempted biostimulation of division in *saccharomyces cerevisiae* using red coherent light. *Photochem Photobiol* 57:272-278
265. Radmayr C, Schlager A, Studen M, Bartsch G (2001) Prospective randomized trial using laser acupuncture versus desmopressin in the treatment of nocturnal enuresis. *Eur Urol* 40:201-205
266. Rainville P (2002) Brain mechanisms of pain affect and pain modulation. *Curr Opin Neurobiol* 12:195-204
267. Ramenghi LA, Evans DJ, Levene MI (1999) "Sucrose analgesia": absorptive mechanism or taste perception? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 80:146-147
268. Reich W (1987) *Die Entdeckung des Orgons I. Die Funktion des Orgasmus: Sexualökonomische Grundprobleme der biologischen Energie*. Kiepenheuer und Witsch
269. Reid LD (1985) Endogenous opioid peptides and regulation of drinking and feeding. *Am J Clin Nutr* 42:1099-1132
270. Robinet I (2008) Taiji tu. Diagram of the Great Ultimate. In: Pregadio F (ed) *The Encyclopedia of Taoism A-Z*. Routledge, Abingdon, pp 934-936
271. Rood PA, Haas AF, Graves PJ, Wheeland RG, Isseroff RR (1992). Low-energy helium neon laser irradiation does not alter human keratinocyte differentiation. *J Invest Dermatol* 99:445-448

272. Rosenfeld JP, Kowatch R (1975) Differential effect of morphine on central versus peripheral nociception. *Brain Res* 88:181-185
273. Rushforth JA, Levene MI (1993) Effect of sucrose on crying in response to heel stab. *Arch Dis Child* 69:388-389
274. Sato H, Landthaler M, Haina D, Schill WB (1984) The effects of laser light on sperm motility and velocity in vitro. *Andrologia* 16:23-25
275. Schechter NL, Allen DA, Hanson K (1986) Status of pediatric pain control: a comparison of hospital analgesic usage in children and adults. *Pediatrics* 77:11-15
276. Schlager A, Offer T, Baldissera I (1998) Laser stimulation of acupuncture point P6 reduces postoperative vomiting in children undergoing strabismus surgery. *Br J Anaesth* 81:529-532
277. Schmelz M, Schmidt R, Bickel A, Handwerker HO, Torebjörk HE (1997) Specific C-receptors for itch in human skin. *J Neurosci* 17:8003-8008
278. Schmidt R, Schmelz M, Forster C, Ringkamp M, Torebjörk E, Handwerker H (1995) Novel classes of responsive and unresponsive C nociceptors in human skin. *J Neurosci* 15):333-341
279. Schmidt R, Schmelz M, Torebjörk HE, Handwerker HO (2000) Mechano-insensitive nociceptors encode pain evoked by tonic pressure to human skin. *Neuroscience* 98:793-800
280. Seminowicz DA, Davis KD (2007) Interactions of pain intensity and cognitive load: the brain stays on task. *Cereb Cortex* 17:1412-1422
281. Shide DJ, Blass EM (1989) Opioidlike effects of intraoral infusions of corn oil and polycose on stress reactions in 10-day-old rats. *Behav Neurosci* 103:1168-1175
282. Siedentopf CM, Golaszewski SM, Mottaghy FM, Ruff CC, Felber S, Schlager A (2002) Functional magnetic resonance imaging detects activation of the visual association cortex during laser acupuncture of the foot in humans. *Neurosci Lett* 327:53-56
283. Simpson CR, Kohl M, Essenpreis M, Cope M (1998) Near-infrared optical properties of ex vivo human skin and subcutaneous tissues measured using the monte carlo inversion technique. *Phys Med Biol* 43:2465-2478
284. Sinclair D (1981) Mechanisms of cutaneous sensation. Oxford University Press

285. Sinisterra S, Miravet E, Alfonso I, Soliz A, Papazian O (2002) Methemoglobinemia in an infant receiving nitric oxide after the use of eutectic mixture of local anesthetic. *J Pediatr* 141:285-286
286. Skogsdal Y, Eriksson M, Schollin J (1997) Analgesia in newborns given oral glucose. *Acta Paediatr* 86:217-220
287. Smith A (1964) Changing effects of frontal lesions in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 27:511-515
288. Smith MC (1976) Retrograde cell changes in human spinal cord after anterolateral cordotomies. Location and identification after different periods of survival. *Advances in Pain Research and Therapy* 1:91-98
289. Snyder-Mackler L, Barry AJ, Perkins AI, Soucek MD (1989) Effects of helium-neon laser irradiation on skin resistance and pain in patients with trigger points in the neck or back. *Phys Ther* 69:336-341
290. Snyder-Mackler L, Bork C, Bourbon B, Trumbore D (1986). Effect of helium-neon laser on musculoskeletal trigger points. *Phys Ther* 66:1087-1090
291. Spiegel EA, Kletzkin M, Szekely EG (1954) Pain reactions upon stimulation of the tectum mesencephali. *J Neuropathol Exp Neurol* 13:212-220
292. Spiller W, Martin E (1912) The treatment of persistent pain of organic origin in the lower part of the body by division of the antero-lateral column of the spinal cord. *JAMA* 58:1489-1490
293. Standley JM (2002) A meta-analysis of the efficacy of music therapy for premature infants. *J Pediatr Nurs* 17:107-113
294. Standley JM, Moore RS (1995) Therapeutic effects of music and mother's voice on premature infants. *Pediatr Nurs* 21:509-512
295. Sternbach RA, Tursky B (1964) On the psychophysical power function in electric shock. *Psychosomatic Science* 1:217-218
296. Stevens B, Johnston C, Franck L, Petryshen P, Jack A, Foster G (1999) The efficacy of developmentally sensitive interventions and sucrose for relieving procedural pain in very low birth weight neonates. *Nurs Res* 48:35-43
297. Stevens B, Johnston C, Petryshen P, Taddio A (1996) Premature infant Pain Profile: development and initial validation. *Clin J Pain* 12:13-22

298. Stevens B, Johnston C, Taddio A, Gibbins S, Yamada J (2010) The premature infant pain profile: evaluation 13 years after development. *Clin J Pain*, 26:813-830
299. Stevens B, Johnston C, Taddio A, Jack A, Narciso J, Stremler R, Koren G, Aranda J (1999) Management of pain from heel lance with lidocaine-prilocaine (EMLA) cream: is it safe and efficacious in preterm infants? *J Dev Behav Pediatr* 20:216-221
300. Stevens B, Yamada J, Beyene J, Gibbins S, Petryshen P, Stinson J, Narciso J (2005) Consistent management of repeated procedural pain with sucrose in preterm neonates: is it effective and safe for repeated use over time? *Clin J Pain* 21:543-548
301. Stevens B, Yamada J, Ohlsson A (2010) Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev*
302. Stevens B, Johnston C, Grunau RV (1995) Issues of assessment of pain and discomfort in neonates. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 24:849-855
303. Stockert K, Schneider B, Porenta G, Rath R, Nissel H, Eichler I (2007) Laser acupuncture and probiotics in school age children with asthma: a randomized, placebo-controlled pilot study of therapy guided by principles of traditional chinese medicine. *Pediatr Allergy Immunol* 18:160-166
304. Storm H, Fremming A (2002) Food intake and oral sucrose in preterms prior to heel prick. *Acta Paediatr* 91:555-560
305. Stör W, Irnich D, Rüdinger H (2002) Akupunkturausbildung heute - Stand und Standards. *Dt Zschr f Akup* 4:311-317
306. Ström-Olsen R, Tow PM (1949) Late social results of prefrontal leucotomy. *Lancet* 1:87-90
307. Sugita K, Doi T (1967) The effects of electrical stimulation on the motor and sensory system during stereotaxic operations. *Confin Neurol* 29:224-229
308. Swafford LI, Allen D (1968) Pain relief in the pediatric patient. *Med Clin North Am* 52:133
309. Sweet WH (1980) Central mechanisms of chronic pain (neuralgias and certain other neurogenic pain). In: Bonica J (ed) *Pain*. Raven Press, New York
310. Szolcsanyi J (1980) Effect of pain-producing chemical agents on the activity of slowly conducting afferent fibres. *Acta physiologica Academiae Scientiarum Hungaricae* 56:86

311. Taddio A, Goldbach M, Ipp M, Stevens B, Koren G (1995) Effect of neonatal circumcision on pain responses during vaccination in boys. *Lancet* 345:291-292
312. Taddio A, Shah V, Shah P, Katz J (2003) Beta-endorphin concentration after administration of sucrose in preterm infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 157:1071-1074
313. Tafani JA, Lazorthes Y, Danet B, Verdie JC, Esquerre JP, Simon J, Guiraud R (1989) Human brain and spinal cord scan after intracerebroventricular administration of iodine-123 morphine. *Int J Rad Appl Instrum B* 16:505-509
314. Tan CY, Statham B, Marks R, Payne PA (1982) Skin thickness measurement by pulsed ultrasound: its reproducibility, validation and variability. *Br J Dermatol* 106:657-667
315. Tanaka E, Inui K, Kida T, Miyazaki T, Takeshima Y, Kakigi R (2008) A transition from unimodal to multimodal activations in four sensory modalities in humans: an electrophysiological study. *BMC Neurosci* 9:116
316. Tasker R, Organ LW, Hawrylyshyn PA (1982) The thalamus and midbrain of man. A physiological atlas using electrical stimulation. In: Wilkins RH (ed) *Division of American Lectures in Neurosurgery*. Charles C Thomas, Springfield
317. Tasker R (1984) Stereotaxic surgery. In: Wall PD, Melzack R (eds) *Textbook of Pain*. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp 639-655
318. Teixeira JM, Glover V, Fisk NM (1999) Acute cerebral redistribution in response to invasive procedures in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 181:1018-1025
319. Tiplt A, Tessenow H, Irnich, D (2009) Studien zum Lingshu als Beitrag zur Bewertung klinischer Akupunkturstudien - Punktlokalisierung, Stichtiefe, De Qi. *Dt Zschr f Akup* 1:15-20
320. Tobin DM, Bargmann CI (2004) Invertebrate nociception: behaviors, neurons and molecules. *J Neurobiol* 61:161-174
321. Unschuld PU (1996) Schmerz als Faktum und Gefühl. Reaktionen und Interpretationen in historisch-kulturellem Kontext. *Perinatalmedizin* 8:100-106
322. Unschuld PU (1997) *Chinesische Medizin*. CH Beck
323. Usichenko TI, Kuchling S, Witstruck T, Pavlovic D, Zach M, Hofer A, Merk H, Lehmann C, Wendt M (2007) Auricular acupuncture for pain relief after ambulatory knee surgery: a randomized trial. *CMAJ* 176:179-183

324. Uyan ZS, Bilgen H, Topuzoglu A, Akman I, Ozek E (2008) Comparison of three neonatal pain scales during minor painful procedures. *J Matern Fetal Neonatal Med* 21:305-308
325. Vallbo AB, Hagbarth KE (1968) Activity from skin mechanoreceptors recorded percutaneously in awake human subjects. *Exp Neurol* 21:270-289
326. van Gemert MJ, Jacques SL, Sterenborg HJ, Star WM (1989) Skin optics. *IEEE Trans Biomed Eng* 36:1146-1154
327. von Reichenbach K (1850) *Physikalisch-physiologische Untersuchungen über die Dynamide des Magnetismus, der Elektrizität, der Wärme, des Lichtes, der Krystallisation, des Chemismus in ihren Beziehungen zur Lebenskraft.* Friedrich Vieweg, Braunschweig
328. Wall PD (1964) Presynaptic control of impulses at the first central synapse in the cutaneous pathway. *Prog Brain Res* 12:92-118
329. Wall PD (1984) Introduction. In: Wall PD, Melzack R (eds) *Textbook of Pain.* Churchill Livingstone, Edinburgh, pp 1-16
330. Wall PD (1984) *Textbook of Pain.* Churchill Livingstone, Edinburgh
331. Wall PD, Cronly-Dillon JR (1960) Pain, itch, and vibration. *Arch Neurol* 2:365-375
332. Wall PD, Sweet WH (1967) Temporary abolition of pain in man. *Science* 155:108-109
333. Wan S, Parrish JA, Anderson RR, Madden M (1981) Transmittance of nonionizing radiation in human tissues. *Photochem Photobiol* 34:679-681
334. Wancura-Kampik I (2009) *Segment-Anatomie.* Urban und Fischer, München
335. Wang H, Woolf CJ (2005) Pain TRPs. *Neuron* 46:9-12
336. Waylonis GW, Wilke S, O'Toole D, Waylonis DA, Waylonis DB (1988) Chronic myofascial pain: management by low-output helium-neon laser therapy. *Arch Phys Med Rehabil* 69:1017-1020
337. Weidenhammer W, Menz G, Streng A, Linde K, Melchart D (2006) Acupuncture for chronic pain patients. treatment outcomes - the role of the acupuncturist. *Schmerz*, 20:418; 420-421; 424-432.

338. Weisenberg M (1984) Cognitive aspects of pain. In: Wall PD, Melzack R (eds) Textbook of pain. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp 162-172
339. Weizenbaum J (1976) Computer Power and Human Reason. From Judgement to Calculation. WH Freeman and Company
340. White AR, Ernst E (1999) A systematic review of randomized controlled trials of acupuncture for neck pain. *Rheumatology* 38:143-147
341. White JC, Sweet WH (1955) Pain, its mechanisms and neurosurgical control. Thomas, Springfield
342. White JC, Sweet WH (1969) Pain and the neurosurgeon. Charles C Thomas, Springfield
343. Whitelaw A, Sleath K (1985) Myth of the marsupial mother: home care of very low birth weight babies in bogota, colombia. *Lancet* 1:1206-1208
344. Whittaker P (2004) Laser acupuncture: past, present, and future. *Lasers Med Sci* 19:69-80
345. Wilhelm R, Diederichs U (2005) I-ging: das Buch der Wandlungen. Dt. Taschenbuch-Verlag, München
346. Willis, WD (1983) The spinothalamic tract. In: Rosenberg R (ed) The clinical neurosciences. Churchill Livingstone, Edinburgh
347. Willis WD (1984) The origin and destination of pathways involved in pain transmission. In: Wall PD, Melzack R (eds) Textbook of Pain. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp 88-99
348. Willis WD, Kenshalo DR, Leonard RB (1979) The cells of origin of the primate spinothalamic tract. *J Comp Neurol* 188:543-573
349. Wilson DH, Chang AE (1974) Bilateral anterior cingulectomy for the relief of intractable pain. Report of 23 patients. *Confinia Neurologica* 36:61-68
350. Witte W, Stein C (2010) History, Definitions, and Contemporary Viewpoints. In: Kopf A, Patel NB (eds) Guide to Pain Management in Low-Resource Settings. International Association for the Study of Pain, Seattle, pp 3-7
351. Wolstencroft, JH (1964) Reticulospinal neurones. *J Physiol* 174:91-108
352. Woolf CJ, Ma Q (2007) Nociceptors - noxious stimulus detectors. *Neuron* 55:353-364

353. Yaksh, TL (1987) Spinal opiates: a review of their effect on spinal function with emphasis on pain processing. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 85:25-37
354. Yaksh TL (1997) Pharmacology and mechanisms of opioid analgesic activity. *Acta Anaesthesiol Scand* 41:94-111
355. Yaksh TL, Yeung JC, Rudy TA (1976) Systematic examination in the rat of brain sites sensitive to the direct application of morphine: observation of differential effects within the periaqueductal gray. *Brain Res* 114:83-103
356. Young S, Bolton P, Dyson M, Harvey W, Diamantopoulos C (1989) Macrophage responsiveness to light therapy. *Lasers Surg Med* 9:497-505
357. Zenz M, Jurna I (2001) *Lehrbuch der Schmerztherapie*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart
358. Zervas NT (1969) Stereotaxic radiofrequency surgery of the normal and the abnormal pituitary gland. *N Engl J Med* 280:429-437

7 Anhang

7.1 Messwerte

Erläuterungen zu den erfassten Parametern am Ende dieses Kapitels

Tabelle 10

Patient Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Intervention	Laser	Gluk.	Laser	Laser	Gluk.	Gluk.	Laser	Laser	Gluk.	Laser
Geschlecht	w	m	w	m	w	w	w	m	w	w
Gestationsalter (Wochen+Tage)	39+0	38+1	40+1	38+6	40+3	37+6	38+5	36+3	38+5	41+4
Gewicht (g)	3430	2750	3530	2890	3440	2370	3200	2920	2780	2870
Lebensalter (d)	4	3	3	3	3	4	4	3	3	3
Pulsdiff. (1/Min.)	35	16	-41	-10	nv	-11	nv	nv	nv	nv
O ₂ -Differenz(%)	1	-8	-2	-1	nv	-2	nv	nv	nv	nv
Lanzettenstiche	1	1	1	4	1	1	2	2	2	1
Dauer BE (Sek.)	107	117	43	266	218	175	156	138	157	170
Schrei-Latenz (Sek.)	1	1	1	1	1	17	1	1	2	2
Schreizeit vor BE (%)	15	0	10	0	4	0	100	19	0	0
Schreizeit bei BE (%)	87	40	91	83	89	2	100	100	64	79
Schreizeit 1.Min nach BE (%)	38	0	100	68	95	0	97	37	70	23
PIPP	10	6	9	8	9	3	9	8	10	6
NIPS	7	7	7	6	7	3	7	7	7	7
NIPS nach BE	6	3	7	6	7	0	5	1	7	3

BE = Blutentnahme; nv = nicht vorhanden

Tabelle 11

Patient Nr.	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Intervention	Gluk.	Laser	Gluk.	Laser	Laser	Gluk.	Laser	Laser	Gluk.	Laser
Geschlecht	m	m	w	m	w	w	m	m	m	m
Gestationsalter (Wochen+Tage)	38+3	38+3	38+4	41+0	37+6	40+4	38+2	38+2	37+6	40+3
Gewicht (g)	3400	2740	2950	3680	2600	3560	2480	2550	3480	3570
Lebensalter (d)	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Pulsdiff. (1/Min.)	-39	-5	nv	nv	-18	nv	nv	-3	35	nv
O ₂ -Differenz(%)	-3	-10	nv	nv	-8	nv	nv	-2	-3	nv
Lanzettenstiche	3	1	2	3	2	2	3	1	2	1
Dauer BE (Sek.)	204	171	151	185	174	195	167	192	189	62
Schrei-Latenz (Sek.)	5	1	1	nv	1	6	nv	1	2	1
Schreizeit vor BE (%)	0	0	0	51	3	0	3	12	0	80
Schreizeit bei BE (%)	19	96	44	88	87	95	93	77	61	100
Schreizeit 1.Min nach BE (%)	0	73	0	87	100	48	77	58	0	63
PIPP	5	10	6	6	12	10	6	6	11	8
NIPS	4	7	7	7	7	7	6	6	6	7
NIPS nach BE	0	5	5	7	7	5	6	2	1	0

BE = Blutentnahme; nv = nicht vorhanden

Tabelle 12

Patient Nr.	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Intervention	Laser	Gluk.	Gluk.	Laser	Gluk.	Laser	Gluk.	Gluk.	Gluk.	Laser
Geschlecht	w	m	m	m	w	m	w	w	w	w
Gestationsalter (Wochen+Tage)	38+1	40+5	38+0	40+6	39+4	38+3	40+5	39+4	40+2	40+4
Gewicht (g)	3340	3060	3060	4000	2880	3390	3560	2830	2660	3280
Lebensalter (d)	3	3	4	3	3	3	4	3	3	3
Pulsdiff. (1/Min.)	nv	31	28	12	nv	nv	nv	nv	-1	nv
O ₂ -Differenz (%)	nv	0	1	0	nv	nv	nv	nv	-10	nv
Lanzettenstiche	1	1	2	1	3	2	2	4	3	2
Dauer BE (Sek.)	69	170	176	107	189	223	243	574	518	120
Schrei-Latenz (Sek.)	2	1	22	8	1	5	2	3	4	3
Schreizeit vor BE (%)	75	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Schreizeit bei BE (%)	90	32	45	49	52	37	92	87	90	9
Schreizeit 1. Min nach BE (%)	100	0	7	3	0	22	22	22	20	0
PIPP	8	7	10	6	5	3	9	9	12	5
NIPS	7	3	6	6	6	6	7	7	7	4
NIPS nach BE	7	2	1	2	4	3	5	5	2	4

BE = Blutentnahme; nv = nicht vorhanden

Tabelle 13

Patient Nr.	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
Intervention	Laser	Gluk.	Laser	Laser	Gluk.	Gluk.	Laser	Gluk.	Laser	Laser
Geschlecht	m	w	m	m	m	m	m	w	w	w
Gestationsalter (Wochen+Tage)	39+3	37+3	40+0	40+0	39+2	39+1	40+1	40+1	39+6	41+0
Gewicht (g)	2970	2910	3100	3150	3320	3710	3700	2350	3270	3430
Lebensalter (d)	3	3	3	3	4	4	4	3	3	3
Pulsdiff. (1/Min.)	nv	-15	32	nv	19	35	nv	nv	nv	nv
O ₂ -Differenz (%)	nv	-3	3	nv	-3	0	nv	nv	nv	nv
Lanzettenstiche	2	3	1	1	3	1	1	5	1	1
Dauer BE (Sek.)	224	256	174	105	184	96	76	307	90	247
Schrei-Latenz (Sek.)	1	1	1	1	2	0	nv	1	nv	1
Schreizeit vor BE (%)	3	4	57	43	0	0	71	0	90	0
Schreizeit bei BE (%)	59	69	100	96	44	80	100	90	58	83
Schreizeit 1. Min nach BE (%)	60	32	8	77	28	0	98	0	52	65
PIPP	5	6	7	7	8	10	8	9	6	9
NIPS	7	6	7	7	7	7	7	7	6	6
NIPS nach BE	6	6	5	5	5	3	7	0	5	0

BE = Blutentnahme; nv = nicht vorhanden

Tabelle 14

Patient Nr.	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
Intervention	Gluk.	Gluk.	Laser	Laser	Laser	Gluk.	Gluk.	Gluk.	Laser	Gluk.
Geschlecht	w	w	w	m	w	w	w	w	w	m
Gestationsalter (Wochen+Tage)	40+6	41+0	40+0	37+0	36+0	36+0	39+0	40+6	40+1	40+0
Gewicht (g)	3220	3610	3010	2840	2120	2520	3400	3150	4460	3560
Lebensalter (d)	4	3	4	3	3	3	3	3	4	3
Pulsdiff. (1/Min.)	-12	46	nv	nv	nv	20	nv	32	2	4
O ₂ -Differenz(%)	-1	-3	6	nv	nv	0	nv	-5	0	0
Lanzettenstiche	2	2	1	2	1	1	1	3	1	1
Dauer BE (Sek.)	182	177	131	306	190	166	113	456	82	112
Schrei-Latenz (Sek.)	45	1	2	1	nv	21	30	1	1	112
Schreizeit vor BE (%)	0	0	5	0	8	0	0	1	0	0
Schreizeit bei BE (%)	2	47	46	85	64	71	49	80	40	0
Schreizeit 1.Min nach BE (%)	0	13	50	5	32	62	100	15	10	0
PIPP	3	10	7	9	8	14	9	17	3	2
NIPS	0	6	5	6	7	6	6	7	7	2
NIPS nach BE	0	5	6	1	4	7	6	0	6	0

BE = Blutentnahme; nv = nicht vorhanden

Erläuterungen zu den erfassten Parametern

Intervention	Art der Intervention eine Minute vor der Fersenpunktion des Patienten Laser = Laserakupunktur; Gluk. = 2 ml Glukoselösung 30 % per os
Geschlecht	m = männlich; w = weiblich
Gestationsalter	Schwangerschaftsdauer in Wochen und Tagen post conceptionem
Gewicht	Geburtsgewicht des Säuglings in Gramm
Lebensalter	Alter des Neugeborenen in Tagen
Pulsdiff.	Puls bei Fersenpunktion minus Puls eine Minute nach Punktion Wenn der zweite Messwert nicht vorlag, wurde dafür der Puls 2 oder 3 Minuten nach Fersenpunktion genommen Einheit in Schlägen/Minute
O ₂ -Differenz	Arterielle O ₂ -Sättigung vor der Fersenpunktion minus O ₂ -Sättigung eine Minute nach Punktion. Wenn der erste Messwert nicht vorlag, wurde dafür der Puls eine Minute vor Fersenpunktion genommen. Wenn der zweite Messwert nicht vorlag, wurde dafür der Puls 2 oder 3 Minuten nach Fersenpunktion genommen. Einheit: Prozent
Lanzettenstiche	Anzahl der Fersenpunktionen, die zur Blutentnahme benötigt wurden
Dauer BE	Dauer der Blutentnahme: beginnt mit der Fersenpunktion und endet sobald die Ferse des Neugeborenen nicht mehr gequetscht wird
Schrei-Latenz	Latenzzeit in Sekunden zwischen Fersenpunktion und erstem Schrei des Neugeborenen
Schreizeit vor BE	prozentuale Schreizeit zwischen Intervention und Fersenpunktion
Schreizeit bei BE	prozentuale Schreizeit während der Blutentnahme
Schreizeit 1. Min nach BE	prozentuale Schreizeit während der ersten Minute nach Beendigung der Blutentnahme
PIPP	PIPP Schmerzscore zum Zeitpunkt der Fersenpunktion
NIPS	NIPS Schmerzscore während der 1. Minute der Blutentnahme
NIPS nach BE	NIPS Schmerzscore während der 1. Minute nach Ende der Blutentnahme

7.2 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1 Taiji-Zeichen umgeben von 8 Trigrammen
- Abbildung 2 Das chinesische Schriftzeichen “Qi“
- Abbildung 3 Der Laser als kohärente Lichtquelle
- Abbildung 4 Lokalisation des Punktes Dickdarm 4
- Abbildung 5 Lokalisation des Punktes Magen 44
- Abbildung 6 Lokalisation des Punktes Shenmen
- Abbildung 7 Boxplot-Diagramme der PIPP-Werte bei Blutentnahme für beide Interventionsgruppen
- Abbildung 8 Boxplot-Diagramme der NIPS-Werte beider Interventionsgruppen für die 1. Minute während und nach Blutentnahme
- Abbildung 9 Boxplot-Diagramme der prozentualen Schreizeiten beider Interventionsgruppen für die Zeitpunkte vor, während und in der 1. Minute nach Blutentnahme für beide Interventionsgruppen

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Premature Infakt Pain Profile (PIPP)
Tabelle 2	Neonatal Infant Pain Score (NIPS)
Tabelle 3	Charakteristik der 50 Neugeborenen, die vor Fersenpunktion mit Glukoselösung 30 % oder Laserakupunktur behandelt wurden
Tabelle 4	Signifikante Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen
Tabelle 5	Auswertung der PIPP-Schmerzscores beider Interventionsgruppen
Tabelle 6	Auswertung der PIPP-Schmerzscores beider Interventionsgruppen bei Ignorierung der Messwerte des Pulsoxymeters
Tabelle 7	Auswertung der NIPS-Schmerzscores beider Interventionsgruppen
Tabelle 8	Auswertung der Schreizeiten beider Interventionsgruppen
Tabelle 9	Auswertung der PIPP-Schmerzscores beider Interventionsgruppen bei erfolgreicher Messung von O ₂ -Sättigung und Puls
Tabelle 10-14	Messwerte der 50 Patienten

7.4 Patienteninformation

1

Wissenschaftliche Untersuchung der Kliniken für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik für allgemeine Pädiatrie und Neonatologie (Direktor: Prof. Dr. med. L. Gortner)

Wirksamkeit von Glukose und Laserakupunktur als Schmerzprävention bei Fersenpunktionen von Neugeborenen. Prospektive, randomisierte, geblindete, klinische Studie

Patienteninformation

Sehr geehrte Eltern/Erziehungsberechtigte,

mit diesem Schreiben möchten wir Sie über die oben genannte Behandlung informieren. Wir bitten Sie, es sorgfältig durchzulesen und sich bei Unklarheiten an den Arzt zu wenden, der mit Ihnen ein ausführliches Aufklärungsgespräch führen wird.

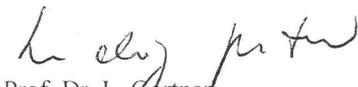
Die bei Ihrem Kind geplante und notwendige Fersenblutentnahme für das Neugeborenen-Screening ist für das Kind schmerzhaft. Wir wissen, dass man durch die Gabe einer Zuckerlösung in die Mundhöhle kurz vor der Untersuchung den Schmerz beim Einstich reduzieren kann. Aus Studien, die bei erwachsenen Patienten durchgeführt wurden, wissen wir, dass Akupunktur Schmerzen lindern, bzw. Schmerzentstehung vermindern kann. Bei Neugeborenen liegen darüber noch keine Untersuchungen vor. Bevor Ihr Kind eine Routine-Fersenblutentnahme bekommt, wird es einer von 2 Gruppen zugeteilt. Eine Gruppe bekommt vor der Entnahme einige Tropfen Zuckerlösung in den Mund und die zweite Gruppe bekommt eine wenige Sekunden dauernde Laserakupunktur an Hand, Fuß und Ohr. Es wird ein spezieller Akupunkturlaser verwendet, der für das Kind völlig ungefährlich ist. Die Zuteilung in eine der 2 Gruppen erfolgt durch Los und Sie haben darauf keinen Einfluss.

Die im Rahmen der geplanten Studie erhobenen Daten werden in anonymisierter Form, also ohne Namensnennung, gesammelt und ausgewertet. Die Bestimmungen der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes sind gewährleistet. Wir weisen jedoch daraufhin, dass zu Kontrollzwecken den durch die Ethikkommission benannten speziell autorisierten Personen eine Einsichtnahme in Ihre Unterlagen gestattet wird. Mit Ihrem Einverständnis zur Teilnahme Ihres Kindes an der Studie stimmen Sie auch dieser Offenlegung zu. Wir versichern jedoch, dass die personenbezogenen Daten Ihres Kindes absolut vertraulich behandelt werden und nicht an die Öffentlichkeit gelangen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung werden in anonymisierter, zusammengefasster Form veröffentlicht. Die Erkenntnisse aus dieser Untersuchung werden dadurch weiteren Patienten zugute kommen. In diesem Sinne hoffen wir auf die geschätzte Teilnahme Ihres Kindes an dieser Untersuchung.

Falls Sie sich entscheiden, Ihr Kind nicht an der Studie teilnehmen zu lassen oder Ihr Einverständnis widerrufen, entstehen Ihrem Kind aber dadurch keine Behandlungsnachteile.

Falls Sie mit der Untersuchung einverstanden sind, bitten wir Sie, Ihre Einwilligung in der umseitigen Einverständniserklärung mit Ihrer Unterschrift zu bestätigen.

Vielen Dank für Ihre Unterstützung und Ihr Verständnis


Prof. Dr. L. Gortner
Direktor der Klinik für allgemeine
Pädiatrie und Neonatologie


Dr. S. Gottschling
Facharzt für Kinder und Jugendmedizin
Spezielle Schmerztherapie
Akupunktur

7.5 Einverständniserklärung

Patienteneinverständniserklärung
zur wissenschaftlichen Studie

Wirksamkeit von Glukose und Laserakupunktur als Schmerzprävention bei Fersenpunktionen von Früh- und Neugeborenen. Prospektive, randomisierte, geblindete, klinische Studie.

Ich, _____ (Vorname) _____ (Name)
geboren am _____ bin über Inhalt, Zielsetzung sowie über Vorteile und Risiken der wissenschaftlichen Untersuchung ausführlich aufgeklärt worden. Außerdem hatte ich die schriftliche Information über diese Studie erhalten und gelesen. Ich habe die Aufklärung verstanden. Alle mich interessierenden Fragen über die möglichen Vor- und Nachteile sowie speziellen Risiken wurden erschöpfend beantwortet.

Ich bin einverstanden, dass mein Kind an dieser klinischen Studie teilnimmt.

Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung in die Teilnahme an der wissenschaftlichen Studie jederzeit ohne Angaben von Gründen widerrufen kann, ohne dass dadurch irgendwelche Nachteile entstehen.

Homburg, den _____

Ich habe keine weiteren Fragen _____

Ich wünsche ein persönliches Gespräch _____

Unterschrift des Sorgeberechtigten _____

7.6 Patienten-Erfassungsbogen

Patient Nr.:

Geschlecht:	
Gestationsalter:	
Lebensalter:	
Gewicht:	
Band / Timecode:	

Pulsfrequenz:	O2-Sättigung:
-1 Min:	-1 Min:
0 Min:	0 Min:
1 Min:	1 Min:
3 Min:	3 Min:

Sonstiges:

7.7 Danksagung

Ich möchte mich respektvoll bei all den Eltern bedanken, die mir ihre neugeborenen Kinder für diese Studie anvertraut haben.

Ich danke weiterhin dem Pflegepersonal der Neugeborenenstation der Uniklinik des Saarlandes für seine Unterstützung bei der Durchführung dieser Studie, sowie meinem Betreuer Herrn PD Dr. S. Gottschling für seine unermüdliche und vertrauensvolle Zusammenarbeit. Nicht zuletzt danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. L. Gortner für die freundliche und zuverlässige Unterstützung.

Meiner Familie danke ich für ihre stetige finanzielle sowie moralische Unterstützung.

7.8 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Christian Friedrich Ernst Sänger
Geburtsdatum	12. Dezember 1976
Geburtsort	Würzburg
Familienstand	ledig

Schulbildung

07/83 - 07/87	Pestalozzi Grundschule Fürth
08/87 - 06/96	Hardenberg-Gymnasium Fürth mit Abschluss der "Allgemeinen Hochschulreife"

Studium

10/97 - 06/02	Studium "Audiovisuelle Medien" an der Hochschule der Medien, Stuttgart, mit Abschluss "Diplom Ingenieur (FH) für Medientechnik"
10/03 - 11/10	Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes, Homburg(Saar), mit Approbation als Arzt 12/10

Arbeit

11/02 - 09/03	Werkstudent Firma Siemens, Erlangen, Geschäftsbereich "Power Generation", und "Transportation Systems"
seit 10/03	Assistent für Innere Medizin, Caritaskrankenhaus Dillingen

Publikationen

Sänger CFE, Dietrich N, Pelivani N, Borradori L, de Viragh PA (2011)
Hairy pinnae after Orchiectomy and Chemotherapy for Testicular Cancer: Acquired Localized Hypertrichosis of the Ears. *Dermatology* 222: 289-291