

DGAInfo

Aus den Wiss. Arbeitskreisen
Kinderanästhesie und Neuroanästhesie

Anästhetika-induzierte Neurotoxizität

Vorwort

Auf die Frage besorgter Eltern „Schadet Narkose meinem Kind?“ haben wir Anästhesisten bis vor einigen Jahren mit gutem Gewissen antworten können: „Nein, Narkose schadet Ihrem Kind nicht“.

Heute muss unsere Antwort differenzierter ausfallen. Wir haben klare Hinweise aus Tierversuchen, dass alle gängigen Anästhetika und Sedativa am sich entwickelnden ZNS zu Apoptose und morphologischen Änderungen mit konsekutiven Verhaltenspathologien führen, auch wenn diese Effekte dosisabhängig sowie wahrscheinlich auf bestimmte Abschnitte der ZNS-Entwicklung beschränkt sind und die Übertragbarkeit auf den Menschen unklar ist.

Die ersten Besorgnis erregenden Ergebnisse aus Tierversuchen [1-3] haben eine Reihe von Forschungsaktivitäten an Nagern, Primaten und zuletzt auch am Menschen induziert. Nach vielen Tierstudien und ersten retrospektiven Kohortenuntersuchungen am Menschen werden ab 2014 erste Ergebnisse randomisierter, kontrollierter Multi-Center-Studien bei Neugeborenen und Säuglingen erwartet.

Bis dahin gilt es, die vorhandenen Daten sachlich zu bewerten und einen gemeinsamen „Fahrplan“ zu entwickeln, wie Anästhesisten mit dem Thema Neurotoxizität durch Anästhetika umgehen sollen.

Die nachfolgende Stellungnahme der Wissenschaftlichen Arbeitskreise Kinder- und Neuroanästhesie der DGA soll

dabei behilflich sein. Sie fasst die Ergebnisse der bisher vorhandenen Studien zusammen, diskutiert die Frage der Übertragbarkeit auf den Menschen und gibt Empfehlungen für den klinischen Alltag und die Kommunikation mit Eltern und Angehörigen.

Bei aller wissenschaftlichen Diskussion ist es der DGA wichtig, einen zentralen Punkt herauszuheben: es gibt keine Alternative zur Anästhesie bei indizierten Operationen!

Schmerz und Trauma führen bewiesenermaßen zu Spätfolgen, was mit allem Engagement vermieden werden muss. Eine kompetent durchgeführte Anästhesie unter Ausschöpfung multimodaler Schmerzkonzepte scheint nach dem derzeitigen Wissensstand keine Schädigung am sich entwickelnden ZNS zu induzieren.



Prof. Dr. med.
Gabriele Nöldge-Schomburg
Präsidentin der DGA



Prof. Dr. med. Christian Werner
Vizepräsident der DGA

Für den Wissenschaftlichen Arbeitskreis Kinderanästhesie:

K. Becke

Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, Cnopf'sche Kinderklinik/
Klinik Hallerwiese, Nürnberg
(Chefärztin: Dr. K. Becke)

M. Schreiber

Klinik für Anästhesiologie,
Universitätsklinikum Ulm
(Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. M. Georgieff)

C. Philippi-Höhne

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
und Intensivtherapie,
Universitätsklinikum Leipzig
(Direktor: Prof. Dr. U.X. Kaisers)

J. Strauß

Klinik für Anästhesie, perioperative
Medizin und Schmerztherapie,
HELIOS Klinikum Berlin-Buch
(Chefarzt: Prof. Dr. J. Strauß)

Für den Wissenschaftlichen Arbeitskreis Neuroanästhesie:

K. Engelhard

Klinik für Anästhesiologie,
Universitätsmedizin der Johannes
Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. C. Werner)

B. Sinner

Klinik für Anästhesiologie,
Universität Regensburg
(Direktor: Prof. Dr. B.M. Graf, M.Sc.)

Stellungnahme

Problematik der potentiellen Neurotoxizität von Anästhetika

Obwohl Anästhetika nach einem neuronalen Schaden im Tiermodell eine protektive Wirkung entfalten können, scheinen sie den neuronalen Verband eines sich in Entwicklung befindlichen gesunden Gehirns zu schädigen und führen im Tiermodell zu kognitiven Langzeitdefiziten. Die tierexperimentellen und retrospektiv erhobenen humanen Studien, die die potentielle Neurotoxizität von Anästhetika auf das immature Gehirn untersucht haben, werden in der vorliegenden Stellungnahme diskutiert.

Abschließend werden Empfehlungen zur Narkosedurchführung und zur Interaktion mit den Eltern von Früh-, Neugeborenen und Kleinkindern, bei denen eine Anästhesie durchgeführt werden muss, gegeben.

Tierexperimentelle Studien

Der potentiell schädigende Effekt von Anästhetika auf die Synaptogenese, das Verhalten von Ratten und die Induktion des programmierten Zelltodes (Apoptose) ist bereits in den 80er und 90er Jahren beschrieben worden [1,2]. Im Jahr 2003 wurde bei neugeborenen Ratten ein Zusammenhang zwischen der Anästhetikaexposition, dem Auftreten neuronaler Apoptose und Verhaltensauffälligkeiten nachgewiesen [3]. In dieser Studie führte eine 6-stündige Gabe von Isofluran, Stickoxydul und Midazolam zur Apoptose von Neuronen und Lerndefiziten. Inzwischen konnte dieser Zusammenhang auch in anderen Tierspezies (Maus, Schwein, Rhesus-Affen) gezeigt werden, und es scheint so, dass alle Anästhetika neuronale Differenzierungsstörungen und Apoptose in einem sich entwickelnden Gehirn induzieren können. Diese führten zu neurokognitiven Defiziten, die auch noch Wochen nach Exposition nachweisbar waren [4-7]. In den meisten tierexperimentellen Studien

wurden die Anästhetika allerdings in hohen Dosierungen, über einen langen Zeitraum und/oder repetitiv appliziert, was bei der Diskussion der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen berücksichtigt werden sollte.

Pathophysiologische Überlegungen

Bislang konnten der oder die Pathomechanismen für die Induktion von Apoptose und einer damit verbundenen neurokognitiven Funktionseinschränkung nicht geklärt werden. Annähernd 50% der unreifen Neurone des sich in Entwicklung befindlichen Gehirns sterben physiologischerweise bis zur vollständigen Gehirnentwicklung durch Apoptose ab [8]. Als möglichen Mechanismus der anästhetikainduzierten Apoptose wird deshalb auch eine Beschleunigung oder das Vorziehen dieser physiologischen Apoptose diskutiert.

Für die neuronale Entwicklung und Differenzierung des unreifen Gehirns spielen neben den Wachstumsfaktoren auch die Neurotransmitter eine wichtige Rolle. Hierzu zählen der exzitatorische Transmitter Glutamat, der hauptsächlich am N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor wirkt, und der inhibitorische Transmitter gamma-Aminobuttersäure (GABA), der seine Wirkung über die Aktivierung von GABA-Rezeptoren entfaltet. Die Blockade von NMDA-Rezeptoren und die Aktivierung von GABA-Rezeptoren können in einem sich in der Entwicklung befindlichen Gehirn zur apoptotischen Neurodegeneration führen [9]. Als ein möglicher Mechanismus steht eine durch die Blockade veränderte Rezeptorexpression zur Diskussion, die die Neurone empfindlicher für exzitatorische Signale macht [10]. Da manche Anästhetika/Hypnotika (z.B. Ketamin, Inhalationsanästhetika, Propofol, Barbiturate, Benzodiazepine) den NMDA-Rezeptor ebenfalls blockieren bzw. GABA-Agonisten sind, könnte die dadurch verminderte neuronale Aktivität ein möglicher Me-

chanismus sein, über den Anästhetika im sich entwickelnden Gehirn Apoptose induzieren können.

Einen weiteren potentiell schädigenden Mechanismus könnte die Inhibition der Synaptogenese durch Anästhetika darstellen [11]. Möglicherweise bekommt dadurch das neu gebildete Neuron keine adäquate externe Stimulation und wird apoptotisch. Ein Grund hierfür könnte eine anästhesiebedingte Inhibition von Neutrophinen darstellen, wie durch den für das Überleben und die Integration neu generierter Neurone wichtigen Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF). Dies könnte zu einer Störung des Dendritenwachstums und der Synaptogenese führen [12,13].

Übertragbarkeit auf den Menschen?

Auch wenn die Übertragbarkeit der Ergebnisse im Tiermodell auf den Menschen theoretisch plausibel erscheint, ist die aktuelle Studienlage am Menschen noch nicht aussagekräftig genug, um einen klaren Zusammenhang zwischen Anästhesie und klinisch relevanter Neurodegeneration zu konstatieren. Dies begründet sich u.a. darauf, dass sich die Entwicklung des Gehirns zwischen den untersuchten Tierspezies und dem Menschen deutlich unterscheidet. So besteht die höchste neuronale Vulnerabilität in der Phase intensiver Synaptogenese. Diese erstreckt sich beim Nager etwa über die ersten 3 Wochen postnatal, beim Ferkel etwa über 20 Wochen, beim Meerschweinchen findet sie komplett in utero statt und beim Menschen mindestens bis zur Vollendung des zweiten Lebensjahres. Eine sechsstündige Anästhesie führt somit z.B. bei einer Ratte, bezogen auf die Dauer der intensiven Synaptogenese (3 Wochen), zu einer wesentlich längeren Interaktion zwischen potentiell schädigenden Anästhetika und dem sich entwickelnden Gehirn, als dies

beim Menschen (mindestens 100 Wochen) im Rahmen einer normalen Narkosedauer von 2-4 Stunden der Fall wäre.

Darüber hinaus waren für die tierexperimentellen Untersuchungen sehr viel höhere Anästhetikadosierungen erforderlich, als sie beim Menschen notwendig sind. Dies könnte auch für die verstärkte Apoptoseinduktion in tierexperimentellen Studien verantwortlich sein. Einen weiteren Kritikpunkt stellt die bei neugeborenen Nagern schlecht zu kontrollierende Homöostase, z.B. der Säure-Basenhaushalt, dar, die selbst einen erheblichen Einfluss auf die neuronale Integrität hat. In neueren Studien wird aber zunehmend auf eine gute Kontrolle dieser physiologischen Parameter Wert gelegt.

Alle Studien, die sich der Frage widmen, ob Anästhesie bis zum Kleinkindalter eine Lern- oder Verhaltensbeeinträchtigung verursachen, basieren bisher auf retrospektiv erhobenen Daten. Retrospektive Untersuchungen haben naturgemäß Limitationen, da der Beweis einer ursächlichen Koinzidenz von Lernbehinderung und stattgehabter Anästhesie fehlt. In einigen der retrospektiven Untersuchungen konnte eine erhöhte Inzidenz von Lernstörungen und Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern gefunden werden, die bis zum Alter von 3 oder 4 Jahren anästhesiert wurden [14-17]. Dies scheint vor allem dann der Fall zu sein, wenn die Kinder mehr als eine Narkose erhielten, die kumulative Narkosedauer mehr als 120 Minuten betrug oder die Kinder zum Zeitpunkt der Anästhesie jünger als ein halbes Jahr waren. Hingewiesen werden muss auf den Umstand, dass viele Kohortenstudien Kinder mit Leistenhernien betrachten. Diese Erkrankung hat eine hohe Assoziation mit Frühgeburtlichkeit und anderen Entwicklungsstörungen, eine spätere kognitive Dysfunktion kann daher ganz andere schwerwiegende Gründe jenseits des Kontextes „Anästhetika“ haben. Um diese Störfaktoren zukünftig zu vermeiden,

sind randomisierte, kontrollierte Studien im Vergleich zu Kohortenstudien besser geeignet.

Andere retrospektive Untersuchungen konnten keinen Zusammenhang zwischen der Narkoseexposition im Kindesalter und dem Auftreten von neurokognitiven Funktionsstörungen herstellen. Richtungsweisend ist hier eine Studie, die an eineiigen Zwillingen durchgeführt wurde [18]. In dieser Studie zeigten Kinder, die zum Zeitpunkt der Operation jünger als 3 Jahre alt waren, im späteren Leben vermehrt Lernprobleme und Verhaltensauffälligkeiten. Vergleicht man allerdings die genetisch identischen Zwillingspärchen, von denen nur jeweils ein Zwilling im Kindesalter operiert werden musste, direkt miteinander, so waren die Kinder in ihrem Lernverhalten und Benehmen nicht unterschiedlich. Es kann daher argumentiert werden, dass nicht die Anästhesie/Operation selber für Lernprobleme oder Verhaltensauffälligkeiten ursächlich ist, sondern möglicherweise Faktoren, die beide Zwillinge betrafen. Ähnlich zeigte eine große Kohortenstudie an 2.500 Kindern, die sich im ersten Lebensalter einer Inguinalherniotomie unterziehen mussten, dass für die operierten/anästhesierten Kinder im Vergleich mit ihren Altersgenossen 15-16 Jahre nach der Operation keine Unterschiede bezüglich des Lernerfolges bestanden. [19]. In einer anderen retrospektiven Studie war nach einer Sectio caesarea bei den Kindern retrospektiv die Inzidenz von Lernstörungen oder Verhaltensauffälligkeiten ebenfalls unabhängig vom Anästhesieverfahren (Allgemein- versus Spinalanästhesie) bzw. der Spontangeburt [20].

Eine Operation ist ein multifaktorieller Eingriff in die Integrität des Organismus, so dass die Anästhesie als alleinige Ursache sehr unwahrscheinlich ist. Neben der Hospitalisation per se kann keine scharfe Grenze zwischen operativem Eingriff, Anästhesie und Komorbidität in Bezug auf problematische Langzeiteffekte gezogen werden. Man muss

außerdem berücksichtigen, dass es in dem Zeitraum, den die o.g. Studien betrachten, durchaus üblich war, Kinder im Rahmen einer OP über Tage von den Eltern zu trennen, und dass eine adäquate Schmerztherapie gerade bei Säuglingen aus Angst vor Nebenwirkungen häufig unterlassen wurde. Darüber hinaus ist es schwierig, die unterschiedlichen psychologischen Erfahrungen der Kinder mit einzubeziehen. Sicher ist aber, dass sowohl eine unzureichende Anxiolyse als auch eine insuffiziente Schmerztherapie negative Folgen für die neurokognitive und psychomotorische Entwicklung der Kinder haben [21,22].

Seit einigen Jahren sind verstärkt wissenschaftliche Aktivitäten (u.a. Grundlagenforschung, klinische Untersuchungen mit Langzeit-Follow-up, Kohortenstudien) angelaufen, die sich der Thematik widmen. In den USA haben sich FDA (Food and Drug Administration), IARS (International Anesthesia Research Society), Fachgesellschaften, Patienten-/Eltern-, Industrie-, Regierungs- und Privatverbände zur Initiative „Smart Tots“ zusammengeschlossen mit dem Ziel, die bestehenden Wissenslücken systematisch aufzuarbeiten (www.smarttots.org) [23].

Derzeit wird versucht trotz der Problematik von prospektiv randomisierten Studien bei Kindern, den Effekt von Regionalanästhesie versus Allgemeinanästhesie im Neugeborenen/Säuglingsalter auf das spätere Verhalten zu untersuchen (GAS-Studie: A Multi-site Randomized Controlled Trial Comparing Regional and General Anesthesia for Effects on Neurodevelopmental Outcome and Apnea in Infants) [24]. Eine weitere Studie vergleicht die neurologische Entwicklung von Kindern nach Leistenhernienoperation in den ersten drei Lebensjahren mit der Entwicklung von nicht anästhesierten Geschwisterkindern (PANDA-Studie: Pediatric Anesthesia and Neurodevelopment Assessment) [24]. Erste aussagekräftige Ergebnisse der inzwischen gestarteten Studien werden frühestens in 3-5 Jahren erwartet.

Schlussfolgerungen und Empfehlungen für den klinischen Alltag, Empfehlungen für Anästhesien

Fest steht, dass der Verzicht auf eine adäquate Anästhesie bzw. ausreichende Schmerztherapie während einer indizierten Operation oder schmerzhaften Untersuchung schwere physische und emotionale Folgen für die betroffenen Kinder haben kann [21,22,25-27].

Zum heutigen Zeitpunkt können folgende Empfehlungen zur Durchführung von Anästhesien bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren gegeben werden:

Hinweise für das Elterngespräch:

Eltern sind durch den schnellen Informationsfluss via Internet in der Regel sehr gut informiert. Hauptmanko dieser Informationsquelle ist jedoch die Verfügbarkeit von verlässlichen, überprüften Informationen. Auf die nachvollziehbare Verunsicherung der Eltern muss in jedem Fall empathisch und sachlich eingegangen werden:

- Anästhesie verfolgt keinen Selbstzweck. Sie ist notwendig und unverzichtbar für indizierte Operationen. Der Verzicht auf eine adäquate Hypnose und/oder Analgesie hat für das Kind schädliche Auswirkungen.
- Es gibt kaum Hinweise, dass eine kompetent durchgeführte, klinisch gut überwachte Anästhesie mit modernen, kurz wirkenden Anästhetika negative Auswirkungen wie kognitive Entwicklungsstörungen oder Lernbehinderungen mit sich bringt.

Es sollen klare Definitionen von nicht-verschiebbaren Operation in den ersten beiden Lebensjahren im interdisziplinären Konsens vorliegen, z.B. Orchidopexie bei Hodenhochstand (28).

Mehrzeitige Eingriffe mit multiplen Anästhesien können vermieden werden, wenn chirurgisch die Möglichkeit des Kombinations- Eingriffes mit nur einer Anästhesie besteht.

Anästhetika können prinzipiell reduziert werden, wenn balancierte Anästhesieverfahren mit als sicher geltenden supplementierenden Maßnahmen zum Einsatz kommen: intraoperativ beginnende multimodale Schmerztherapie mit Einsatz von Opioiden, Nicht-Opioid- und Co-Analgetika sowie Lokal-/Regionalanästhesieverfahren.

Die Wissenschaftlichen Arbeitskreise Kinderanästhesie und Neuroanästhesie werden die Publikationen zum Thema weiterhin aufmerksam verfolgen und bewerten. Ein regelmäßiges Update wird im Rahmen der DGAI-Kongresse bzw. in A&I vorbereitet.

Literatur

1. Uemura E, Levin ED, Bowman RE: Effects of halothane on synaptogenesis and learning behavior in rats. *Exp Neurol* 1985;89(3):520-9. Epub 1985/09/01
2. Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M, Bittigau P, Vockler J, Dikranian K, et al: Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science* 1999; 283(5398):70-4. Epub 1999/01/05
3. Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, Benshoff ND, Dikranian K, Zorumski CF, et al. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci* 2003;23(3): 876-82. Epub 2003/02/08.
4. Zhu C, Gao J, Karlsson N, Li Q, Zhang Y, Huang Z, et al: Isoflurane anesthesia induced persistent, progressive memory impairment, caused a loss of neural stem cells, and reduced neurogenesis in young, but not adult, rodents. *J Cereb Blood Flow Metab* 30(5):1017-30. Epub 2010/01/14
5. Rizzi S, Ori C, Jevtovic-Todorovic V: Timing versus duration: determinants of anesthesia-induced developmental apoptosis in the young mammalian brain. *Ann NY Acad Sci* 1199:43-51. Epub 2010/07/17
6. Paule MG, Li M, Allen RR, Liu F, Zou X, Hotchkiss C, et al: Ketamine anesthesia during the first week of life can cause long-lasting cognitive deficits in rhesus monkeys. *Neurotoxicol Teratol* 33(2): 220-30. Epub 2011/01/19
7. Fredriksson A, Ponten E, Gordh T, Eriksson P: Neonatal exposure to a combination of N-methyl-D-aspartate and gamma-aminobutyric acid type A receptor anesthetic agents potentiates apoptotic neurodegeneration and persistent behavioral deficits. *Anesthesiology* 2007;107(3):427-36. Epub 2007/08/28
8. Blaschke AJ, Staley K, Chun J: Widespread programmed cell death in proliferative and postmitotic regions of the fetal cerebral cortex. *Development* 1996;122(4):1165-74. Epub 1996/04/01
9. Olney JW, Wozniak DF, Jevtovic-Todorovic V, Farber NB, Bittigau P, Ikonomidou C: Glutamate and GABA receptor dysfunction in the fetal alcohol syndrome. *Neurotox Res* 2002;4(4): 315-25. Epub 2003/06/28
10. Slikker W, Jr., Zou X, Hotchkiss CE, Divine RL, Sadovova N, Twaddle NC, et al: Ketamine-induced neuronal cell death in the perinatal rhesus monkey. *Toxicol Sci* 2007;98(1):145-58. Epub 2007/04/12
11. Lunardi N, Ori C, Erisir A, Jevtovic-Todorovic V: General anesthesia causes long-lasting disturbances in the ultrastructural properties of developing synapses in young rats. *Neurotox Res* 17(2):179-88. Epub 2009/07/25

12. Popic J, Pesic V, Milanovic D, Todorovic S, Kanazir S, Jevtovic-Todorovic V, et al: Propofol-induced changes in neurotrophic signaling in the developing nervous system in vivo. *PLoS ONE* 7(4):e34396. Epub 2012/04/13
13. Lemkuil BP, Head BP, Pearn ML, Patel HH, Drummond JC, Patel PM: Isoflurane neurotoxicity is mediated by p75NTR-RhoA activation and actin depolymerization. *Anesthesiology* 114(1):49-57. Epub 2010/12/21
14. Wilder RT, Flick RP, Sprung J, Katusic SK, Barbaresi WJ, Mickelson C, et al: Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology* 2009;110(4):796-804. Epub 2009/03/19
15. DiMaggio C, Sun LS, Li G: Early childhood exposure to anesthesia and risk of developmental and behavioral disorders in a sibling birth cohort. *Anesth Analg* 113(5):1143-51. Epub 2011/03/19
16. Kalkman CJ, Peelen L, Moons KG, Veenhuizen M, Bruens M, Sinnema G, et al: Behavior and development in children and age at the time of first anesthetic exposure. *Anesthesiology* 2009;110(4):805-12. Epub 2009/03/19
17. Flick RP, Katusic SK, Colligan RC, Wilder RT, Voigt RG, Olson MD, et al: Cognitive and behavioral outcomes after early exposure to anesthesia and surgery. *Pediatrics* 128(5):e1053-61. Epub 2011/10/05
18. Bartels M, Althoff RR, Boomsma DI: Anesthesia and cognitive performance in children: no evidence for a causal relationship. *Twin Res Hum Genet* 2009;12(3):246-53. Epub 2009/05/22
19. Hansen TG, Pedersen JK, Henneberg SW, Pedersen DA, Murray JC, Morton NS, et al: Academic performance in adolescence after inguinal hernia repair in infancy: a nationwide cohort study. *Anesthesiology* 2011;114(5):1076-85. Epub 2011/03/04
20. Sprung J, Flick RP, Wilder RT, Katusic SK, Pike TL, Dingli M, et al: Anesthesia for cesarean delivery and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology* 2009;111(2):302-10. Epub 2009/07/16
21. Bouza H: The impact of pain in the immature brain. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22(9):722-32. Epub 2009/06/16
22. Meyers EF, Muravchick S: Anesthesia induction techniques in pediatric patients: a controlled study of behavioral consequences. *Anesth Analg* 1977;56(4):538-42. Epub 1977/07/01
23. Ramsay JG, Rappaport BA: SmartTots: a multidisciplinary effort to determine anesthetic safety in young children. *Anesth Analg* 113(5):963-4. Epub 2011/10/25
24. Sun L: Early childhood general anaesthesia exposure and neurocognitive development. *Br J Anaesth* 105 Suppl 1:i61-8. Epub 2010/12/22
25. Anand KJ, Garg S, Rovnaghi CR, Narsinghani U, Bhutta AT, Hall RW: Ketamine reduces the cell death following inflammatory pain in newborn rat brain. *Pediatr Res* 2007;62(3):283-90. Epub 2007/06/07.
26. Rokyta R, Yamamotova A, Slamberova R, Franek M, Vaculin S, Hrubá L, et al: Prenatal and perinatal factors influencing nociception, addiction and behavior during ontogenetic development. *Physiol Res* 2008;57 Suppl 3:S79-88. Epub 2008/05/17
27. Anand KJ, Coskun V, Thrivikraman KV, Nemeroff CB, Plotsky PM: Long-term behavioral effects of repetitive pain in neonatal rat pups. *Physiol Behav* 1999;66(4):627-37. Epub 1999/07/01
28. www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/1/006-022.html

www.smarttots.org
www.iars.org/smarttots

Korrespondenzadresse

Dr. med. Karin Becke

Abteilung für Anästhesie und
Intensivmedizin
Cnopf'sche Kinderklinik / Klinik
Hallerwiese

Diakonie Neuendettelsau
St. Johannis-Mühlgasse 19
90419 Nürnberg, Deutschland

Tel.: 0911 3340-4900

Fax: 0911 3340-4911

E-Mail: Karin.Becke@diakonieneuendettelsau.de