

Pränatale und perinatale Schmerzempfindung

Stellungnahme des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer

Vorwort

Als Bilanz seiner lebenslangen wissenschaftlichen Beschäftigung mit der Humanembryologie hat Prof. Dr. E. Blechschmidt, Göttingen, noch 1984 resümiert: „... daß mit der Befruchtung das Wesen des Menschen in seiner individuellen Eigenart (einschließlich seiner seelischen Komponenten) gegeben ist und als Voraussetzung der Ontogenese betrachtet werden muß. Denn entwickeln kann sich nur, was dem Wesen nach bereits existiert. Anders ausgedrückt: Der Mensch entwickelt sich *als* Mensch und nicht *zum* Menschen.“

Diese Argumentation stützt sich auf jene Ergebnisse, die mit den modernen Forschungsmethoden der Humanembryologie erarbeitet worden sind. Darüber hinaus haben auch jene Befunde, die durch Sonographie gewonnen worden sind, die klinische Forschung für die Interpretation der intrauterin zu beobachtenden Entwicklung – vom Embryo zum Fetus und schließlich bis zur Geburt eines unreifen (= Frühgeborenen) oder eines reifen Neugeborenen – um wesentliche Einsichten sowohl im physiologischen als auch im pathologischen Bereich erweitert.

Der synoptische Vergleich von anatomisch-embryologischen mit sonographischen Befunden bei Embryo beziehungsweise Fetus in einer Schwangerschaft sowie die von der pränatalen Physiologie und Psychologie erarbeiteten Ergebnisse haben Aussagen zur Frage einer prä- und postnatalen Schmerzempfindung des Embryo beziehungsweise Feten sowie der medikamentösen Schmerzvermeidung ermöglicht.

Diese beiden Fragestellungen ergaben sich für den vom Wissenschaftlichen Beirat eingesetzten Arbeitskreis einerseits aus der Tatsache, daß die medizintechnischen Fortschritte auch das ungeborene Kind zu einem Patienten machen können, dessen Erkrankung nicht nur diagnostiziert, sondern auch (unter Umständen operativ) behandelt werden kann. Trotz einer derartigen intrauterinen ärztlichen Maßnahme sollte und kann die Schwangerschaft in der großen Mehrzahl derartiger Vorkommnisse ungestört fortgesetzt werden.

Als klassisches Beispiel sei die intrauterine Blutaustausch-Transfusion bei Unverträglichkeit der Rh-Blutgruppen zwischen Mutter und Kind erwähnt. Aber auch Nieren-Fehlbildungen und Zirkulationsstörungen des Liquor cerebrospinalis werden nicht selten in der Schwangerschaft sonographisch erkannt, so daß der Fetus ganz allgemein als potentieller Patient betrachtet und zur Vermeidung von motorischer Unruhe, möglicher Angst und Schmerzen an-

algetisch, hypnotisch oder anästhesiologisch – je nach Reifung seines schmerzleitenden und schmerzverarbeitenden Nervensystems – behandelt werden muß.

Derartige schmerzvermeidende Maßnahmen sind aber auch indiziert im Zusammenhang mit dem operativen Schwangerschaftsabbruch. Diese spezielle Problematik ist vor allem in den USA zunächst Gegenstand umfangreicher Erörterung in Presse, Rundfunk und Fernsehen gewesen. Anlaß hierzu gab insbesondere das TIME-Magazin (25. März 1985) mit einem Titelbild, auf dem ein Fetus abgebildet war, der – in einem sonographisch aufgezeichneten Film – während des operativen Schwangerschaftsabbruches seinen Mund weit geöffnet hatte, so daß er für den Betrachter laut zu schreien schien. Dieser Eindruck ist damals für den Leser glaubhaft verstärkt worden durch die Bild-Unterschrift „the silent scream“ (der schweigende Schrei). Von amerikanischen Fachleuten ist seinerzeit dieser Deutung mit wissenschaftlicher Argumentation widersprochen worden.

Auch in Deutschland ist die Frage der Vermeidung von motorischer Unruhe, möglicher Angst und Schmerzen bei Mutter und Fetus während medizinisch begründeter intrauteriner Maßnahmen ganz allgemein und bei dem operativ vorgenommenen Schwangerschaftsabbruch im besonderen eine sehr aktuelle und in der Öffentlichkeit ebenfalls erörterte Thematik.

Es war – neben anderen (zum Beispiel kirchlichen) Verbänden und Gruppen – insbesondere die „Juristenvereinigung Lebensrecht e. V.“, die sich der Bewußtmachung dieser Frage nach einer angemessenen Schmerzvermeidung beim operativen Schwangerschaftsabbruch mit sehr durchdachten juristischen und ethischen Argumenten während einer mehrjährigen, sachlich geführten Aussprache in der Öffentlichkeit angenommen hat.

Wenngleich eine zusammenfassende, monographische Darstellung des Problems der Anwendung von Sedativa, Hypnotika und weitergehenden anästhesiologischen Maßnahmen für den Fetus als Patient und in der besonderen Situation des Schwangerschaftsabbruches derzeit noch fehlt, ist und war der Arzt dennoch – aufgrund des hippokratischen Eides und auch unter berufsrechtlichen Gesichtspunkten – zu angemessenen analgetischen Maßnahmen verpflichtet.

In dieser Empfehlung werden nun die erkennbaren Grenzen für den Handlungs- und Entscheidungs-Spielraum des Arztes im Hinblick auf die Mutter und ihr ungeborenes, vor Schmerzen zu schützendes Kind – nach dem derzeitigen Kenntnis- und Wissensstand – dargelegt.



Dr. med. Karsten Vilmar
Präsident der Bundesärztekammer
und des Deutschen Ärztetages



Prof. Dr. med. Klaus-Ditmar Bachmann
Vorsitzender des
Wissenschaftlichen Beirates der
Bundesärztekammer

1. Einleitung

Es war lange Zeit üblich, Säuglinge und Kleinkinder im Vergleich zu Erwachsenen als weniger schmerzempfindlich zu betrachten und die Reaktionen von Früh- und Neugeborenen auf Schmerzreize als subkortikal (und somit unbewußt) ablaufende Reflexe einzustufen (zum Beispiel 20). Der Schmerz ist dabei zwar zutreffend als ein subjektives Erlebnis betrachtet, aber nahezu ausschließlich der bewußten, mitteilungs-fähigen, also kognitiv erlebten Welt des Erwachsenen zugeordnet worden. Dies wird zunehmend als Fehleinschätzung erkannt (1, 2, 6, 7, 17).

2. Fragestellung

Als Konsequenz der kurz skizzierten Situation ergibt sich die inzwischen weltweit zur Diskussion stehende Frage nach der Indikation von sedierenden und/oder anästhesiologischen Maßnahmen zur Ausschaltung von Schmerzen bei Embryonen oder Feten während intrauteriner Eingriffe sowie bei Operationen an Neugeborenen.

Die Antwort auf diese Frage wird sich auf entsprechende morphologische, neurophysiologische und biochemische Befunde sowie auf klinische Beobachtungen stützen.

Allerdings ist zu bedenken, daß die Entwicklung vom befruchteten Ei bis zum reifen Neugeborenen innerhalb von etwa 280 Tagen als stufenloses Kontinuum abläuft. Es werden dabei zwar stetige, aber momentan nicht als deutliche Realisationsstufen erkennbare Fortschritte von Form, Struktur und Funktion des Embryo beziehungsweise Feten gemacht (10). Aber auch ohne markante Einschnitte gelingt eine hinreichend zuverlässige Abgrenzung von Zeit-Zonen, in denen Schmerzempfindung mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit nicht möglich, in denen sie wahrscheinlich und in denen sie als sicher vorhanden anzusehen ist.

3. Schmerz: Definition, Kategorien und Schmerzleitung

3.1 Definition: „Die heute gültige wissenschaftliche Definition der International Association for the Study of Pain von 1979 (21, 27) beschreibt Schmerz als eine unangenehme, sensorische und emotionale Erfahrung, die mit einer tatsächlichen oder potentiellen Schädigung von Gewebe verbunden ist oder als eine solche beschrieben wird.“

Die Schmerzempfindung und Schmerzverarbeitung erfolgen durch örtliche Aufnahme der Schmerzreize (Nozizeption) und „Verarbeitung“ der Informationen im Zentralnervensystem (ZNS). Das *Ergebnis* dieser Transformation des Schmerzreizes im ZNS sind reflektorisch-motorische, vegetative, neurophysiologische, neurochemische und affektive Reaktionen, aber möglicherweise auch unbewußte und/oder bewußte Erinnerungen sowie daraus resultierende Verhaltensänderungen, zum Beispiel „Vermeidungs-Verhalten“ (5). „Schmerz ist immer subjektiv. Jeder Mensch lernt die Anwendung des Begriffes durch Erfahrungen, die mit einer Verletzung im frühen Kindesalter verbunden sind“ (21).

3.2 Grundsätzlich ist Schmerz unter zwei Bedingungen möglich:

3.2.1 *Schmerz bei vollem Bewußtsein* führt zu einem komplexen psychophysisch manifest werdenden *Schmerz-erlebnis* mit den verschiedenartigen, unter 3.1 aufgeführten Reaktions-Mustern.

3.2.2 *Schmerz ohne Bewußtsein* führt zu keinem *Schmerz-erlebnis*, wohl aber zu verschiedenartigen (unbewußt bleibenden) Äquivalenten der *Schmerzempfindung* (zum Beispiel motorisch als „Fluchtreflex“ über die zugehörige spinale Ebene). Diese Vorgänge sind von den Physiologen zunächst in Tierexperimenten erkannt und dann auch beim Menschen nachgewiesen und als *Nozizeption* bezeichnet worden (29).

3.3 *Psycho-physiologische „Komponenten“ des Schmerzes* (28, 29) sind:

- sensorische neurale Elemente,
- vegetative Reaktionen,
- motorische Reaktionen,
- affektive Reaktionen,
- Konditionierung von Vermeidungs-Verhalten,
- kognitives Wahrnehmen, Reagieren, Erleben und Bewältigen.

3.4 Die *Schmerzleitung* in einem *funktionstüchtigen ZNS* beginnt - bei vollem Bewußtsein ebenso wie bei Bewußtlosigkeit - nach einem entsprechenden, peripheren Reiz an den freien Nervenendigungen, die als *Nozizeptoren* in allen Geweben vorkommen. Nach dieser Nozizeption wird der Schmerz über die markhaltigen, schnell leitenden A-delta-Fasern („helle“ Schmerzqualität) und die marklosen, langsam leitenden C-Fasern („dumpfer“ Schmerz) weitergeleitet. Schon auf der Ebene des Rückenmarkes können erste erkennbare Reaktionen (zum

Beispiel Fluchtreflexe) auftreten. Um das Trauma als *Schmerz bewußt zu erleben*, ist zumindest die Weiterleitung zum Thalamus erforderlich, wo eine Umschaltung auf das limbische System (affektive Modulation) und zur Hirnrinde (Schmerzinterpretation) erfolgt. Im ZNS können die Schmerzereignisse moduliert werden, zum Beispiel physiologischerweise durch Ausschüttung von Endorphinen, Serotonin, Gammaaminobuttersäure (GABA) und pharmakologisch durch entsprechend wirksame Medikamente (zum Beispiel Morphin®).

4. Datierung der Schwangerschaft

4.1 Alle Zeitangaben im nachstehenden Text gehen vom Zeitpunkt der Befruchtung (= post conceptionem = p. c.) als dem eigentlichen Beginn ontogenetischer Entwicklung aus.

4.2 Die Altersangaben werden für die Blastem- und Embryonalperiode in Tagen, für die Fetalzeit in Wochen gemacht (9).

4.3 Die Zeitangabe in Wochen erfolgt analog der Angabe des postnatalen Lebensalters und des Geburtstages: am 2. Geburtstag wird der Säugling ein Jahr alt! So bedeutet z. B.: „in der 9. Woche findet eine intensive Zellwanderung statt“, daß dieses Ereignis in der 8. Woche plus 1 Tag beginnen und in der 8. Woche plus 7 Tage enden kann. Diese Zeitspanne von 7 Tagen spiegelt das bereits eingangs erwähnte „stufenlose Kontinuum“ der stetig ablaufenden Embryonalentwicklung wieder. Zugleich wird dadurch eine exakte zeitliche (sozusagen punktuelle) Aussage deutlich eingeschränkt; sie kann nur „unscharf“ formuliert werden.

5. Befruchtung und kurze Definition der weiteren Entwicklungsstadien

Die Imprägnation einer Eizelle durch eine Samenzelle ist eine notwendige Voraussetzung für den Beginn einer ontogenetischen Entwicklung. Sie wird als ein gerichteter, sich selbst steuernder Vorgang betrachtet und führt über viele Teilprozesse von einem einzelligen Organismus, der Zygote, zu einem (oder zwei) vielzelligen Individuum(-en), mit immer komplexerer Gestalt, komplexerer Struktur und schließlich höchst komplexen Funktionen (8).

Der *Befruchtungsvorgang* - bestehend aus Imprägnation und Formation des neuen Genoms - erstreckt sich über einige Tage. Schon die ersten beiden Furchungsteilungen dauern etwa

24 Stunden; danach erfolgen die anschließenden Teilungen schneller, so daß nach 3 Tagen eine aus 16 und mehr Zellen bestehende „Morula“ vorliegt. Alle Furchungsteilungen erfolgen ohne anschließende Cytoplasma-Synthese, die Tochterzellen einer Furchungsteilung (= Blastomeren) sind also immer kleiner als die vorhergehenden Zellen.

Von der Imprägnation bis zur ersten Gen-Expression vergehen 2 bis 3 Tage. Die Formation und das Wirksamwerden des neuen Genoms sind also kein momentanes Ereignis, sondern ein Prozeß, der sich zwischen dem 2- und 8-Zell-Stadium vollzieht.

Vom 2. bis zum 16. Tag p. c. ist die Bildung von eineiigen Zwillingen möglich.

Die *Blastemzeit* (26) umfaßt „den Entwicklungsablauf zwischen der Befruchtung und dem ersten Auftreten axialer Strukturen im Keim am 16. Tag p. c.“ (9). Es folgt die *Embryonalzeit* bis zum Ende der 8. Woche p. c. und umfaßt „die Entwicklungsphase, in der die großen Organsysteme als Anlagen entstehen und sich in Organe untergliedern“. Es ist die *Formungsperiode* (9).

Die *Fetalzeit* von der 9. bis zum Ende der 38. Woche p. c. (= 40. Woche post menstruationem = p. m.) – beziehungsweise bis zur Geburt – wird (auch für unsere Fragestellung) zweckmäßigerweise untergliedert in die – *frühe Fetalzeit* (9. bis 12. Woche p. c.) mit Fortsetzung der Formbildungsvorgänge

– *mittlere Fetalzeit* (13. bis 24. Woche p. c.), die durch Differenzierungsvorgänge charakterisiert ist; wegen der vorgegebenen Fragestellung wird das periphere und zentrale Nervensystem im Mittelpunkt der nachfolgenden Aussagen stehen. Schließlich die – *späte Fetalzeit* (von der 25. Woche p. c. bis zur Geburt), durch Reifungsvorgänge insbesondere auch am ZNS ausgezeichnet (9).

6. Intrauterine Form- und Funktionsentwicklung des ZNS beim Menschen

Alle Organe des menschlichen Körpers durchlaufen während der Embryonalentwicklung eine Periode der ersten Anlage, der Formentwicklung und der Funktionsentwicklung (9). Allein das Herz übt schon während seiner frühen Formentwicklung – erste Kontraktionen etwa am 22. Tag p. c. – auch seine definitive Funktion aus. Alle anderen Organe durchlaufen zunächst Phasen der Zellvermehrung und der Zellwanderung, bis die gewebliche Struktur er-

reicht ist, die ein Ingangkommen definitiver Funktionen ermöglicht.

Diese verschiedenen Phasen durchläuft *auch das Nervensystem*: Von der Neuralplatte, als einem verdickten Teil des Ektoderm, über die Neuralwülste zum Neuralrohr und seinen unterschiedlich geformten Abschnitten als Anlage späterer Hirnteile, besteht es aus einem rein epithelialen Zellverband, der noch keinerlei neuronale Differenzierung erkennen läßt (10).

Alle Zellen dieses Verbandes nehmen – mit lokal unterschiedlicher Häufigkeit – am lebhaften Zellteilungsgeschehen teil, sie befinden sich alle im Stadium von Stammzellen für die späteren Nerven- und Gliazellen. Sie dienen allein der enormen Vermehrung des Zellbestandes (und der Formentwicklung) und werden in besonderen Schichten und Zentren sogar im Überschuß gebildet. Alle Neuroblasten müssen – zum Teil lange – Wanderungswege durchlaufen, ehe sie am neuen Ort sich nochmals durch Zellteilungen vermehren oder in die neuronale Differenzierung eintreten. Wahrscheinlich gehen auch beim Menschen bis zur Hälfte der gebildeten Neuroblasten beziehungsweise Nervenzellen zugrunde, da deren Zellfortsätze keine synaptischen Kontakte erreichen. Voraussetzung ihrer Differenzierung ist bei den Nervenzellen der Verlust der Teilungsfähigkeit. Für das komplexe Differenzierungsgeschehen im gesamten ZNS lassen sich folgende Hauptregeln aufstellen:

1. Alle Neurone werden an anderen Stellen gebildet, als es ihrer Lokalisation im ausgereiften ZNS entspricht; sie müssen daher wandern, um ihre definitive Position zu erreichen (16).

2. Innerhalb des ZNS differenzieren sich die einzelnen Abschnitte in unterschiedlichen Zeitabläufen.

3. Beim Hirnstamm und Rückenmark gibt es einen allgemeinen ventrodorsalen und einen speziellen zentripetalen (caudo-cranialen: Hirnstamm) beziehungsweise zentrifugalen (cranio-caudalen: Rückenmark) Gradienten.

4. Innerhalb des Endhirns geht die Entwicklung der Kerngebiete wie Thalamus und Striatum derjenigen der Hirnrinde voraus. Afferente (corticopetale) Fasersysteme werden früher gebildet als efferente (corticofugale).

5. Die Entwicklung des ZNS ist zum Zeitpunkt der Geburt nur hinsichtlich der Zellneubildung (mögliche Ausnahme: Kleinhirn), nicht aber für Zellwanderung, -differenzierung und -verknüpfung (Synaptogenese, Myelini-

sierung) abgeschlossen. Auch nach der Geburt werden typische fetale Strukturen zurückgebildet, in definitive umgewandelt und weitere Differenzierungen bis in das 2. Lebensjahr fortgeführt (Schichtungsmuster, dendritische Verzweigungen).

Die *Perioden intensivster Zellwanderung* in der Anlage der Hirnrinde liegen in der 9. und in der 16. Woche p. c. (*Abbildung*). Störungen dieses Wanderungsverhaltens führen zur sogenannten „Neuronalen Ektopie“. Typische Fehlbildungsformen bei einer Störung der Zellwanderung sind die Pachygyrie, bei der die Hirnrinde eine zu kleine Zahl zu großer Windungen hat, oder die Agyrie, auch Lissencephalie genannt, mit ganz glatter, völlig ungefalteter Großhirnoberfläche (8).

Den geschilderten Entwicklungsgradienten entsprechend ist die Differenzierung definitiver Neurone im zervikalen Rückenmark und im unteren Hirnstamm früher als in der fetalen Rindenplatte des Gehirns anzutreffen. Mit den Daten in der *Abbildung* stimmt gut überein, daß nach Beobachtung an überlebenden Embryonen erste, durch *Hautberührung ausgelöste motorische Reaktionen* im Alter von 50 bis 51 Tagen auftreten.

Notwendige strukturelle Differenzierung für eine neuronale Verschaltung und damit einen Funktionsbeginn im ZNS ist die Ausbildung von Axonen und Dendriten und ihre Verknüpfung durch Synapsen. Erste Synapsen, die nach ihrem morphologischen Bild als funktionstüchtig erscheinen, finden sich im Rückenmark schon vom 33. Tage an zuerst an den Motoneuronen, wenig später auch im Bereich der Flügelplatte (23.). Erste Synapsen in der fetalen Rindenplatte des Gehirns werden bereits in der 9. Woche p. c. ausgebildet.

Ausgereifte Nervenfasern sind durch den Einschluß der Axone in spezielle Hüllsysteme der *Myelinscheiden* gekennzeichnet. Lange Zeit wurde daher die Myelinisierung von Nerven und zentralen Bahnen – *irrtümlich* – als *Zeichen der Funktionsreife* gewertet. Die Myelinisierung setzt zwar im Rückenmark schon in der 15. Woche ein, sie ist im 5. Monat bei absteigenden motorischen Bahnen und am Beginn des 6. Monats bei sensorischen Bahnen zu finden. Sie ist aber zur Zeit der Geburt eines ausgetragenen Kindes erst am Anfang ihrer Entwicklung, bei einer Reihe von Formationen des Gehirns setzt sie erst in den ersten Lebensmonaten ein und dauert bis über das 2. Lebensjahr hinaus an. Wie schon unter

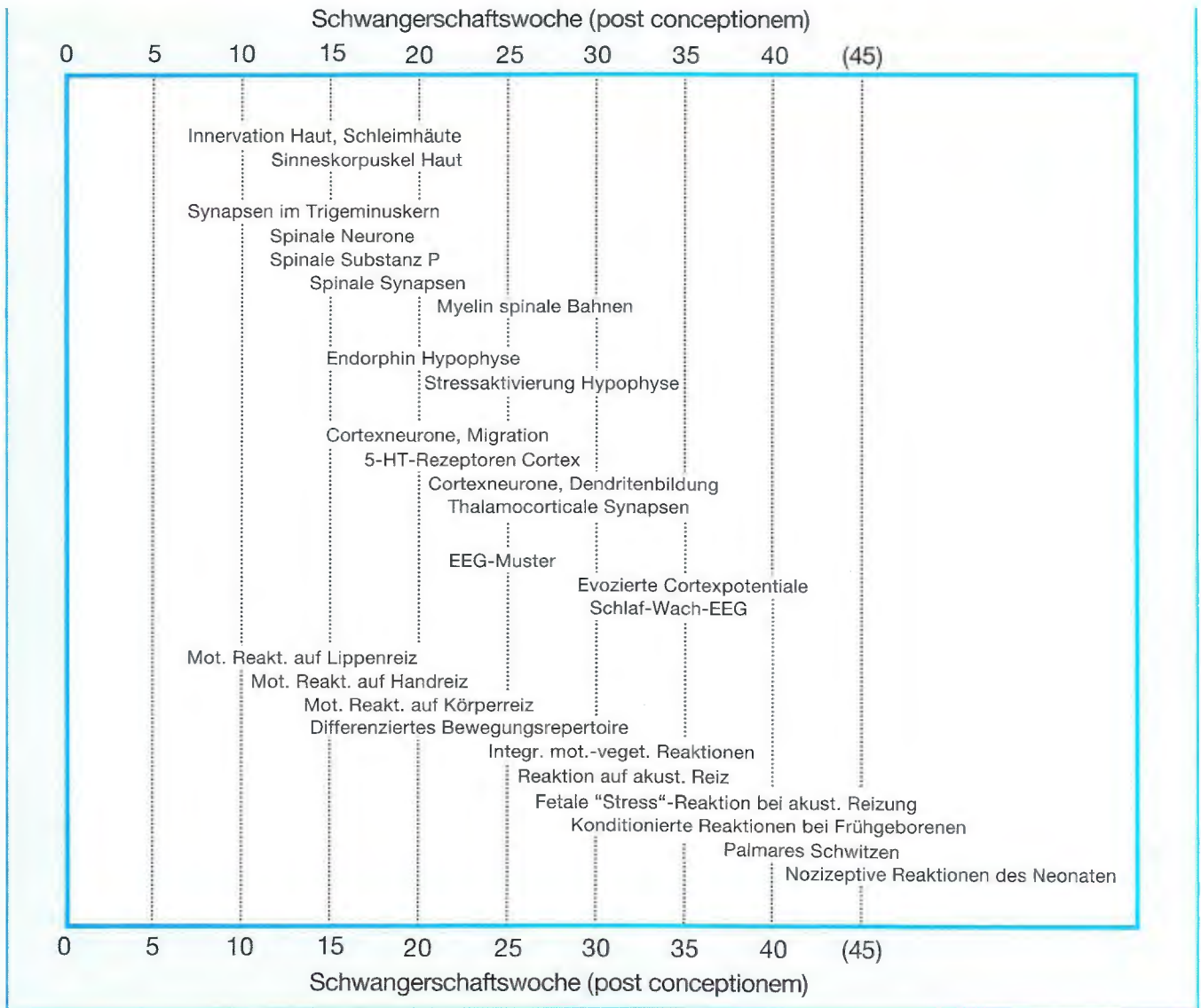


Abbildung: Entwicklung des somatosensorischen Systems beim menschlichen Feten. Synopsis der Ergebnisse verschiedener histologischer, physiologischer und verhaltensbiologischer Untersuchungen. Der Anfang der Schriftzeile gibt den zeitlichen Beginn der jeweiligen Entwicklungsstufe an. Die Zeitan-gabe „Schwangerschaftswoche“ bezieht sich auf „post conceptionem“. Literaturangaben wurden, so- weit möglich, auf „p.c.“ umgerechnet.

3.4 erwähnt, ist die Myelinisierung nicht Voraussetzung für eine Schmerzleitung.

Eine *schrittweise Reifung von Reflex- mustern* und ihre Wandlung zu komplexen Bewegungsmustern wird zuerst zwischen der 8. und 12. Woche p. c. beobachtet. Dies sind vermutlich reine Funktionsmuster im Rückenmark und Hirnstamm, sie werden noch nicht von den späteren Zentren der motorischen Systeme gesteuert.

In der neuronalen *Steuerungshierarchie* werden *höhere Zentren* von Fasersystemen später erreicht, als niedere. Die intrauterine Beobachtung kompli-

zierterer Bewegungsmuster weist auf schon funktionierende Hirnstammbe- reiche hin. Die als Vorbedingung für ein Schmerzerlebnis besonders wichtige Verknüpfung des Thalamus mit der Hirnrinde wird allerdings erst in der 24. Woche p. c. erreicht. Zu diesem Zeitpunkt wird auch eine Synapsenbil- dung im thalamo-kortikalen System beobachtet (16).

Wichtige Schritte in der Funktions- entwicklung von Rückenmark und Hirnstamm vollziehen sich im Alter von 32–34 Tagen, 50–51 Tagen sowie in der frühen Fetalperiode zwischen der 9. und 12. Woche p. c. Während in die-

sen Zeiten erste neuronale Aktivitäten im oberen Rückenmark und unteren Hirnstamm nachweisbar sind, besteht noch *keine Verbindung zur Hirnrinde*. Der Cortex hat die strukturellen Vor- aussetzungen für einen Funktionsbe- ginn noch nicht gebildet. Dies erfolgt erst am Übergang der mittleren zur späten Fetalzeit (24. Woche p. c.).

7. Neuro- und verhaltensphysiologi- sche Aspekte zur Frage der prä- und neonatalen Schmerzempfindung

Nach der morphologischen Be- standsaufnahme muß die *Schmerzemp- findung* als eine „*werdende Funktion*“

eingestuft und ihre Entwicklung vom Zustand der noch fehlenden Schmerzempfindlichkeit (noch keine morphologischen Voraussetzungen) über den Schmerz ohne Bewußtsein (noch keine Großhirn-Funktion) bis zum Schmerz mit Bewußtsein (durch Erinnerung und Gedächtnis) geprüft und den einleitend erwähnten Zeit-Zonen zugeordnet werden. Es ist unstrittig, daß *Kleinkinder* und *Säuglinge* Schmerz empfinden.

Die derzeitigen Kenntnisse über die Entwicklung des *ZNS beim Embryo* schließen ein *Schmerzerlebnis* mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit aus. Allerdings kann die Beobachtung, daß im Alter von 50–51 Tagen bei überlebenden Embryonen eine Hautberührung zu motorischen Reaktionen führt, als Hinweis für einen möglicherweise auf *spinaler Ebene* durch einen „Fluchreflex“ beantworteten *Schmerzreiz* gedeutet werden.

Schon in der frühen und dann auch in der mittleren Fetalzeit gibt es (*Abbildung*) eine Reihe von Befunden, die eine „werdende Funktion“ der Nozizeption, nicht aber ein Schmerzerlebnis, beim Feten erkennen lassen:

– Im *vegetativen* Bereich: Anstieg von arteriellem Blutdruck und Herzfrequenz, sowie die Ausschüttung von ACTH.

– *Motorische Aktionen des Feten* werden zuerst – mit unkoordiniertem Ablauf – in der 8. Woche p. c. erkennbar. Nach dem Hinzutreten erster Synapsen in der 9. Woche p. c. werden dann als Zeichen von Hirnstamm-Aktivitäten von der 12. Woche p. c. an auch komplexe Bewegungsmuster beobachtet (24). Vergleichende Ultraschall-Beobachtungen von gesunden und einem anencephalen Feten in der 11. Woche p. c. ließen deutlich geringer koordinierte Bewegungsmuster bei dem anencephalen Feten erkennen (27). Von der 14. Woche p. c. an zeigen Feten ein differenzierteres Bewegungsrepertoire.

– *Neurophysiologisch* zeigen sich von der 22. Woche an erste Hirnstromaktivitäten über beiden Großhirnhälften, die von der 28. Woche p. c. an phasenweise ein kontinuierliches Muster aufweisen können. Von der 30. Woche p. c. an lassen sich Schlaf- und Wachphasen im EEG unterscheiden (1). Durch Sinnesreize ausgelöste evozierte Cortexpotentiale können von der 28. Woche p. c. an beobachtet werden (29).

– *In der Hypophyse* sind *Beta-Endorphin-haltige Zellen* von der 15. Woche p. c. an entwickelt (1), so daß die Akti-

vierung von komplexen Hemmungsvorgängen im ZNS („Vorstadium körpereigener Schmerzabwehr“) mit Hilfe einer verstärkten Sekretion von endogenen Opioiden realisierbar erscheint. Beta-Endorphin wird durch Stimulation von ACTH freigesetzt. Auch unter der Geburt und bei anderen Streßreaktionen kommt es zur Sekretion von Beta-Endorphinen.

– Die *Speicherung von sensorischen Erlebnissen* im Sinne einer *unbewußten Erinnerung* ist sowohl bei Feten als auch bei Früh- und Reifgeborenen *nachgewiesen*. So führt zum Beispiel orales Absaugen zu Vermeidungsverhalten mit deutlicher Abneigung gegenüber jeglicher oralen Stimulation bei Frühgeborenen der 32. Woche p. c. (= späte Fetalperiode) (13). Aber auch nach akustischer Reizung konnten sowohl kurz- als auch langdauernde Reaktionen registriert werden. Vor der 26. Woche p. c. reagierten auf vibroakustische Stimulation – zum Beispiel den Klingel-Test – nur 20 Prozent der Feten, während nach der 26. Woche p. c. der Anteil reagierender Feten auf über 50 Prozent anstieg. Die teilweise langdauernde Reaktion mit motorischer Unruhe wird als Streßreaktion gedeutet (25).

– Mögliche *affektive Begleiterscheinungen bei Schmerzen* des Feten sind – wegen fehlender Verbalisierung – nur spekulativ zu deuten. Immerhin gleicht die Mimik des Gesichtes von kleinen Frühgeborenen unter der 30. Woche p. c. bei schmerzhaften Eingriffen phänomenologisch weitgehend dem Gesichtsausdruck bei Schmerzen älterer Kinder (13).

– Die *langfristigen Verhaltensänderungen bei reifen Neugeborenen*, zum Beispiel nach schmerzhafter Zircumzision, aber auch nach anderen (operativen) Traumen gelten als Hinweis auf das Vorhandensein eines „vorbewußten“ Gedächtnisses beim Neonaten (15, 19), das als eine entwicklungs geschichtlich alte, im späteren Bewußtsein nicht mehr verfügbare Speicherung von Eindrücken psychologisch erklärt wird („procedural memory“) (18).

– Art sowie Dauer der Vokalisation – verursacht durch Schmerz – sind bei Neugeborenen und Säuglingen Hinweis für ein Schmerzerlebnis.

Fassen wir die verschiedenen, in Kürze mitgeteilten Befunde zusammen, so ergeben sich für die Frage von *Schmerzempfinden* und *-erlebnis* durch den Embryo, Fetus und Neonatus nach dem gegenwärtigen Stand des Wissens folgende Antworten:

7.1 Die morphologischen Voraussetzungen für eine *Schmerzleitung* von der Peripherie bis auf die *spinale Ebene* sind nicht vor der 8. Woche p. c. gegeben, so daß die Schmerzperzeption vor diesem Zeitpunkt mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit nicht möglich ist.

7.2 Die Bildung einer funktionell wirksamen „Vernetzung“ (durch Synapsen und Neurotransmitter) von afferenten Fasern mit dem Hirnstamm macht – nach der 8. Woche p. c. beginnend und bis zur 21. Woche p. c. fortschreitend – eine zunehmende Nozizeption sehr wahrscheinlich.

7.3 Mit der Ausbildung thalamokortikaler Fasern und der Bildung entsprechender Synapsen mit Neurotransmittern von der 22. Woche p. c. an, ist die peripher beginnende Nozizeption auch neuro-physiologisch und neurochemisch „durchgeschaltet“ bis zur Großhirnrinde, so daß zu diesem Zeitpunkt ein (wie auch immer gestaltetes) Schmerzerlebnis des Feten *zunehmend* wahrscheinlich ist.

7.4 Die verschiedenen, spätestens von der 28. Woche p. c. an erfolgreichen postnatalen Konditionierungsversuche (zum Beispiel Unterscheiden der mütterlichen von einer fremden Stimme (6)), rechtfertigen die Annahme einer (noch einfachen „vorbewußten“) Art des Bewußtseins und der Erinnerung. Im Verlauf der weiteren Hirnentwicklung wird über das sich differenzierende Bewußtsein auch die Fähigkeit zur Gedächtnisbildung „entfaltet“. Spätestens zu diesem Zeitpunkt muß mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit ein mehr oder weniger ausgereiftes Schmerzerlebnis beim Feten (beziehungsweise Frühgeborenen) angenommen werden.

7.5 Reife Neugeborene haben eine körpereigene Schmerzabwehr, die zwar als angemessen funktionstüchtig zu betrachten, aber im Hinblick auf das Schmerzerlebnis noch als „werdende Leistung“ einzustufen ist. Daraus ergibt sich, daß anästhesiologische Maßnahmen bei entsprechenden Indikationen erforderlich sind.

8. Empfehlungen zur Sedierung, Analgesie und Anästhesie

8.1 Vorbemerkungen

Leitlinien für anästhesiologische Maßnahmen bei intrauterinen Eingriffen müssen zwei Risiken abwägen:

- einerseits das Komplikationsrisiko für die Mutter und
- andererseits das Risiko, dem Feten Schmerzen zuzufügen, zum Beispiel in

Grenz- und Zweifelsfällen seines Entwicklungsstadiums.

Bei der Abwägung des Risikos für die Mutter muß auch zwischen Allgemeinnarkose und Lokalanästhesie entschieden werden. Wenn auch die Allgemeinnarkose ein höheres Risiko hinsichtlich narkosebedingter Zwischenfälle in sich birgt als die Lokalanästhesie, ist diese Fragestellung doch für den speziellen Fall des Schwangerschaftsabbruches bisher nicht so exakt geprüft worden, daß hier verbindliche Zahlen für eine zuverlässige Urteilsbildung mitgeteilt werden können. Bei der Allgemeinnarkose besteht Ungewißheit über die Zeit, die notwendig ist, um das ungeborene Kind (durch diaplazentaren Übergang des Narkotikums) zu anästhesieren. Dieser Umstand verlängert jedenfalls die Dauer der erforderlichen Narkose.

Die Art der Schmerzbetäubung bei intrauterinen Eingriffen wird zur Zeit auch davon beeinflusst, ob zum Beispiel ein Schwangerschaftsabbruch ambulant oder stationär vorgenommen wird. Die Bilanz der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) weist für 1990 insgesamt 88 384 Schwangerschaftsabbrüche im Rahmen der kassen- und vertragsärztlichen Versorgung aus, von denen 75 752 (= 85,7 Prozent) ambulant in der ärztlichen Praxis und 12 632 (= 14,3 Prozent) stationär-belegärztlich vorgenommen worden sind. Schließlich sei auch erwähnt, daß die Frage des ambulanten beziehungsweise stationären Schwangerschaftsabbruches in den alten Bundesländern bisher uneinheitlich geregelt ist.

Diese kurzen Feststellungen gehen über die Frage der prä- und perinatalen Schmerzempfindlichkeit deutlich hinaus. Sie zeigen aber, daß die Maßnahmen einer medikamentösen Schmerzvermeidung einen mütterlichen und einen embryo-fetalen Aspekt haben.

8.2 Da die anatomischen Voraussetzungen – wie dargelegt – fehlen, kann der Embryo (bis zum Ende der 8. Woche p. c.) – nach derzeitigem Kenntnisstand – mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit keine Schmerzempfindung besitzen, so daß auch keine analgetischen oder anästhesiologischen Maßnahmen erforderlich sind.

8.3 Nach der 8. Woche p. c. entwickelt sich (*Abbildung*) die Nozizeption bis zur 21. Woche p. c. kontinuierlich, so daß zwar Nozizeption aber *nicht* Schmerzempfindnis wahrscheinlich ist. Deshalb wird für diesen Zeitraum für

den Feten die Gabe von geeigneten Hypnotika oder Sedativa empfohlen. Dies ist auch indiziert bei motorischen Reaktionen während intrauterinen therapeutischen Eingriffen. Diese Form materno-fetaler Sedierung hat sich – gemeinsam mit einer Lokalanästhesie der Mutter – seit Jahren bewährt (12, 22).

8.4 Jenseits der 22. Woche p. c. ist zunehmend mit einem (wie auch immer gearteten) Schmerzerlebnis des Fetus zu rechnen, so daß die Indikation zu anästhesiologischen Maßnahmen, die auch den Fetus einbeziehen, gegeben ist.

8.5 Zur Schmerzvermeidung sind bei allen Früh- und Neugeborenen (jenseits der 22. Woche p. c.) aufgrund morphologischer, neurophysiologischer, neurochemischer und verhaltensbiologischer Fakten adäquate anästhesiologische Maßnahmen vorzunehmen.

Schlußbemerkung

Der Arbeitskreis war aufgefordert, zu Fragen des prä- und perinatalen Schmerzes Stellung zu nehmen. Die darauf gefundenen Antworten sowie die daraus hergeleiteten Empfehlungen richten sich insbesondere an die Ärzteschaft. Diese Aussagen sind aber nicht nur im Hinblick auf den Schwangerschaftsabbruch, sondern auch für intrauterine und postnatale Eingriffe aus therapeutischer oder diagnostischer Indikation von ethischer und rechtlicher Bedeutung.

Literatur

1. Anand, K. J. S., Hickey, P. R. (1987) Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N. Engl. J. Med.* 317: 1321–1329
2. Arabin, B., Zacharias, C., Riedewald, S., Blücher, U., Saling, E., (1989) Analyse fetaler Reaktionen auf akustische Reize mit unterschiedlicher Registertechnik. *Z. Geburtsh. Frauenheilk.* 49: 653–657
3. Atrash, H. K., Peterson, H. B., Cates, W., Grimes, D. A. (1982) The risk of death from combined abortion-sterilization procedures: Can hysterotomy or hysterectomy be justified? *Am. J. Obstetr. Gynecol.* 142: 269–274
4. Brosch, R., Rust, M., (1989a) Schmerz und Anästhesie bei Früh- und Neugeborenen, Teil I. *Z. Anästhes. Intensivmed.* 10: 287–291
5. Brosch, R., Rust, M., (1989b) Schmerz und Anästhesie bei Früh- und Neugeborenen, Teil II. *Z. Anästhes. Intensivmed.* 11: 334–338
6. De Casper, A. J., Fifer, W. P., (1980) Of human bonding: Newborns prefer their mothers' voices. *Science* 208: 1174–1176

7. Editorial, *The Lancet* II (1987), Pain, Anaesthesia and Babies, 543–544
8. Hinrichsen, K. V., (1990) Realisationsstufen in der vorgeburtlichen Entwicklung des Menschen. *Medizinische Materialien* Heft 55. Zentrum für Medizinische Ethik, Bochum.
9. Hinrichsen, K. V., (1991) (Hrsg.) *Humanembryologie*, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokio
10. Hinrichsen, K. V., (1991) Funktionsentwicklung des ZNS beim Menschen. *Dt. Ärztebl.* 88, Heft 47
11. Hogge, W. A., Golbus, M. S., (1987) Der Fetus als Patient. In: Holzgreve, W. (Hrsg.) *Pränatale Medizin*; 167–179, Springer, Berlin, Heidelberg, New York
12. Holzgreve, W., (Hrsg.) (1987) *Pränatale Medizin*. Springer, Heidelberg, Berlin, New York
13. Jorch, G., Barginda, M., Rabe, H., (1988) Facial motor behaviour of very immature preterms. *Pediatr. Res.* 24: 269
14. Jorch, G., Rickers, E., Rabe, H., Bömmelburg, T., Hentschel, R., Michel, E., (1989) Pethidin-Analgesie und Hirnkreislauf bei sehr kleinen Frühgeborenen. *Klin. Pädiatr.* 201: 195–198
15. Jung, H., (1989) Was ist konkret an der Pränatal-Psychologie? *Der Informierte Arzt – Gazette Médicale* 10: 1867–1869
16. Kostovic, I. (1990) Zentralnervensystem. In: Hinrichsen, K. V. (Hrsg.) *Humanembryologie* Springer, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hongkong, Barcelona
17. Lenard, H. G., (1986) Anästhesie bei Früh- und Neugeborenen. *Dtsch. med. Wschr.* 111: 1747–1749
18. Lipsitt, L. P., (1977) The Study of sensory and learning processes of the newborn. *Clin. Perinatol.* 4: 163–186
19. McGrath, P. J., Craig, K. D., (1989) Developmental and psychological factors in children's pain. *Pediatr. Clin. N. Amer.* 36: 823–836
20. Merskey, H., (1970) On the development of pain. *Headache* 10: 116–123
21. Merskey, H., Albe-Fessard, D. G., Bonica, J. J. et al: (1979) Pain terms: a list with definitions and notes on usage: recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain* 6, 249
22. Nikolaides, K. H., Rodeck, Chr. H., (1987) Pränatale Therapie bei Rhesusinkompatibilität: Bisherige Maßnahmen und moderne Entwicklungen. In: Holzgreve, W., (Hrsg.) *Pränatale Medizin*, 150–163
23. Okado, N., (1981) Onset of synapse formation in the human spinal cord. *J. comp. Neurol.* 201: 211–219
24. Prechtel, H. F. R., (1989) Fetal behavior. In: Hill, A., Volpe, J. J., (Eds.) *Fetal Neurology*. Raven Press, New York, pp. 1–16
25. Serafini, P., Lindsay, M., Nagey, D., Pupkin, M., Tsang, P., Crenshaw, C., (1984) Antepartum fetal heart rate response to sound stimulation: The acoustic stimulation test. *Am. J. Obstetr. Gynecol.* 48: 41
26. Thalhammer, O. (1952) Mißbildung. Vorschlag zu einer neuen Nomenklatur angeborener Störungen. *Arch. Kinderheilk.* 145: 100
27. Wisser, J., Hepp, H., (1991) Das Schmerzempfinden ungeborener Kinder – Erkenntnisse aus der vorgeburtlichen Medi-

zin: In: Hoffacker, P, et al. (Hrsg.) Auf Leben und Tod, 5. Aufl. S. 48 ff, Bastei-Lübbe, Berg.-Gladbach

28. Zimmermann, M., (1984) Physiologie von Nozizeption und Schmerz. In: Zimmermann, M. und H. O. Handwerker (Hrsg.) Schmerz. Konzepte und ärztliches Handeln, 1-43, Springer, Berlin, Heidelberg, New York
29. Zimmermann, M., (1991) Zur Frage der Schmerzempfindlichkeit des Feten: Neuro-, psycho- und verhaltensphysiologische Aspekte. Der Schmerz 5: 73-79

Mitglieder

Prof. Dr. K. D. Bachmann, (Federführender) Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer, Münster

Prof. Dr. W. Hecker, em. Direktor der Kinderchirurgischen Klinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital der Universität München

Prof. Dr. H. Hepp, Direktor der Universitäts-Frauenklinik, Klinikum Großhadern, München

Prof. Dr. K. V. Hinrichsen, Leiter der Abteilung für Anatomie und Embryologie, Med. Fakultät der Ruhr-Universität Bochum

Prof. Dr. G. Jorch, Universitäts-Kinderklinik Münster

Prof. Dr. H. Jung, Direktor der Frauenklinik der Medizinischen Fakultät der RWTH Aachen

Prof. Dr. J. Wawersik, Direktor der Klinik für Anästhesie und operative Intensivmedizin des Klinikums der Universität Kiel

Prof. Dr. K.-H. Wulf, Direktor der Universitäts-Frauenklinik und Hebammenschule Würzburg

Prof. Dr. M. Zimmermann, Leiter der Abteilung für Physiologie des Zentralnervensystems der Universität Heidelberg

Korrespondenzanschrift

Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Straße 1
W-5000 Köln 41

BUNDESÄRZTEKAMMER

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft gibt bekannt:

Metamizol – Ursache hämolytischer Anämien?

Nach einer Information des Bundesgesundheitsamtes (1) liegen Berichte vor, aufgrund derer ein Zusammenhang zwischen der Einnahme Metamizol-haltiger Fertigarzneimittel und dem Auftreten einer hämolytischen Anämie vermutet wird. Einige wenige Veröffentlichungen aus der internationalen Literatur können diese Annahme unterstützen. Ein angeborener Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (Kontraindikation bei der Anwendung von Metamizol!) könnte zum Auftreten dieser unter Umständen lebensbedrohlichen unerwünschten Wirkung beitragen.

Da beim gegenwärtigen Stand der Kenntnisse keine genaue Aussage über den ursächlichen Zusammenhang gemacht werden kann, bittet das Bundesgesundheitsamt die Ärzte, entsprechende Verdachtsfälle zu berichten. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft schließt sich dieser Bitte an und weist besonders darauf hin, daß vor allem die Ergebnisse von Laboruntersuchungen (Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel?)

und eine genaue Arzneimittelanamnese angegeben werden sollten.

Berichtsbögen sind in regelmäßigen Abständen auf der vorletzten Seite des Deutschen Ärzteblattes abgedruckt. Verdachtsfälle können auch formlos oder telefonisch an folgende Anschrift berichtet werden: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Aachener Str. 233 – 237, 5000 Köln 41, Tel: 02 21/40 04-5 10; Fax: 02 21/40 04-5 39.

Handelsnamen:

zum Beispiel: Baralgin M, Neuro-Brachont N, Novalgin, verschiedene Generika-Präparate

(1) Bundesgesundheitsamt: Arzneimittel-schnellinformation 10/1991

Druckfehlerberichtigung

In der Bekanntmachung „Abwehr von Arzneimittelrisiken, Stufe II: Griseofulvin-haltige Arzneimittel“ wurde ein Handelspräparat versehentlich falsch gedruckt. Es muß heißen: Fulcin S (nicht Fülein S). DÄ

Veranstaltungen

15. Symposium für Juristen und Ärzte der Kaiserin-Friedrich-Stiftung

10. und 11. Januar 1992
in Berlin

Thema: Sterbehilfe, Sterbebegleitung – Begriffsbestimmungen, Ethische Aspekte, Hospizbewegung.

Leitung: Professor Dr. med. W. Schlunbaum, Professor Dr. med. Dr. phil. R. Winau.

Tagungsort: Auditorium der Schering AG, Müllerstraße 170/178, W-1000 Berlin 65.

Tagungsgebühr: 30,- DM/50,- DM (Tageskasse).

Programm, Auskunft und Anmeldung: Kaiserin-Friedrich-Stiftung für das ärztliche Fortbildungswesen, Hindenburgdamm 30, W-1000 Berlin 45, Tel: 0 30/7 98-20 71. □

27. Kongreß der Ärztekammer Nordwürttemberg

14. bis 16. Februar 1992
in Stuttgart Killesberg

Hauptthemen: Leitsymptom Rückenschmerzen; Problempatienten – Frauen zwischen Beruf und Familie; Optimierte Diagnostik und Therapie; Notfallmedizin (Kurs für Fachkundebescheinigung „Rettungsdienst“, Teil 2.C); Seminar für Assistenzberufe – Infektionsverhütung in Klinik und Praxis; weitere Kurse und Seminare zu Einzelthemen.

Zielgruppe: Ärzte aller Fachrichtungen, in eigener Praxis und in Krankenhäusern, Ärzte im Praktikum und med. Assistenzpersonal.

Auskunft: Bezirksärztekammer Nordwürttemberg, Jahnstraße 32, W-7000 Stuttgart 70, Tel: 07 11/69 81-0 oder -7, Fax 07 11/7 69 81 39. □