

1-1-2005

## Pain in neonates (Part 1: pathophysiology and pain assessment in neonates)

R. Burimsittichai

R. Leelanukrom

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal>



Part of the [Medicine and Health Sciences Commons](#)

---

### Recommended Citation

Burimsittichai, R. and Leelanukrom, R. (2005) "Pain in neonates (Part 1: pathophysiology and pain assessment in neonates)," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 49: Iss. 1, Article 5.

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal/vol49/iss1/5>

This Review Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact [ChulaDC@car.chula.ac.th](mailto:ChulaDC@car.chula.ac.th).

## ความปวดในทารกแรกเกิด (ตอนที่ 1 พยาธิสรีรวิทยา และการประเมินความปวดในทารกแรกเกิด)

รัตนาภรณ์ นุริมสิทธิชัย\*  
 รุ่งเรือง สีลานุกรม\*

**Burimsittichai R, Leelanukrom R. Pain in neonates (Part 1: Pathophysiology and pain assessment in neonates). Chula Med J 2005 Jan; 49(1): 47 - 56**

*It was previously thought that pain perception in neonates was absent and fear of the side effects of analgesia. Consequently, neonates usually received inadequate pain treatment. Recent developments in neurophysiology showed that basic somatosensory pathways and anatomic and functional capabilities necessary for pain perception have been developed since or before birth. As a result, neonates have an ability to perceive pain. In addition, neonates are hyperalgesia because of the shorter distances of nerve impulses, absence of inhibitory mechanism, lower threshold of the cutaneous withdrawal reflex and more numbers of nociceptors per surface area.*

*The untreated pain may have both short-term and long-term consequences in neonates. Responses to pain can be categorized into physiologic responses, behavioral responses and stress responses. Physiologic responses include increase in heart rate, respiratory rate, intracranial pressure and decrease in oxygen saturation. Behavioral responses are motor responses, facial expressions and crying. Biochemical responses to surgical operation include increase in cortisol, epinephrine, norepinephrine, growth hormone and endorphins as well as suppression of insulin. Because of communication ability and expression limitation ; pain behaviors and physiologic variations have been used to evaluate pain in neonates.*

**Keywords :** Neonatal pain, Pain assessment in neonates.

Reprint request: Burimsittichai R. Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. October 5, 2004.

### วัตถุประสงค์ :

เพื่อให้ผู้อ่านได้มีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับพยาธิสรีรวิทยา และผลกระทบของความปวดต่อทารกแรกเกิด รวมถึงการประเมินความปวดในทารกแรกเกิด เพื่อเป็นแนวทางในการให้การดูแลรักษาผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสม



หน่วยรับความรู้สึก opioid และ endogenous opioid peptide พบได้ตั้งแต่ระยะแรกของการพัฒนาของระบบประสาท<sup>(9)</sup> จากการศึกษาในหนูพบว่า ส่วนใหญ่ประกอบด้วยหน่วยรับความรู้สึก mu และ kappa ปริมาณของหน่วยรับความรู้สึก mu จะค่อย ๆ ลดลงจนเท่ากับผู้ใหญ่เมื่ออายุ 3 สัปดาห์หลังคลอด ส่วนหน่วยรับความรู้สึก delta จะค่อย ๆ เพิ่มมากขึ้น เมื่อเป็นผู้ใหญ่จะพบหน่วยรับความรู้สึก mu และ delta เป็นส่วนใหญ่<sup>(10)</sup>

### Neuroplasticity

ระบบประสาทส่วนกลางจะมี plasticity มากในช่วงพัฒนาการ และการรบกวนจะมีผลต่อพัฒนาการในภายหลัง พบว่าในช่วงที่ระบบการรับความรู้สึกปวดเจริญไม่สมบูรณ์การได้รับความปวดซ้ำ ๆ จะทำให้พัฒนาการของระบบรับความรู้สึกปวดเปลี่ยนแปลง<sup>(11)</sup> เช่น ปรากฏการณ์ wind up ซึ่งจะได้กล่าวต่อไป ดังนั้น การทำหัตถการในทารกในครรภ์ หรือทารกคลอดก่อนกำหนดที่อายุครรภ์น้อยจะมีผลต่อพัฒนาการของระบบรับความรู้สึกปวดอย่างมาก

### ผลของความปวด

การตอบสนองของร่างกายต่อความปวดมี 3 ทางคือ

1. การตอบสนองทางสรีรวิทยา
2. การตอบสนองทางพฤติกรรม
3. Stress response

### การตอบสนองทางสรีรวิทยา

**ระบบหัวใจและหลอดเลือด** สามารถพบได้ในทารกในครรภ์ อายุ 18 สัปดาห์<sup>(11)</sup> โดยอัตราการเต้นของหัวใจ ความดันโลหิต เพิ่มขึ้น และ vagal tone ลดลง

**ระบบหายใจ** ในทารกแรกเกิดอาจกลั้นหรือหยุดหายใจ พบว่าการขริบหนังหุ้มปลายอวัยวะเพศชายในทารกแรกคลอดจะทำให้ความดันออกซิเจนที่ผิวหนัง (transcutaneous oxygen tension) ลดลง ซึ่งป้องกันได้

โดยให้ยาชาเฉพาะที่<sup>(12)</sup> การระงับปวดที่ไม่เพียงพอระหว่างการทำหัตถการในทารกคลอดก่อนกำหนดอาจทำให้ทารกด้านเครื่องช่วยหายใจ ความอึดตัวของออกซิเจนลดลง ความดันในช่องอกเพิ่มขึ้น และเกิดภาวะโพรงเยื่อหุ้มปอดมีอากาศ

**ระบบประสาทส่วนกลาง** ความดันในกะโหลกศีรษะและปริมาณเลือดไปเลี้ยงสมองเพิ่มขึ้น เนื่องจากความดันในช่องอกที่เพิ่มขึ้น และรูปแบบการหายใจที่เปลี่ยนแปลง<sup>(13)</sup> นอกจากนี้ การควบคุมปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงสมองในทารกแรกคลอดโดยเฉพาะทารกคลอดก่อนกำหนดจะไม่สมบูรณ์ ทำให้ทารกเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในช่องสมอง (intraventricular hemorrhage) และ periventricular leukomalacia<sup>(14)</sup>

**ระบบภูมิคุ้มกัน** เกิด leukocytosis, lymphopenia และการทำงานของระบบ reticuloendothelium ลดลงเสี่ยงต่อการติดเชื้อได้ง่าย

**ระบบการแข็งตัวของเลือด** การเกาะตัวของเกร็ดเลือด (platelet adhesiveness) เพิ่มขึ้น และ fibrinolysis ลดลง ทำให้เลือดแข็งตัวง่าย (hypercoagulability)

### การตอบสนองทางพฤติกรรม

ทารกแรกเกิดตอบสนองต่อความปวด โดยแสดงออกทางใบหน้า ได้แก่ หยิตา ขมวดคิ้ว ห่อปาก แลบลิ้น อ้าปาก และโดยการเคลื่อนไหวของร่างกาย<sup>(15)</sup> ซึ่งสัมพันธ์กับความรุนแรงของการกระตุ้น ลักษณะการนอนจะเปลี่ยนแปลง คือช่วง rapid eye movement (REM) sleep ลดลง ซึ่ง REM sleep เป็นช่วงเวลาของการนอนหลับที่มีผลต่อความสามารถในการจัดการกับ stress และจิตใจ REM sleep จะมีประมาณครึ่งหนึ่งของการนอนของทารกแรกเกิด

### Stress response

ได้แก่การเปลี่ยนแปลงทางฮอร์โมนและเมตาโบลิซึม ฮอร์โมน catabolic เช่น catecholamine, cortisol, glucagon, renin, aldosterone, antidiuretic hormone

(ADH) เพิ่มขึ้น ส่วนฮอร์โมน anabolic เช่น insulin, testosterone ลดลง สมดุลไนโตรเจนเป็นลบ (negative nitrogen balance) intolerance ต่อคาร์โบไฮเดรต การสลายไขมันเพิ่มขึ้น และการคั่งของน้ำและโซเดียม stress response นี้พบได้ตั้งแต่ในระยะแรก ของทารกในครรภ์ โดย Giannakouloupoulos และคณะ<sup>(16)</sup> ศึกษา ระดับ cortisol และ  $\beta$  endorphin จากการเจาะเลือดทารก ในครรภ์พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลง ถ้าเจาะผ่านรกซึ่งไม่มีเส้นประสาทเลี้ยง แต่ระดับ cortisol และ  $\beta$  endorphin จะเพิ่มขึ้นเมื่อเจาะผ่าน umbilical vein ทางหน้าท้องของ ทารกในครรภ์ แสดงถึง stress response ของทารก ในครรภ์ต่อความเจ็บปวด

ค.ศ. 1987 Anand และคณะ<sup>(4)</sup> ศึกษาการตอบสนองนี้ต่อการผ่าตัดผูก patent ductus arteriosus ในทารกคลอดก่อนกำหนดซึ่งได้รับการดมยาสลบด้วยไนตรัส ออกไซด์และยาหย่อนกล้ามเนื้อ พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ ฮอร์โมน catabolic เมื่อการระงับปวดไม่เพียงพอ และภาวะแทรกซ้อนทางระบบไหลเวียนโลหิต และระบบทางเดินหายใจในระยะหลังผ่าตัดมากขึ้น ซึ่งการให้ fentanyl ในระหว่างผ่าตัดสามารถลดการตอบสนองนี้

และ Anand และคณะ ได้ทำการศึกษาเพิ่มเติม ใน ค.ศ. 1988 โดยเปรียบเทียบระดับของ catecholamine, glucagon, glucocorticoid, glucose และ glucogenic substrate ในทารกคลอดก่อนกำหนดที่ผ่าตัดผูก patent ductus arteriosus 2 กลุ่ม โดยพบว่ากลุ่มที่ได้รับ halothane เป็นยาสลบมีระดับฮอร์โมนและสารต่าง ๆ ดังกล่าวน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับแต่ไนตรัสออกไซด์ และยาหย่อนกล้ามเนื้อ แสดงว่าการระงับความรู้สึกด้วยไนตรัสออกไซด์ อย่างเดียวไม่เพียงพอในการยับยั้งการตอบสนองทาง ฮอร์โมนและเมตาโบลิซึมที่เพิ่มขึ้นของทารก<sup>(17)</sup> ดังนั้น ทารกแรกเกิดควรได้รับยาระงับปวดและระงับความรู้สึกที่มี ประสิทธิภาพเมื่อมาผ่าตัดหรือทำหัตถการต่าง ๆ นอก จากนี้พบว่าระดับ epinephrine, norepinephrine, cortisol และ insulin-glucagon ratio สัมพันธ์กับความรุนแรงของ การผ่าตัด<sup>(18)</sup>

ความรุนแรงของ stress response ต่อความ ปวดในทารกแรกเกิดจะรุนแรงมากกว่าแต่ระยะสั้นกว่า เด็กโต<sup>(19,20)</sup> เนื่องจากทารกแรกเกิดมีเมตาโบลิซึมและ ความสามารถของระบบไหลเวียนเลือดต่ำ ดังนั้น stress response เป็นเวลานานจะทำให้เกิดการสลายไขมัน ไพรติน คาร์โบไฮเดรต และรบกวนระบบภูมิคุ้มกัน ทำให้ ติดเชื้อง่ายและแผลหายช้า

### ผลกระทบต่อการพัฒนาของระบบประสาท

การรักษาความปวดที่ไม่เพียงพอจะทำให้เกิด การตอบสนองทางระบบต่าง ๆ ดังได้กล่าวแล้ว ยังมีผล ต่อการพัฒนาของระบบประสาทดังนี้

### ผลกระทบระยะสั้น

ปรากฏการณ์ wind up เป็นปรากฏการณ์ที่เกิด หลังการกระตุ้นด้วย noxious stimuli ในระยะที่การส่ง กระแสประสาททาง C fiber ไปยัง dorsal horn cell ไม่ สมบูรณ์ ทารกจึงไม่สามารถแปลผลได้ แต่จะทำให้ dorsal horn cell เกิด depolarization ง่ายขึ้น ต่อมาเมื่อ กระตุ้นด้วย noxious หรือ nonnoxious stimuli (ทาง A fiber) ทารกจะแปลผลและตอบสนองคล้ายกับความปวด เช่น การเกิด cutaneous withdrawal reflex หรือ nociceptor flexor reflex เมื่อสัมผัสทารกทารกจะอแขนขาคล้ายกับ การตอบสนองต่อความปวด

ค.ศ. 1996 Johnston และ Stevens ศึกษาทารก แรกเกิด postconceptual age 32 สัปดาห์ โดยเปรียบเทียบ กลุ่มอายุหลังคลอดภายใน 4 วันกับกลุ่มอายุหลังคลอด 4 สัปดาห์ (อายุครรภ์ 28 สัปดาห์) พบว่ากลุ่มหลังมีพฤติกรรม ต่อความปวดน้อยกว่า แต่อัตราการเต้นหัวใจเพิ่มขึ้นมาก กว่าและความอึดตัวของออกซิเจนลดลงมากกว่ากลุ่มแรก และการตอบสนองสัมพันธ์กับจำนวนครั้งของหัตถการที่ทารก ได้รับหลังคลอด แต่ไม่สัมพันธ์กับ postnatal age, Apgar score, น้ำหนักแรกคลอด, ระดับความรุนแรงของการเจ็บ ป่วย และน้ำหนักตัวขณะทำการศึกษ<sup>(21)</sup> ซึ่งขัดแย้งกับ การศึกษาของ Grunau และคณะใน ค.ศ.2001 ซึ่งพบว่า

เมื่อจำนวนครั้งของหัตถการเพิ่มขึ้น การตอบสนองต่อความปวดในด้านพฤติกรรม และการเปลี่ยนแปลงของระบบประสาทอัตโนมัติจะลดลง<sup>(22)</sup>

### ผลกระทบระยะยาว

ค.ศ. 1995 Taddio และคณะพบว่าเด็กที่เคยได้รับการขีบริบหนังหุ้มปลายอวัยวะเพศในระยะแรกเกิดโดยไม่ได้รับการระงับปวด มีพฤติกรรมตอบสนองต่อความปวดจากการฉีดวัคซีนที่อายุ 4-6 เดือนมากกว่า<sup>(23)</sup> และการศึกษาต่อมาในปีค.ศ. 1997 พบว่าการทายาชาเฉพาะที่คือครีม EMLA สามารถลดความรุนแรงของการตอบสนองนี้<sup>(24)</sup>

### การประเมินความปวดในทารกแรกเกิด

เนื่องจากทารกแรกเกิดไม่สามารถบอกถึงความ

ปวดได้ จึงต้องประเมินจากการตอบสนองต่อความปวด ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยา คือ การเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ ความดันโลหิต อัตราการหายใจ หรือการลดลงของระดับออกซิเจนในเลือด และการแสดงออกทางพฤติกรรม คือการแสดงออกทางใบหน้า การเคลื่อนไหวของร่างกาย เสียงร้อง และการเปลี่ยนแปลงของลักษณะการนอน

### การประเมินมิติเดียว (Unidirectional measurement)

หมายถึง การประเมินจากการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาหรือการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมอย่างใดอย่างหนึ่ง เช่น Neonatal Facial Coding System<sup>(25)</sup> (ตารางที่ 1) ประกอบด้วย 10 ลักษณะ แต่ทำได้ยากในทางปฏิบัติ มักใช้ในการวิจัย

ตารางที่ 1. Neonatal Facial Coding System.<sup>(25)</sup>

Action	Description
Brow bulge	Bulging, creasing and vertical furrows above and between brows occurring as a result of the lowering and drawing together of the eyebrows.
Eye squeeze	Identified by the squeezing or bulging of the eyelids. Bulging of the fatty pads about the infant's eyes is pronounced.
Naso-labial furrow	Primarily manifested by the pulling upwards and deepening of the naso-labial furrow (a line or wrinkle which begins adjacent to the nostril wings and runs down and outwards beyond the lip corners).
Open lips	Any separation of the lips is scored as open lips.
Stretch mouth (vertical)	Characterized by a tautness at the lip corners coupled with a pronounced downward pull on the jaw. Often stretch mouth is seen when an already wide open mouth is opened a fraction further by an extra pull at the jaw.
Stretch mouth (horizontal)	This appears as a distinct horizontal pull at the corners of the mouth.
Lip purse	The lips appear as if an 'oo' sound is being pronounced.
Tongue protrusion	Protrusion of the tongue.
Taut tongue	Characterized by a raised, cupped tongue with sharp tensed edges. The first occurrence of taut tongue is usually easy to see, often occurring with a wide open mouth. After this first occurrence, the mouth may close slightly. Taut tongue is still scorable on the basis of the still visible tongue edges.
Chin quiver	An obvious high frequency up-down motion of the lower jaw.

### การประเมินหลายมิติ (Multidimensional measurement)

เนื่องจากตัวชี้วัดต่าง ๆ ของความปวดในทารกแรกเกิดไม่เฉพาะเจาะจงกับความปวด และสามารถถูกกระทบจากปัจจัยอื่น เช่น ระดับความรู้สึกตัว<sup>(26,27)</sup> ทำให้ความเชื่อถือได้และความเฉพาะเจาะจงต่ำ ดังนั้นการ

ประเมินหลายมิติจากการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยา เช่น การเปลี่ยนแปลงของระบบประสาทอัตโนมัติ ร่วมกับการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรม จะเพิ่มความเฉพาะเจาะจงและความเชื่อถือได้ เช่น Neonatal Infant Pain Scale (NIPS)<sup>(28)</sup> (ตารางที่ 2), The Comfort Scale<sup>(29)</sup> (ตารางที่ 3), CRIES Score<sup>(30)</sup> (ตารางที่ 4) เป็นต้น ซึ่งแต่ละวิธีมีข้อจำกัด

ตารางที่ 2. Neonatal Infant Pain Scale (NIPS)<sup>(28)</sup>

FACIAL EXPRESSION	
0 – Relaxed Muscles	Restful face, neutral expression
1 – Grimace	Tight facial muscles, furrowed brow, chin, jaw (negative facial expression-nose, mouth, and brow)
CRY	
0 – No Cry	Quiet, not crying
1 – Whimper	Mild moaning, intermittent
2 – Vigorous Cry	Loud scream, rising, shrill, continuous (Note: Silent cry may be scored if baby is intubated, as evidenced by obvious mouth, facial movement.)
BREATHING PATTERNS	
0 – Relaxed	Usual pattern for this baby
1 – Change in Breathing	Indrawing, irregular, faster than usual, gagging, breath holding
ARMS	
0 – Relaxed/Restrained	No muscular rigidity, occasional random movements of arms
1 – Flexed/Extended	Tense, straight arms, rigid and/or rapid extension, flexion
LEGS	
0 – Relaxed/Restrained	No muscular rigidity, occasional random leg movement
1 – Flexed/Extended	Tense, straight legs, rigid and/or rapid extension, flexion
STATE OF AROUSAL	
0 – Sleeping/Awake	Quiet, peaceful, sleeping or alert and settled
1 – Fussy	Alert, restless, and thrashing

ตารางที่ 3. The COMFORT scale<sup>(29)</sup>

---

<b>ALERTNESS</b>	
Deeply asleep	1
Lightly asleep	2
Drowsy	3
Fully awake and alert	4
Hyper-alert	5
<b>CALMNESS</b>	
Calm	1
Slightly anxious	2
Anxious	3
Very anxious	4
Panicky	5
<b>RESPIRATORY RESPONSE</b>	
No coughing and no spontaneous respiration	1
Spontaneous respiration with little or no response to ventilation	2
Occasional cough or resistance to ventilator	3
Actively breathes against ventilator or coughs regularly	4
Fights ventilator; coughing or choking	5
<b>CRYING</b>	
Quiet breathing, no crying	1
Sobbing or gasping	2
Moaning	3
Crying	4
Screaming	5
<b>PHYSICAL MOVEMENT</b>	
No movement	1
Occasional, slight movement	2
Frequent, slight movements	3
Vigorous movement limited to extremities	4
Vigorous movement including torso and head	5
<b>MUSCLE TONE</b>	
Muscles totally relaxed; no muscle tone	1
Reduced muscle tone	2
Normal muscle tone	3
Increased muscle tone and flexion of fingers and toes	4
Extreme muscle rigidity and flexion of fingers and toes	5



### ตารางที่ 3. Continuous.

<i>FACIAL TENSION</i>	
Facial muscles totally relaxed	1
Facial muscle tone normal; no facial muscle tension evident	2
Tension evident in some facial muscles	3
Tension evident throughout facial muscles	4
Facial muscles contorted and grimacing	5
<i>BLOOD PRESSURE (MAP) BASELINE</i>	
Blood pressure below baseline	1
Blood pressure consistently at baseline	2
Elevation of 15 % or more above baseline 1-3 times during 2 minutes observation	3
Elevation of 15 % or more above baseline >3 times during 2 minutes observation	4
Sustained elevation of 15 % or more	5
<i>HEART RATE BASELINE</i>	
Heart rate below baseline	1
Heart rate consistently at baseline	2
Elevation of 15 % or more above baseline 1-3 times during 2 minutes observation	3
Elevation of 15 % or more above baseline >3 times during 2 minutes observation	4
Sustained elevation of 15 % or more	5

### ตารางที่ 4. CRIES neonatal postoperative pain measurement score <sup>(30)</sup>

	0	1	2
Crying	No	High pitched	Inconsolable
Requires O <sub>2</sub> for SpO <sub>2</sub> > 95 %	No	<30 %	>30 %
Increased vital signs	HR and BP =/< preop	HR or BP rising <20 % of preop	HR or BP rising >20 % of preop
Expression	None	Grimace	Grimace/grunt
Sleepless	No	Wakes at frequent intervals	Constantly awake

อย่างไรก็ตาม การศึกษาส่วนใหญ่จะกระตุ้นด้วยการเจาะเลือดหรือฉีดวัคซีน ซึ่งเป็นการกระตุ้นเพียงครั้งเดียว และระดับความรุนแรงที่ ซึ่งต่างจากความปวดจากการผ่าตัดที่เนื้อเยื่อบาดเจ็บเป็นบริเวณกว้างและเวลานาน<sup>(31)</sup> ดังนั้น การเลือกใช้นิยามการประเมินควรสามารถประเมินผลการระงับปวดได้ด้วย

โดยสรุป ระบบประสาทรับความรู้สึกปวดของ

ทารกแรกเกิดมีการเจริญเติบโตตั้งแต่ในระยะทารกในครรภ์ และเริ่มมีการตอบสนองทางสรีรวิทยาต่อความปวดเมื่ออายุครรภ์ 18 สัปดาห์ นอกจากนี้ยังมีการตอบสนองทางพฤติกรรม และ stress response ต่อความปวดด้วย ดังนั้น จึงควรใช้วิธีการประเมินความปวดในทารกแรกเกิดที่เหมาะสม และให้การรักษาที่เพียงพอ เพื่อป้องกันผลกระทบต่อพัฒนาการของระบบประสาททั้งในระยะสั้นและระยะยาว

### อ้างอิง

1. Beyer JE, DeGood DE, Ashley LC, Russell GA. Patterns of postoperative analgesic use with adults and children following cardiac surgery. *Pain* 1983 Sep;17(1):71 - 81
2. Mather L, Mackie J. The incidence of postoperative pain in children. *Pain* 1983 Mar;15(3): 271 - 82
3. Schechter NL, Allen DA, Hanson K. Status of pediatric pain control: a comparison of hospital analgesic usage in children and adults. *Pediatrics* 1986 Jan; 77(1): 11 - 5
4. Anand KJ, Sippell WG, Aynsley-Green A. Randomised trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects on the stress response. *Lancet* 1987 Jan 10; 1(8524): 62 - 6
5. Jennings E, Fitzgerald M. C-fos can be induced in the neonatal rat spinal cord by both noxious and innocuous peripheral stimulation. *Pain* 1996 Dec; 68(2-3): 301 - 6
6. Fitzgerald M, Millard C, McIntosh N. Cutaneous hypersensitivity following peripheral tissue damage in newborn infants and its reversal with topical anaesthesia. *Pain* 1989 Oct;39(1): 31 - 6
7. Andrews K, Fitzgerald M. The cutaneous withdrawal reflex in human neonates: sensitization, receptive fields, and the effects of contralateral stimulation. *Pain* 1994 Jan; 56(1): 95 - 101
8. Anand KJ, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med* 1987 Nov 19; 317(21): 1321 - 9
9. Yi DK, Barr GA. The induction of Fos-like immunoreactivity by noxious thermal, mechanical and chemical stimuli in the lumbar spinal cord of infant rats. *Pain* 1995 Mar;60(3): 257 - 65
10. Marsh DF, Hatch DJ, Fitzgerald M. Opioid systems and the newborn. *Br J Anaesth* 1997 Dec; 79(6): 787 - 95
11. Grunau R. Early pain in preterm infants. A model of long-term effects. *Clin Perinatol* 2002 Sep; 29(3): 373 - 94
12. Williamson PS, Williamson ML. Physiologic stress reduction by a local anesthetic during newborn circumcision. *Pediatrics* 1983 Jan;71(1): 36 - 40
13. Perlman J, Thach B. Respiratory origin of fluctuations in arterial blood pressure in premature infants with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1988 Mar; 81(3): 399 - 403
14. Menon G, Anand KJ, McIntosh N. Practical approach to analgesia and sedation in the neonatal intensive care unit. *Semin Perinatol* 1998 Oct; 22(5): 417 - 24
15. Grunau RV, Craig KD. Pain expression in neonates: facial action and cry. *Pain* 1987 Mar; 28(3): 395 - 410
16. Giannakouloupoloulos X, Sepulveda W, Kourtis P, Glover V, Fisk NM. Fetal plasma cortisol and beta-endorphin response to intrauterine needling. *Lancet* 1994 Jul 9; 344(8915): 77 - 81
17. Anand KJ, Sippell WG, Schofield NM, Aynsley-Green A. Does halothane anaesthesia decrease the metabolic and endocrine stress responses of newborn infants undergoing

- operation? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988 Mar 5; 296(6623): 668 - 72
18. Anand KJ, Aynsley-Green A. Measuring the severity of surgical stress in newborn infants. *J Pediatr Surg* 1988 Apr; 23(4): 297 - 305
  19. Anand KJ. Neonatal responses to anesthesia and surgery. *Clin Perinatol* 1990 Mar; 17(1): 207 - 14.
  20. Okur H, Kucukaydin M, Ustdan KM. The endocrine and metabolic response to surgical stress in the neonate. *J Pediatr Surg* 1995 Apr; 30(4): 626 - 30
  21. Johnston CC, Stevens BJ. Experience in a neonatal intensive care unit affects pain response. *Pediatrics* 1996 Nov; 98(5): 925 - 30
  22. Grunau RE, Oberlander TF, Whitfield MF, Fitzgerald C, Lee SK. Demographic and therapeutic determinants of pain reactivity in very low birth weight neonates at 32 weeks' postconceptional age. *Pediatrics* 2001 Jan; 107(1): 105 - 12
  23. Taddio A, Goldbach M, Ipp M, Stevens B, Koren G. Effect of neonatal circumcision on pain responses during vaccination in boys. *Lancet* 1995 Feb 4; 345(8945): 291 - 2
  24. Taddio A, Katz J, Ilersich AL, Koren G. Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet* 1997 Mar 1; 349(9052): 599 - 603
  25. Grunau RV, Craig KD. Pain expression in neonates: facial action and cry. *Pain* 1987 Mar; 28(3): 395 - 410
  26. Craig KD, Whitfield MF, Grunau RV, Linton J, Hadjistavropoulos HD. Pain in the preterm neonate: behavioural and physiological indices. *Pain* 1993 Mar; 52(3): 287 - 99
  27. Stevens BJ, Johnston CC, Horton L. Factors that influence the behavioral pain responses of premature infants. *Pain* 1994 Oct; 59(1): 101 - 9
  28. Lawrence J, Alcock D, McGrath P, Kay J, MacMurray SB, Dulberg C. The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal Netw* 1993 Sep; 12(6): 59 - 66
  29. van Dijk M, de Boer JB, Koot HM, Tibboel D, Passchier J, Duivenvoorden HJ. The reliability and validity of the COMFORT scale as a postoperative pain instrument in 0 to 3-year-old infants. *Pain* 2000 Feb; 84(2-3): 367 - 77
  30. Krechel SW, Bildner J. CRIES: a new neonatal postoperative pain measurement score. Initial testing of validity and reliability. *Paediatr Anaesth* 1995; 5(1): 53 - 61
  31. Johnston CC, Strada ME. Acute pain response in infants: a multidimensional description. *Pain* 1986 Mar; 24(3): 373 - 82