

### **Inleiding**

Pasgeborenen zijn géén kleine volwassenen. Het pijnsysteem is bij geboorte aangelegd, maar de geleiding van pijnprikkels verloopt ánders dan bij volwassenen. Pasgeborenen kunnen hun pijn niet verwoorden, en ouders en zorgverleners zijn aangewezen op uiterlijke verschijnselen. Op deze pagina vindt u theoretisch achtergronden bij definitie, anatomie/fysiologie, symptomatologie en de gevolgen van pijn bij pasgeborenen.

### ***Pijn bij pasgeborenen: een historisch perspectief***

Sinds de jaren 80 van de 20e eeuw staat pijn bij pasgeborenen hoog op de wetenschappelijke agenda binnen de kindergeneeskunde. Maar pijn bij pasgeborenen is helemaal niet zo nieuw als het lijkt. Al in de tijd van de Egyptische farao's worden beschrijvingen gevonden van pijn bij het jonge kind. De jeugdige farao Toetanchamon (18e dynastie), die in zijn adolescentie stierf, had waarschijnlijk een vorm van juveniele botnecrose<sup>1</sup>, een ziekte die wordt geassocieerd met ernstige gewrichtspijn. Waarschijnlijk heeft de jonge farao een groot deel van zijn jeugd aan de ziekte geleden, getuigen zijn de vele (versleten) wandelstokken die in zijn tombe zijn gevonden.<sup>1</sup> Een andere interessante vondst in zijn tombe, aanwijzing dat de pijn werd behandeld, zijn de uitgedroogde zaden en vruchten van *Zizyphus spina-christi*. De vrucht van deze boom wordt in Afrika, het Midden-Oosten en Azië nog steeds gebruikt als natuurmedicijn, en de pijnstillende eigenschappen worden beschreven in dierstudies.<sup>2</sup>

Vertalingen van Egyptische hiërogliefen, afbeeldingen en papyrusstukken laten zien dat Egyptische genezers in de Oudheid naast bezweringen om goden gunstig te stemmen dan wel demonen uit te drijven, pijn behandelden op een wijze die zekere overeenkomsten laat zien met de huidige praktijk. Een papyrus, waarschijnlijk geschreven omstreeks 1550 vóór het begin van de Westerse jaartelling, laat een recept zien voor de behandeling van huilbaby's.<sup>3</sup> Het recept beschrijft een mix van opium en vliegengresten. Het geheel werd gezeefd en toegediend aan huilbaby's.<sup>3</sup>

Elfhonderd jaar later beschrijft Hippocrates een ziektebeeld in jonge kinderen, gekarakteriseerd door pijn in de nek en hoofd, met epileptische aanvallen en soms overlijden tot gevolg.<sup>4</sup> Hippocrates beschreef verder een ziekte met buikpijn bij jonge kinderen, waaraan de meesten stierven,<sup>5</sup> en zelfs een symptoom van pijn: snelle ademhaling. Tot slot maakt Hippocrates onderscheid tussen acute pijn, bijvoorbeeld oorpijn, en langduriger pijn die veroorzaakt wordt door een ziektebeeld waar we nu de diagnose meningitis bij zouden stellen.<sup>5,6</sup>

We maken een sprong in de tijd. Aulus Cornelius Celsus, een schrijver tijdens het bewind van Rome's Keizer Augustus en diens zoon en opvolger Tiberius, noemt in zijn werken pijn ten gevolge van pustels en ulcera in pasgeborenen.<sup>7</sup>

Soranus van Efesus, een Griekse arts in de eerste en tweede eeuw, die praktijk hield in Alexandrië en Rome, besteedt in zijn werk "Gynaecology" een passage aan het lichamelijk onderzoek van de pasgeborene. Soranus schrijft dat het belangrijk is om de sensitiviteit van de pasgeborene te testen door druk met de vingers op de huid uit te oefenen, want "het is natuurlijk om pijn te voelen van alles wat prikt of knijpt".<sup>8</sup>

In de 17<sup>e</sup> eeuw schrijft Steven Blankaart in Amsterdam het eerste Nederlandstalige standaardwerk over kindergeneeskunde. In zijn "Verhandeling van de opvoedinge en ziekten der Kinderen" beschrijft Blankaart oorzaak en symptomen van buikpijn bij borst gevoede zuigelingen. Zijn advies is om die buikpijn te behandelen met zout water of anijsbrandewijn.<sup>9</sup>

Studies uit het begin van de vorige eeuw suggereerden dat pasgeborenen helemaal geen pijn zouden kunnen voelen. In 1941 werden 2008 longitudinale observaties na een hielprik geanalyseerd, en op basis van de observatie dat een deel van de pasgeborenen niet reageerden op de hielprik in de eerste levensdagen (maar later wel) werd de conclusie getrokken dat de pijnbanen van pasgeborenen nog niet goed ontwikkeld zijn.<sup>10</sup> Vanaf die tijd werd aangenomen dat pasgeborenen geen pijn voelen.

In 1987 publiceerde Sunny Anand een belangrijk stuk waarin werd aangetoond dat pasgeborenen wel degelijk reageerden op pijn.<sup>11</sup> Meer recent onderzoek laat zien dat prematuren na een zwangerschap van 25 weken bij pijn activiteit in de anterieure cingulaire cortex vertonen. Mogelijk past dit bij pijngevoel.<sup>12</sup> Bellieni suggereert zelfs dat pasgeborenen in staat zijn tot 'lijden'.<sup>13</sup>

### **Definities**

Er zijn een aantal definities van pijn beschikbaar. De twee meest aangehaalde, en nauw verwante, definities zijn:

Pijn is een complex multidimensioneel fenomeen, dat afhankelijk is van de individuele beschrijving of beleving van sensorische en emotionele ervaringen die gepaard gaan met (potentiële) weefselbeschadiging.<sup>14</sup>

Pijn is een onaangename sensorische en emotionele ervaring, geassocieerd met (potentiële) weefselbeschadiging of beschreven in termen van dergelijke schade.<sup>15</sup>

Pijn is altijd subjectief.<sup>15</sup> Ieder individu leert betekenis van pijn door ervaringen met verwondingen in de eerste levensjaren. Biologen stellen dat prikkels die pijn veroorzaken samenhangen met weefselbeschadiging.<sup>15</sup> Er zijn echter ook mensen die pijn ervaren in de afwezigheid van weefselbeschadiging of een duidelijke pathofysiologische oorzaak. Als we uitgaan van het subjectieve karakter van pijn is er nauwelijks een objectief onderscheid te maken tussen deze ervaring en de ervaring ten gevolge van weefselbeschadiging. In beide gevallen spreken we van pijn.<sup>15</sup> Deze uitspraak verbindt pijn niet langer met een voor iedereen herkenbare pijnlijke prikkel. We zouden nu gemakkelijk kunnen stellen dat pijn "pijn is als de patiënt zegt pijn te hebben". Niet alle mensen zijn daartoe echter in staat. Pijn is dus *niet alleen* pijn als iemand je verteld pijn te hebben.

Verder is er een leercurve bij het ervaren van pijn: het leren heb je nodig om de ernst van de pijn te kunnen inschalen.<sup>15</sup> Het voelen van pijn heeft echter geen 'eerdere' ervaring nodig. Het zou onlogisch zijn als pijnperceptie een aangeleerde vaardigheid is: immers pijn is een primair gevoel wat het organisme tegen schadelijke invloeden zou moeten beschermen. Pijn is een kwaliteit die bij het leven hoort als ademen, ruiken en horen. De subjectieve interpretatie van pijn, doet de ene prikkel meer 'au' dan de andere, leert men door ervaring op te doen met het fenomeen.

We moeten concluderen dat er op dit moment geen omschrijving te geven is van het concept pijn welke rekening houdt met al deze gedachten en welke van toepassing is op zowel volwassenen, grotere kinderen, het jonge kind, pasgeborenen en prematuren.

In pasgeborenen worden 3 typen van pijn beschreven: acute procedurele pijn, acute langduriger pijn en chronische pijn.<sup>16</sup> Het onderscheid tussen deze 3 typen is lang niet altijd duidelijk, en ze sluiten

elkaar zeker niet uit. Onderzoek naar pijn bij pasgeborenen heeft zich in de laatste decennia vooral toegespitst op acute en procedurele pijn.

Acute pijn wordt omschreven als pijn ten gevolge van nociceptie. Met het verdwijnen van de prikkel verdwijnt de pijn.<sup>16</sup> Langduriger acute pijn wordt omschreven als pijn ten gevolge van bijvoorbeeld een chirurgische procedure of herhaalde pijnlijke interventies als capillaire bloedafnames.<sup>16</sup> Het onderscheid met chronische pijn zou gemaakt kunnen worden doordat er een verwacht eindpunt aan de pijn is<sup>16</sup>, maar gedegen onderzoek op dit vlak ontbreekt.

Als we vaststellen dat alle pasgeborenen bloot staan aan pijn (denk bijvoorbeeld aan de hielprik voor neonatale screening), en pasgeborenen die zijn opgenomen op een Neonatale Intensive Care Unit (NICU) zelfs tot 11-14 pijnmomenten gemiddeld per dag ervaren<sup>17-19</sup>, dan kan de conclusie niet anders zijn dan dat acute pijn bij pasgeborenen routine is.

Er bestaat geen definitie van chronische pijn bij pasgeborenen. Wel zijn kenmerken van chronische pijn op basis van consensus vastgesteld. Zo suggereren experts dat het kenmerk 'geen eindpunt te verwachten voor de pijn' onderdeel moet uitmaken van een definitie.<sup>20,21</sup> In tegenstelling tot de definitie voor volwassenen, die stelt dat pijn langer dan 3 maanden chronisch kan worden genoemd<sup>22</sup>, lijkt er voor een tijds criterium geen plaats in een definitie van chronische pijn bij pasgeborenen.<sup>20,21</sup> Het lijkt onlogisch om het bestaan van chronische pijn te ontkennen in een twee weken oude pasgeborene met continue pijn ten gevolge van epidermolysis bullosa, slechts omdat die pasgeborene nog geen 3 maanden oud is.

### **Anatomie en Fysiologie**

Alvorens in te gaan op de anatomie en fysiologie van pijn bij pasgeborenen beschrijven we eerste de pijnsystemen bij volwassenen.

Nociceptie is de term die gebruikt wordt voor de thermische, chemische en mechanische prikkels die leidt tot de perceptie van pijn. Perifere nociceptoren of pijnreceptoren worden geprikkeld en via een somatosensorisch neuron (A- $\beta$ , A- $\delta$  en C vezels) wordt het signaal verder geleid naar de dorsale hoorn van het ruggemerg.<sup>23</sup> A- $\beta$  vezels zijn gemyeliniseerde, dikke vezels die aanraking signaleren en een rol spelen in de proprioceptie (gewaarwording van de stand van het lichaam in een ruimte). Ze spelen vooral een rol in de pijnmodulatie.<sup>23</sup> A- $\delta$  vezels zijn dikke, weinig gemyeliniseerde vezels en zorgen voor een snelle prikkelgeleiding. Deze vezels geleiden de felle pijnscheut na een verwonding, en zorgen voor de nociceptieve reflex ter hoogte van de dorsale hoorn. Deze reflex zorgt ervoor dat je bij een pijnlijke prik een terugtrekreactie vertoont. C-vezels zijn dun en niet-gemyeliniseerd en zorgen voor een trage prikkelgeleiding (de aanhoudende, moeilijk te lokaliseren, zeurende pijn). In de dorsale hoorn wordt het pijnsignaal via synapsen verder geleid naar de hogere centra. Vrijwel direct na de eerste synaps steken de neuronen over naar de contra-laterale zijde.<sup>23</sup> Na aankomst in de thalami volgt een tweede synaps, en via een derde neuron wordt de prikkel doorgeleid naar de primaire en secundaire somatosensorische cortex (gewaarwording van locatie, duur en intensiteit van de pijn), de anterieure cingulaire cortex en insulaire cortex (affectief-emotionele aspecten van de pijn).<sup>23</sup> De thalami zijn niet alleen simpele schakelstations. Ze spelen een rol in de herinnering van de emotionele aspecten van pijn.<sup>23</sup>

Er zijn ook neuronen die vanuit de dorsale hoorn contact leggen met kernen in de hersenstam, die betrokken zijn bij de modulatie van pijn.<sup>23</sup> Daarnaast is er op het niveau van de dorsale hoorn een uitgebreid netwerk van synapsen en neuronen die ook een rol spelen in de modulatie van de pijn vóórdat de prikkel wordt voorgeleidt naar de hogere centra.<sup>23</sup> Modulatie van pijn vindt, naast op

spinaal niveau en vanuit de hersenstam, ook plaats in de hogere centra die betrokken zijn bij de pijnperceptie.

Al deze neuronen en mechanismen zijn dynamisch van aard: met prikkeling kan de gevoeligheid voor prikkels, of prikkel drempel veranderen, en verschijnselen als allodynie (pijn na een normaal gesproken niet pijnlijke prikkel<sup>15</sup>), hyperalgesie (toename van pijn na een pijnlijke prikkel<sup>15</sup>) en wind-up (voorbijgaande toename van pijn-intensiteit over de tijd) verklaren. Deze dynamiek speelt waarschijnlijk een rol in het ontstaan van chronische pijn.<sup>23</sup> De dynamiek is onvoorspelbaar: zo kan er sensitisatie van de C-vezels optreden, terwijl de gevoeligheid van de A- $\delta$  vezels niet veranderd.

Het lijkt te simpel om te veronderstellen dat een pijn-specifieke werking van deze structuren het fenomeen 'pijn' voldoende verklaren. De aanname nu is dat prikkeling van een uitgebreid neuronaal netwerk, waaronder de hierboven beschreven structuren, kan resulteren in de sensorische, emotionele en cognitieve ervaring die pijn heet. In het geval van pijn kunnen andere regionen in het centraal en perifeer zenuwstelsel betrokken worden om de pijn te moduleren.<sup>24</sup>

Als we kijken naar de anatomische structuren die nodig zijn voor de perceptie van pijn, dan weten we dat er een enorme variatie is in beginstadiën van ontwikkeling tot volledige uitrijping van die structuren. Al op de postconceptionele leeftijd van 6 weken verschijnen synapsen tussen cellen in de dorsale hoorn en de zich ontwikkelende sensorische neuronen.<sup>25</sup> Die sensorische neuronen hebben alle delen van de huid bereikt rond de 20<sup>e</sup> week.<sup>25</sup> Myelinisatie vindt plaats vanaf 12 weken<sup>25</sup>, maar myelinisatie hoeft niet voltooid te zijn om pijn te kunnen voelen. De ontwikkeling van cortex en thalamocorticale banen gedurende de zwangerschap is een zeer ingewikkeld proces. Al vanaf 24 weken bereiken thalamocorticale axonen de zich ontwikkelende cortex.<sup>25</sup> Vanaf 34 weken gaat deze ontwikkeling razendsnel.

Er zijn nauwelijks data beschikbaar om een goed onderbouwde uitspraak te doen vanaf welke postconceptionele leeftijd de anatomische en fysiologische voorwaarden voldoende aanwezig zijn voor nociceptie en pijngewaarwording. Duidelijk is wel dat er vanaf een zwangerschapsduur van 26 weken een gecoördineerde gedragsmatige respons op pijnlijke prikkels wordt gezien.<sup>25</sup> Bij prematuren met een kortere zwangerschapsduur is die respons vaak meer diffuus en ongecoördineerd.<sup>26</sup> De reflexmatige reactie op een nociceptieve prikkel is duidelijk anders dan bij volwassenen. Hoe jonger de zwangerschapsduur, hoe langer de reactie duurt en hoe meer diffuus de reactie is.<sup>26</sup> Bij jonge prematuren kan ook een tactiele prikkel al leiden tot een reflexmatige reactie die niet te onderscheiden is van de reactie op pijn.<sup>26</sup> Niet duidelijk is of dit fenomeen bewijs is dat pijn met afname van zwangerschapsduur ook intenser wordt ervaren.<sup>26</sup> Er is beginnend bewijs dat zelfs bij prematuren met een zwangerschapsduur van minder dan 25 weken er een corticale reactie op pijnprikkels te zien is, in de vorm van veranderingen in zuurstofopname (gemeten met Near Infrared Spectroscopy).<sup>26</sup> In a terme pasgeborenen is met fMRI aangetoond dat nociceptieve prikkels leiden tot activatie van verschillende gebieden in het brein, sommigen consistent met volwassenen.<sup>26</sup> EEG studies suggereren dat pas vanaf 35-37 weken zwangerschapsduur de neuronale circuits zover zijn ontwikkeld dat het brein in staat is aanraking van een nociceptieve prikkel te onderscheiden.<sup>26</sup> Ook suggereren deze studies dat er bij ontbreken van gelaatsveranderingen op een pijnprikkel wel degelijk een corticale reactie op de prikkel kan zijn.<sup>26</sup>

### **Symptomen**

Omdat de pasgeborene niet kan vertellen of hij/zij pijn heeft, zijn we aangewezen op andere signalen. In de afgelopen decennia is er voornamelijk onderzoek gedaan naar symptomen van acute of procedurele pijn. Dat heeft geresulteerd in tientallen pijnmeetinstrumenten, waarvan de psychometrische eigenschappen in uiteenlopende mate zijn getest. Zoals eerder beschreven

suggereert recent onderzoek dat deze pijnmeetinstrumenten onvoldoende sensitief en specifiek zijn.<sup>26</sup> Het ontbreekt echter op dit moment aan goede en vooral praktisch bruikbare alternatieven met een goed onderzochte betere sensitiviteit en specificiteit.

### *Gedrag*

Het best bestudeerde en mogelijk meest specifieke symptoom voor pijn bij pasgeborenen bestaat uit een complex van veranderingen in mimiek. De meeste pijnmeetinstrumenten laten dan ook items zien die veranderingen in het gelaat scoren. Recent is er twijfel gerezen of gelaatsveranderingen mogen worden geïnterpreteerd als méér dan een reflex.<sup>26</sup> In een dubbel geblindeerde gerandomiseerde studie waarin sucrose werd vergeleken met placebo tijdens een hielprik werden significante verschillen gevonden in gelaatsveranderingen, suggestief voor analgetische effectiviteit van sucrose. Er werd echter geen verschil tussen sucrose en placebo gezien in spinale reflexen of corticale activiteit.<sup>27</sup> De vraag is nu of de gelaatsveranderingen die we zien bij pijn of behandeling van pijn mogen worden geïnterpreteerd als pijn of effectiviteit van behandeling.

Huilen als pijnsymptoom is veel bestudeerd, en wordt beschouwd als een bruikbaar symptoom. Frequentie en toonhoogte van huilen bij pijn verschilt van huilen om andere redenen.<sup>28</sup> Tot 20% van de (extreem prematuren) is niet in staat hoorbaar te huilen<sup>28</sup>, verder wordt huilen beïnvloed door ziek-zijn, en kunstmatige beademing.

Motorische bewegingen worden in sommige pijnmeetinstrumenten gebruikt, maar worden als minder specifiek beschouwd.<sup>28</sup> De vraag is of motorische reflexen op een pijnprikkel iets zeggen over de pijnbeleving.

### *Fysiologisch*

Naast de gekende verschijnselen als daling van zuurstofsaturatie, stijging van hartslag en toename van de ademfrequentie is er in de afgelopen decennia veel onderzoek gedaan naar meer geavanceerde meetmethoden, zoals huidgeleiding, hartritmevariabiliteit, cortisol en electro-encefalografie. Dat onderzoek heeft niet geleid tot een praktisch toepasbaar meetinstrument. In multidimensionale meetinstrumenten worden fysiologische veranderingen altijd gecombineerd met gedragsmatige symptomen, omdat fysiologische veranderingen alléén onvoldoende specifiek zijn.<sup>28</sup>

### *Pijnmeting*

Het observeren van pijn bij pasgeborenen wordt bemoeilijkt door allerlei beïnvloedende factoren, zoals zwangerschapsduur, co-morbiditeit, analgo-sedatie en spierverslapping, slaap-waakstadium en mogelijk eerder ervaren cumulatieve pijn. Hoewel er gevalideerde afkapgrenzen bestaan voor de diverse pijnschalen is er onvoldoende onderbouwing dat een stijging of daling van pijnscores een verband heeft met de daadwerkelijk ervaren ernst van de pijn, of afname van die ernst. Sommige wetenschappers pleiten dan ook voor een aan/uit systeem.<sup>29</sup> In dat systeem heeft de pasgeborene pijn of niet, de ernst is niet langer een variabele. Een tweede discussiepunt is het uitvoeren van periodieke metingen. Vooral bij pasgeborenen en jonge kinderen met langduriger, continue of misschien chronische pijn geeft het periodiek afnemen van een pijnscore mogelijk een vertekende weergave van de werkelijkheid. Aangezien er geen klinisch bruikbare alternatieven zijn voor continue meting blijft periodiek scoren van pijn standard of care.

Alternatieven voor de toekomst zijn in ontwikkeling. De Skin Conductance Algesiometer (SCA) is een apparaat wat door middel van drie plakelektroden op de voet continue veranderingen in huidgeleiding op basis van meer of minder zweetproductie meet. Aangezien deze veranderingen een sterke associatie kennen met veranderingen in het sympatische zenuwstelsel is de hypothese dat

veranderingen in huidgeleiding signalen zijn voor stress en pijn.<sup>30</sup> Wetenschappelijk onderzoek suggereert verder dat veranderingen in hartritmevariabiliteit kunnen wijzen op stress en pijn. Geautomatiseerde algoritmes worden voor deze toepassing getest, maar de resultaten zijn niet consistent, en mogelijk niet specifiek genoeg.<sup>31</sup> Aangezien veranderingen in de mimiek als gedragsmatig symptoom van pijn het beste bestudeerd is, wordt er gekeken naar mogelijkheden om deze veranderingen continue en geautomatiseerd te herkennen.<sup>32</sup> De software is beschikbaar, maar in de praktijk leveren aspecten in de zorg, zoals het lage lichtniveau, en het gebruik van pleisters, sondes, tubes, en maskers zeker nog problemen op.

Op <https://www.lpn-s.nl/theorie/pijnmeting> vindt u een overzicht van de meest gebruikte pijnmeetinstrumenten.

### ***Gevolgen***

MRI op a terme leeftijd in een groep prematuren toont aan dat cumulatieve pijn en stress zou kunnen leiden tot een afname van de bifrontale diameter (wat een maat is voor brein volume) en neuronale connectiviteit, met name rechts temporaal.<sup>33</sup> Dezelfde studie suggereert dat cumulatieve pijn en stress leidt tot een afwijkend bewegings- en reflexpatroon.<sup>33</sup> Cumulatieve pijn bij prematuren is op a terme leeftijd ook geassocieerd met afname van witte stof en een tragere rijping van grijze stof.<sup>34</sup>

Op schoolleeftijd persisteren deze bevindingen. Op 7 jaar is cumulatieve pijn nog steeds geassocieerd met een afname van de corticale grijze stof.<sup>35</sup> Naast veranderingen op beeldvorming (MRI) toont onderzoek ook aan dat er daadwerkelijk gevolgen persisteren die van belang zijn voor het dagelijks functioneren. Zo is er een associatie tussen cumulatieve pijn en visuele perceptie (interpretatie van dat wat je ziet)<sup>36</sup> en internaliseren (een gedragsprobleem).<sup>37</sup>

Ook in de adolescentie zijn nog gevolgen merkbaar. De pijndrempel is lager bij prematuren<sup>38</sup>, en er zijn aanwijzingen dat necrotiserende enterocolitis leidt tot een lagere pijntolerantie.<sup>39</sup>

### ***Behandeling van pijn***

Naast de verpleegkundige adviezen voor het voorkomen en minimaliseren van pijn die u op [lpn-s.nl](https://www.lpn-s.nl) kunt raadplegen zijn er farmacologische behandelopties. Doseringsadviezen en indicaties voor het gebruik van EMLA, paracetamol, morfine en fentanyl vindt u op [kinderformularium.nl](https://www.kinderformularium.nl)

## REFERENTIES

1. Hawass Z, Gad YZ, Ismail S, et al. Ancestry and pathology in king tutankhamun's family. *JAMA*. 2010;303(7):638-647.
2. Adzu B, Amos S, Wambebe C, Gamaniel K. Antinociceptive activity of zizyphus spina-christi root bark extract. *Fitoterapia*. 2001;72:344-350.
3. Bryan C. Chapter XXIV, domestic hints. In: *The Papyrus Ebers*. London: Geoffrey Bles; 1930:162.
4. Hippocrates. Section II, second constitution. In: *Of the Epidemics*. Book I ed. Kos, Greece: ; 400 BC.
5. Hippocrates. Section III. In: *Of the Epidemics*. Book II ed. Kos, Greece: ; 400 BC.
6. Hippocrates. Part 21 and part 22. In: *The Book of Prognostics*. ; 400 BC.
7. Celsus A. Book V. In: Henderson J, ed. *On Medicine*. Cambridge: Harvard University Press; 50:167.
8. Soranus of Ephesus. Book II, on the care of the newborn, section VI [XXVI]: How to recognize the newborn that is worth rearing. In: *Gynecology*. Baltimore: The Johns Hopkins Press; 1991:80.
9. Blankaart S. Sesde hoofd-stuk; van de buyk-pyn der kinderen. In: *Verhandelinge Van De Opvoedinge En Ziekten Der Kinderen*. Amsterdam: Hieronymus Sweerts; 1684:68-80.
10. McGraw M. Neural maturation as exemplified in the changing reactions of the infant to pin prick. *Child Development*. 1941;12(1):31-42.
11. Anand KJ, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med*. 1987;317(21):1321-1329.
12. Lagercrantz H, Changeux JP. Basic consciousness of the newborn. *Semin Perinatol*. 2010;34(3):201-206.
13. Bellieni C. Pain definitions revised: Newborns not only feel pain, they also suffer. *Ethics Med*. 2005;21(1):5-9.
14. Merskey H, Watson GD. The lateralisation of pain. *Pain*. 1979;7(3):271-280.
15. IASP. IASP Taxonomy. <https://www.iasp-pain.org/Taxonomy>. Updated 2017.
16. Stevens BJ, Pillai Riddell RR, Oberlander TF, Gibbins S. Assessment of pain in neonates and infants. In: Anand KJ, Stevens BJ, McGrath P, eds. *Pain in Neonates and Infants*. Vol 3. Edinburgh: Elsevier; 2007:67-90.
17. Carbajal R, Rousset A, Danan C, et al. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA*. 2008;300(1):60-70.
18. Roofthoof DW, Simons SH, Anand KJ, Tibboel D, van Dijk M. Eight years later, are we still hurting newborn infants? *Neonatology*. 2014;105(3):218-226.
19. Simons S, van Dijk M, Anand K, Roofthoof D, van Lingen R, Tibboel D. Do we still hurt newborn babies? A prospective study of procedural pain and analgesia in neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157(11):1058-1064.
20. van Ganzewinkel CJ, Anand KJ, Kramer BW, Andriessen P. Chronic pain in the newborn: Toward a definition. *Clin J Pain*. 2014;30(11):970-977.
21. Pillai Riddell RR, Stevens BJ, McKeever P, et al. Chronic pain in hospitalized infants: Health professionals' perspectives. *J Pain*. 2009;10(12):1217-1225.
22. Turk DC, Okifuji A. Pain terms and taxonomies of pain. In: Fishman FM, Ballantyne JC, Rathmell JP, eds. *Bonica's Management of Pain*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:13-24.
23. Marchand S. The physiology of pain mechanisms: From the periphery to the brain. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008;34(2):285-309.
24. Verriotis M, Chang P, Fitzgerald M, Fabrizi L. The development of the nociceptive brain. *Neuroscience*. 2016;338:207-219.
25. Bellieni CV, Buonocore G. Is fetal pain a real evidence? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(8):1203-1208.
26. Fitzgerald M. What do we really know about newborn infant pain? *Exp Physiol*. 2015;100(12):1451-1457.

27. Slater R, Cornelissen L, Fabrizi L, et al. Oral sucrose as an analgesic drug for procedural pain in newborn infants: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9748):1225-1232.
28. Cong X, McGrath JM, Cusson RM, Zhang D. Pain assessment and measurement in neonates: An updated review. *Adv Neonatal Care*. 2013;13(6):379-395.
29. Bellieni CV, Tei M, Buonocore G. Should we assess pain in newborn infants using a scoring system or just a detection method? *Acta Paediatr*. 2015;104(3):221-224.
30. Storm H. Skin conductance and the stress response from Skin conductance and the stress response from heel stick in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000;83:F143-F147.
31. Waxman JA, Pillai Riddell RR, Tablon P, Schmidt LA, Pinhasov A. Development of cardiovascular indices of acute pain responding in infants: A systematic review. *Pain Res Manag*. 2016;2016:8458696.
32. Gholami B, Haddad WM, Tannenbaum AR. Relevance vector machine learning for neonate pain intensity assessment using digital imaging. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2010;57(6):1457-1466.
33. Smith GC, Gutovich J, Smyser C, et al. Neonatal intensive care unit stress is associated with brain development in preterm infants. *Ann Neurol*. 2011;70(4):541-549.
34. Brummelte S, Grunau RE, Chau V, et al. Procedural pain and brain development in premature newborns. *Ann Neurol*. 2012;71(3):385-396.
35. Ranger M, Chau CM, Garg A, et al. Neonatal pain-related stress predicts cortical thickness at age 7 years in children born very preterm. *PLoS One*. 2013;8(10):e76702.
36. Doesburg SM, Chau CM, Cheung TP, et al. Neonatal pain-related stress, functional cortical activity and visual-perceptual abilities in school-age children born at extremely low gestational age. *Pain*. 2013;154(10):1946-52
37. Ranger M, Synnes AR, Vinall J, Grunau RE. Internalizing behaviours in school-age children born very preterm are predicted by neonatal pain and morphine exposure. *Eur J Pain*. 2014;18(6):844-852.
38. Buskila D, Neumann L, Zmora E, Feldman M, Bolotin A, Press J. Pain sensitivity in prematurely born adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157(11):1079-1082.
39. van Ganzewinkel CJLM, Been JV, Verbeek I, et al. Pain threshold, tolerance and intensity in adolescents born very preterm or with low birth weight. *Early Hum Dev*. 2017;110:31-38.