

**Neonatales Entzugssyndrom:
Einfluß der mütterlichen Substitutionsbehandlung auf die
nachgeburtliche Therapiepflichtigkeit beim Neugeborenen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät der Rheinischen
Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von Linda Carmen Busse
aus Bonn

2005

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. Heep

2. Gutachter: Frau Prof. Dr. Rohde

Tag der mündlichen Prüfung: 29.07.2005

Abt. Neonatologie des Zentrums für Kinderheilkunde
Direktor: Prof. Dr. Dr. P. Bartmann

Inhaltsverzeichnis:

<u>1. Einleitung</u>	10
<u>1.1 Das neonatale Entzugssyndrom</u>	10
<u>1.2 Drogenabusus in der Schwangerschaft</u>	13
1.2.1 Substitutionstherapie mit Methadon.....	13
1.2.2 Begleiterkrankungen bei Drogenabhängigkeit.....	17
1.2.3 Sozialanamnese.....	18
<u>1.3 Intrauterine Auswirkungen des Drogenabusus auf den Feten</u>	19
1.3.1 Plazentapassage.....	20
1.3.2 Biochemische Grundlagen, Pharmakokinetik und Auswirkungen der einzelnen Drogen.....	21
<u>1.4 Postnatale Folgeerscheinungen des Drogenabusus beim Neugeborenen</u>	26

1.4.1 Die postnatale Entzugssymptomatik.....	26
1.4.2 Das Geburtsgewicht.....	30
1.4.3 Respiratorische Störungen nach Opiatexposition....	31
1.4.4 Zusätzliche Erkrankungen des Neugeborenen.....	32
1.4.5 Das SIDS.....	34
1.4.6 Drogeneinfluß auf das ZNS: Mechanismen.....	35
1.4.7 Krampfanfälle im Rahmen des neonatalen Entzugs....	36
1.4.8 Schlafverhalten beim Neugeborenenentzug.....	36
1.4.9 Drogenabhängigkeit und Stillen.....	37
<u>1.5 Die Therapie des neonatalen Drogenentzugssyndroms...</u>	<u>37</u>
1.5.1 Nicht medikamentöse Therapie.....	37
1.5.2 Medikamentöse Therapie.....	38
1.5.2.1 Narkotika.....	39
1.5.2.2 Sedativa.....	40
1.5.2.3 Neuroleptika.....	40
1.5.2.4 Antihypertensiva.....	43

<u>1.6 Neurologische und psychosoziale Langzeitergebnisse</u>	43
<u>1.7 Fragestellungen</u>	46
<u>2. Patienten und Methoden</u>	48
<u>2.1 Stichprobe</u>	48
<u>2.2 Datenerhebung (Meßgrößen)</u>	49
<u>2.3 Medizinische Untersuchungsverfahren</u>	50
2.3.1. Drogenscreening.....	50
2.3.2 Evaluierung des Entzugssyndroms.....	51
2.3.2.1 Der Finneganscore	
2.3.3 Entwicklungsneurologische Testung (Nachuntersuchung).....	52
2.3.3.1 Der Griffiths-Test	
<u>2.4 Telefon-/ Briefkontakt</u>	52
<u>2.5 Statistische Auswertung</u>	53
<u>3. Ergebnisse</u>	54
<u>3.1 Deskriptive Statistik des Kollektivs</u>	54
<u>3.1.1. Maternale Daten</u>	54
3.1.1.1 Schwangerschaftsdaten.....	54
3.1.1.2 Medikamente und Drogenwahl.....	56
3.1.1.3 Substitutionstherapie.....	60
3.1.1.4 Sozialanamnese.....	61
3.1.1.5 Begleiterkrankungen bei Drogenabhängigkeit.....	63

<u>3.1.2 Perinatale Daten</u>	64
3.1.2.1 Gestationsalter / Geburtsmodus/ APGAR.....	64
3.1.2.2 Perinatale Komplikationen.....	65
<u>3.1.3 Neonatale Daten</u>	66
3.1.3.1 Geburtsmaße des Kindes.....	66
3.1.3.2 Der Finneganscore.....	70
3.1.3.3 Die Therapie des Entzugssyndroms.....	72
3.1.3.4 Zusätzliche Erkrankungen des Neugeborenen.....	74
<u>3.2 Antworten auf die Fragestellungen</u>	76
<u>4. Diskussion</u>	102
<u>4.1. Deskriptive Statistik des Kollektivs</u>	102
<u>4.1.1 Maternale Daten</u>	103
4.1.1.1 Schwangerschaftsdaten.....	103
4.1.1.2 Medikamente und Drogenwahl.....	104
4.1.1.3 Substitutionstherapie.....	108
4.1.1.4 Sozialanamnese.....	109
4.1.1.5 Begleiterkrankungen bei Drogenabhängigkeit.....	111
<u>4.1.2 Perinatale Daten</u>	112
4.1.2.1 Gestationsalter/ Geburtsmodus/ APGAR.....	112
4.1.2.2 Perinatale Komplikationen.....	113
<u>4.1.3 Neonatale Daten</u>	114
4.1.3.1 Geburtsmaße des Kindes.....	114
4.1.3.2 Der Finneganscore.....	117
4.1.3.3 Die Therapie des Entzugssyndroms.....	118
4.1.3.4 Zusätzliche Erkrankungen des Neugeborenen.....	118

<u>4.2 Diskussion der Antworten auf die Fragestellungen...</u>	<u>119</u>
<u>4.3 Methodenkritik.....</u>	<u>139</u>
4.3.1: Wie valide ist die Stichprobe?.....	139
4.3.2: Drop out rate.....	141
<u>5) Zusammenfassung</u>	<u>142</u>
<u>6) Literaturverzeichnis</u>	<u>144</u>
<u>7) Danksagung</u>	<u>177</u>
<u>8) Lebenslauf</u>	<u>178</u>

Abkürzungsverzeichnis:

= = entspricht

+ = plus

/ = pro

Abb. = Abbildung

APGAR = Aussehen, Puls, Grimassieren, Aktivität, Respiration

ASD = Atriumseptumdefekt = Vorhofseptumdefekt

bzgl. = bezüglich

bzw.= beziehungsweise

CTG = Cardiotokogramm

CPAP = continous positive airway pressure

d = Tag

EEG = Elektroencephalogramm

Entw. = Entwicklung

FAS = fetales Alkoholsyndrom

FSH = follikelstimulierendes Hormon

ggf.= gegebenenfalls

GHB = Gammahydroxybuttersäure

GABA = Gammaaminobuttersäure (-acid)

HCV = Hepatitis C Virus

HBV = Hepatitis B Virus

HIV = Human Immunodeficiency Virus

HSA = Hypersynchrone Aktivität

i.d.R. = in der Regel

IQ = Intelligenzquotient

i.v.= intravenös

J = Jahre

(K) = Anzahl der Kontrollgruppe

KG = Körpergewicht

Koordin. = Koordination

LH = Luteinisierendes Hormon

MDI = Mental Developmental Index = Index der kognitiven
Entwicklung

Min. = Minuten

Mon. = Monate

motor. = motorisch

N = Anzahl des Studienkollektivs

o.p.B. = ohne pathologischen Befund

pathol. = pathologisch

PDI = Psychomotor Developmental Index = Index der
psychomotorischen Entwicklung

Perz. = Perzentile

r = Pearsonscher Korrelationskoeffizient

REM = rapid eye movement

Rh = Rhesusfaktor

s.o. = siehe oben

S. = Seite

SIDS = Sudden infant death syndrom

Sprachl. Probl. = Sprachliche Probleme

SSW = Schwangerschaftswoche

Std. = Stunden

Stör. = Störung

Tab. = Tabelle

THC = Tetrahydrocannabinol

vgl. = vergleiche

vs.= versus

v.a.= vor allem

z.T.= zum Teil

ZNS = Zentrales Nervensystem

1) Einleitung

1.1. Das neonatale Entzugssyndrom

Bei 2,8% der Schwangerschaften besteht laut einer amerikanischen Studie ein maternaler Drogenabusus (Ebrahim und Gfroerer, 2003). Eine europäische Studie gibt eine durchschnittliche Inzidenz von 7,5 Fällen pro 1000 Lebendgeburten an (Martin Mardomingo et al. 2003).

Kokain, Opiate und Methadon sind die am häufigsten benutzten Substanzen (Bays, 1990).

Maternaler Drogenabusus führt aufgrund des transplazentaren Stoffaustausches zu einer Abhängigkeitsentwicklung des Feten. Die postnatale Drogenabstinenz bewirkt die Entzugssymptomatik beim Neugeborenen.

Infolge zeigen die Kinder a) frühe Symptome (das Neugeborenenentzugssyndrom) und b) Langzeitfolgen.

a) Beim Neugeborenenentzugssyndrom bestehen zentralnervöse, gastrointestinale und respiratorische Dysfunktionen.

Neben Opiaten bewirken Kokain, Amphetamine und Nikotin ebenfalls Entzugssymptome bei Neugeborenen (Wagner et al., 1998).

Die Entzugssymptome entstehen durch eine postnatale Überstimulation von zentralen α -2-Adrenorezeptoren, deren Anzahl durch die fetale Opiatexposition angestiegen ist (Hamburg and Tallman, 1981). Die Entzugssymptomatik ist abhängig von der Art, der Dauer und der Menge der Exposition sowie der Eliminationsgeschwindigkeit.

Die Entzugssymptome beginnen unmittelbar postnatal bis zu einem Alter von 2 Wochen, i.d.R. innerhalb der ersten 72 Std. (Zelson, 1971) bzw. 3 - 5 Tage nach der letzten Drogeneinnahme der Mutter (Hoegerman et al., 1990).

Die Symptomatik ist unspezifisch, sie kann verschiedene Schweregrade annehmen und durch Begleiterkrankungen modifiziert werden.

Tab. 1: Klinische Symptome des neonatalen Entzugssyndroms

(Desmond and Wilson, 1975; Tran, 1999)

Neurologische Symptome:	Irritabilität, Hyperaktivität
	Tremor
	Kontinuierliches helles Schreien
	Erhöhter Muskeltonus
	Unkoordinierter Saugreflex
	Krampfanfälle
	Dysphorische Zustände
Gastrointestinale Symptome:	Diarrhoe
	Erbrechen
	Appetitlosigkeit
Respiratorische Störungen:	Irreguläre Atmung
	Hypersekretion
	Tachypnoe- resp. Alkalose
Störungen des autonomen Systems:	Niessen
	Gähnen
	Tachykardie
	Verstopfte Nase
	Fieber
	Schwitzen
	Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus

Die neurologischen Entzugssymptome treten schon sehr frühzeitig auf. Gastrointestinale Symptome folgen (Desmond und Wilson, 1975). Sekundäre Komplikationen wie Pneumonie durch mütterliche Infektionen oder durch Mekoniumaspiration gehen oft mit dem Entzugssyndrom einher (Chasnoff, 1988).

Auch Hypokalzämien (17%) und Hypoglykämien (20%) treten bei diesen Kindern gehäuft auf (Kattner, 1991).

Durch die Entzugssymptomatik sind die Neugeborenen schwerer zu beruhigen, haben längere Wachphasen und reagieren weniger auf visuelle Reize.

Noch nicht abschließend geklärt werden konnte, warum bei 10 bis 25 % der Neugeborenen von drogenabhängigen Müttern kein Abstinenzsyndrom auftritt.

Die Entzugssymptomatik kann verschiedene Verlaufsformen annehmen: verzögerter Beginn, intermittierendes Auftreten, stufenweise Intensitätszunahme oder ein zweigipfliges biphasisches Muster, wie es bei Kindern polytoxomaner Mütter vermehrt angetroffen wird (Desmond und Wilson, 1975).

Über die Dauer der neonatalen Entzugssymptome nach Opiatexposition werden unterschiedliche Angaben gemacht.

Die Symptome können zwei bis drei Wochen lang festgestellt werden, aber auch bis zu einem Jahr anhalten (Chasnoff und Burns, 1984).

Nach einer im Jahre 1994 von Soepatmi erstellten Studie ist es bei 35% der Kinder zu subakuten Symptomen wie kontinuierlichem Schreien und Schlafstörungen gekommen, welche zwar keiner Therapie bedürfen, jedoch für die Eltern eine große Last darstellen. Durch die beeinträchtigte Wachsamkeit, die durch Seh- und Hördefizite verminderte Orientierung und imperfekte motorische Kontrolle reagieren die Neugeborenen inadäquat auf die Aufforderungen der Mutter zur Interaktion, welches zu einem Teufelskreis aus kindlicher Passivität und mütterlicher Zurückweisung führen kann (Chasnoff et al., 1982).

b) Neben dem akuten Entzugssyndrom werden Langzeitfolgen beschrieben.

In den Folgejahren können bei Kindern drogenabhängiger Mütter Hyperphagie, Schwitzen, Diarrhoe, Hyperakusis, ein irreguläres Schlafmuster und schlechtes Tolerieren von schnellen Positionswechseln persistieren (Desmond and Wilson, 1975).

Als mögliche Differentialdiagnosen kommen alle Krankheitsbilder in Betracht, die sich durch Unruhezustände und zentralnervöse Hyperexzitabilität auszeichnen (vgl. Tab 2).

Tab. 2: Differentialdiagnosen des neonatalen Abstinenzsyndroms

(Desmond and Wilson, 1975; Committee on drugs, 1983)

Schwere Schmerzzustände
Sepsis
Enzephalitis (v.a. kongenital, viral)
Meningitis
Cerebrale Reaktionen bei Anoxie
Hypoglykämie
Hypocalcämie
Hypomagnesiämie
Pyridoxinabhängigkeit
Hyperthyreoidismus
Zerebrale Blutungen
Polyzytämie
Frühe Stadien von kongestiven Herzfehlern
Angeborene Stoffwechselerkrankungen

1.2. Drogenabusus in der Schwangerschaft**1.2.1 Substitutionstherapie mit Methadon**

Die Schwangerschaft bietet eine einzigartige Möglichkeit, drogenabhängige Frauen in medizinische Therapie zu bringen (Kandall et al., 1999).

Eine wichtige und häufig angewandte Therapie bei Drogenabhängigen ist die 1964 von Dole und Nyswanger entwickelte Methadontherapie (Wang, 1999).

Methadon ist ein synthetischer Verwandter des Morphin.

Mit der Methadontherapie, die das Verlangen nach Heroin vermindert, indem es die Entzugssymptome unterdrückt, ohne jedoch Euphorie oder ähnliches auszulösen, wird der Missbrauch illegaler Drogen verringert und die Compliance bzgl. Vorsorgeuntersuchungen erhöht (Hagopian et al., 1996; DePetrillo et al., 1995). Unter Methadontherapie im Vergleich zum Heroinabusus sind weniger Urinscreenings positiv (59% vs. 76%), werden dreimal so viele Vorsorgeuntersuchungen wahrgenommen (8,8 vs. 2,7) und

sind die Kinder bei Geburt schwerer (2959 g vs. 2344 g) (Chang et al., 1992).

Der große Vorteil der Substitutionstherapie mit Methadon liegt in der langen Eliminationshalbwertszeit, die Fluktuationen des mütterlichen Serumspiegels minimiert und somit Entzugserscheinungen des Feten verhindern (Kaltenbach und Finnegan, 1989). Zudem sinken die Rate an Geburtskomplikationen sowie die Neugeborenenmorbidity und -mortality (Kaltenbach et al., 1998).

Da Methadon eine längere Halbwertszeit als Heroin besitzt, treten die postnatalen Entzugssymptome des Neugeborenen nach intrauteriner Methadonexposition später und in geringerer Intensität aber längerer Dauer auf als nach Morphin bzw. Heroinexposition (Estler, 1999; Wilson et al., 1981).

Es wird auch die gegenteilige Meinung vertreten:

Das Entzugssyndrom scheint bei Methadontherapie stärker (Edelin, 1988), länger und häufiger zu sein als bei Heroinabusus (D'Apollito, 1998; Wilson et al. 1981; Zelson et al 1973).

Bei einer Behandlung mit Methadon kann in der 2. Lebenswoche eine Thrombozytose auftreten, die bis zu 4 Monaten bestehen bleiben kann (Burnstein et al., 1979).

Studien im Humanbereich haben gezeigt, dass durch Methadongaben keine größeren strukturellen Anomalien des Feten auftreten, während bei Neugeborenen heroinabhängiger Mütter chromosomale Schäden dokumentiert worden sind (Abrams, 1975).

Methadonexposition intrauterin macht die Kinder später anfälliger dafür, unter schlechten Umweltbedingungen Verhaltensauffälligkeiten zu entwickeln (Hans, 1989).

Biochemische Veränderungen während der Schwangerschaft:

Im allgemeinen sind die Methadonplasmaspiegel von Schwangeren niedriger als die von Nichtschwangeren bei gleicher Substitutionsdosis (Kreek, 1979).

In der Spätschwangerschaft fallen die Plasmaspiegel für Methadon, d.h. die Eliminationshalbwertszeit ist in der 38. SSW kürzer als in der 26. SSW (Kreek, 1979).

Ursächlich dafür können sein: die Zunahme des Körpergewichts, ein vergrößertes Verteilungsvolumen, erhöhte Methadon-aufnahmekapazität des Gewebes, verminderte Plasmaproteinbindung sowie veränderter Drogenmetabolismus.

Östrogene reduzieren den biliären Fluß und die hepatobiliäre Sekretion, verändern Proteinlevel im Plasma und hemmen möglicherweise die hepatische mikrosomale drogenmetabolisierende Enzymkapazität.

Progesteron dagegen fördert die mikrosomale Enzymaktivität und damit den Abbau von Methadon und ist als der dominierende Effekt in der Spätschwangerschaft anzusehen. (Kreek, 1979; Cooper et al., 1983).

Methadon wird nicht nur schneller eliminiert, sondern auch besser durch die Plazenta transportiert, je fortgeschrittener die Schwangerschaft ist (Kandall et al., 1999). Ursachen sind Ausdünnung der Membranen, Erhöhung des umbilikalen Blutflusses, geringere Proteinbindungsfähigkeit mit vermehrter Freisetzung von Methadon (Ostrea et al., 1989a), pH-Veränderungen (Szeto et al., 1982) und eine eingeschränkte fetale und plazentare Biotransformation. Im Feten lagert sich Methadon vor allem in ZNS, Lunge, Leber, Niere und Milz ab (Shan et al., 1975).

Die durchschnittliche kindliche Dosis an Methadon ausgedrückt als Prozent der maternalen Dosis ist 2,79% (Wojnar-Horton et al., 1997).

Therapiemanagement:

Die durchschnittlich benötigte Methadondosis beträgt 80 - 120 mg 1 x täglich und wird oral verabreicht (Dole and Nyswander, 1966). Das Splitten der Dosis wird empfohlen (Chasnoff, 1986). Komplette Entgiftung vor der Geburt ist potentiell gefährlich für den Feten (Davis and Chappel, 1973).

Komplettes Absetzen von Heroin oder Methadon ist vor allem nicht zu empfehlen vor der 14. und nach der 32. Schwangerschaftswoche, da es im ersten Trimester zum Abort sowie im letzten Trimester zur Früh- oder Todgeburt kommen kann (Kaltenbach et al., 1998). Höhere Dosen an Methadon im 3. Trimester verbessern das fetale Wachstum und verlängern die Schwangerschaft (Hagopian et al., 1996).

Daher ist abzuwägen, in wieweit die Methadondosis pränatal gesenkt werden sollte, da einerseits das Benefit des Neugeborenen und andererseits die Rückfallgefährdung der Mutter in Betracht gezogen werden muß.

In anderen Untersuchungen ist festgestellt worden, dass bei Dosisreduktion erhöhte NoradrenalinKonzentrationen in der Amnionflüssigkeit gemessen werden, was fetalen Stress anzeigt (Zuspan et al., 1975). Die Katecholaminkonzentration in der Amnionflüssigkeit ist daher ein wichtiger Parameter für das Monitoring (Madden et al., 1977).

Die Patient compliance läßt nach, je später die Mütter in der Schwangerschaft in das Methadonprogramm eingebunden werden (DePetrillo and Rice, 1995).

Alternativen:

Methadon ist nicht die einzige Möglichkeit der Substituitons-therapie bei Schwangeren. Eine Alternative zu Methadon ist das Polamidon, das ebenfalls oral verabreicht wird. Um wirkungs-äquivalente Dosen von Polamidon zu erhalten, muß die Dosis des razemischen Gemisches Methadon-HCL verdoppelt werden (Weingart-Jesse et al., 1991). Die Wirkung von 1 g Heroin entspricht 8 mg Levomethadon = 40 Tropfen L-Polamidon (Maas et al., 1990a).

Das Entzugssyndrom des Neugeborenen kann nicht mit Polamidon behandelt werden, da es die Bilirubinbindungsstelle am Träger-eiweiß im Serum besetzt und bei den Kindern einen Kernikterus hervorrufen würde (Weingart-Jesse et al., 1991).

Als weitere Substitutionsmöglichkeit der Mütter existiert die Buprenorphintherapie, die v.a. in Frankreich vermehrt als mütterliche Substitutionstherapie angewendet wird.

Buprenorphin zählt wie Morphin und Methadon zur Stoffklasse der Opiode. Es hat eine Halbwertszeit von 4-10 Std. (Estler, 1999). Die Inzidenz (Lacroix et al., 2004) und Dauer (Kayemba-Kay's and Laclede, 2003) des neonatalen Abstinenzsyndroms unter Buprenorphin-Ersatztherapie der Schwangeren ist signifikant geringer als unter Methadon bzw. Morphinersatztherapie (Rohrmeister et al., 2001; Auriacombe et al., 1994).

Das Entzugssyndrom ist seltener (65% der Fälle), weniger intensiv (weniger Krampfanfälle/Therapiebedürftigkeit), setzt früher ein (innerhalb der ersten 48 Std.) und ist von geringerer Dauer (im Mittel 3-5 Tage) (Loustauneau et al., 2002).

Die Neugeborenen von Müttern unter Buprenorphintherapie sind zudem reifgeboren und eutroph (Loustauneau et al., 2002).

Die Buprenorphintherapie, die sich bisher in Deutschland nicht durchgesetzt hat, stellt eine gute Alternative zur Methadontherapie dar.

1.2.2 Begleiterkrankungen bei Drogenabhängigkeit

Tab. 3: Häufige Begleiterkrankungen Heroinabhängiger:

(Archie, 1998; Kaltenbach et al., 1998)

AIDS
Hepatitis B und C
Diabetes
Karies und Zahnausfall (durch vernachlässigte Mundpflege)
Vitaminmangel (durch ungesunde Ernährungsgewohnheiten)
Blutbildveränderungen (Anämie)
Phlebitis
Bakteriämie/ Sepsis
Herzerkrankungen (Endokarditis)
Amenorrhoe (mögliche Schwangerschaft)
Hautinfektionen /Cellulitis

Pneumonie
Tuberkulose
B-Streptokokken-Infektion
Toxoplasmose
Zytomegalie
Herpes
Geschlechtskrankheiten (Gonorrhoe, Syphilis)
Harnwegsinfektionen
Psychiatrische Erkrankungen
Morphinintoxikation

1.2.3 Sozialanamnese

Beginnend mit der Drogenexposition im Uterus, über das neonatale Abstinenzsyndrom bis hin zu den sozioökonomischen Gegebenheiten reicht der Einfluss des Drogenabusus der Mutter auf das Kind.

Die Interpretation von Studien über die Auswirkungen von Drogenabusus in der Schwangerschaft wird kompliziert durch die Anwesenheit von einflussnehmenden Variablen, die mit der Lebensweise der Drogenabhängigen assoziiert sind und einen unabhängigen Einfluss auf die kindliche Entwicklung ausüben können (z.B. keine Vorsorgeuntersuchungen, Rauchen, geringe Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, sexuell übertragbare Erkrankungen, Polytoxomanie) (Brown and Zuckerman, 1991).

Aus der Unwissenheit über die häufige sekundäre Amenorrhoe, die durch Hemmung der Produktion von FSH und LH- Releasinghormonen durch die Heroinabhängigkeit erklärt werden kann, sehen viele heroinabhängige Frauen oft die Notwendigkeit einer Kontrazeption nicht ein (Weingart-Jesse et al., 1991). In Phasen kurzfristiger Drogenfreiheit oder vermindertem Drogengebrauch kommt es jedoch wieder zu ovulatorischen Zyklen, in denen dann eine Schwangerschaft eintreten kann (Weingart-Jesse et al., 1991). Zum Zeitpunkt der möglichen Schädigung des Embryos besteht bei vielen Frauen noch ein Nichtwissen um ihre Schwangerschaft (Brown and Zuckerman, 1991).

Nach Untersuchungen von 130 heroinkranken Schwangeren wurde das Mittelwertsprofil dieser Personengruppe wie folgt beschrieben:

„ Es handelt sich dabei um eine 24-jährige Frau, die ledig oder geschieden ist und meist keiner regelmäßige Arbeit nachgeht. In der Anamnese findet man bei ihr häufig das Problem der Beschaffungskriminalität und Prostitution. Die Abhängigkeit besteht bei Vorstellung in der Klinik bereits ca. 5 Jahre. Weiterhin findet man als typisches Charakteristikum in der Biographie neurosenrelevante Daten, frustrane Entzugsversuche und psychotherapeutische Behandlungen wegen Depression und Suizidalität“ (Strauber und Weingart-Jesse, 1991).

Die Kinder von drogenabhängigen Müttern erleben daher schon in frühester Kindheit, was Armut, unzureichende Ernährung, mentale gesundheitliche Probleme der Mutter sowie instabile Familienverhältnisse bedeuten. Oft leben diese Kinder auch bei Pflegeeltern, da ihre eigenen Eltern nicht imstande sind, sich ausreichend um sie zu kümmern.

1.3 Intrauterine Auswirkungen des Drogenabusus auf den Feten

Die verschiedenen Organe haben zu einem unterschiedlichen Zeitraum in der Schwangerschaft ihre vulnerable Phase. In der Regel gilt: Je früher die Schädigung einsetzt, desto größer ist der verursachte Schaden (Wagner et al., 1998). Die ersten 8 SSW - oft bevor die Frau weiß, dass sie schwanger ist - sind in der embryonalen Entwicklung besonders kritisch (Hoegerman et al., 1990).

Der teratogene Effekt führt in den ersten 3 Schwangerschaftswochen überhäufig zum spontanen Abort (Glantz and Woods, 1991). Störungen in der Phase der Organdifferenzierung führen zu postnatal erkennbaren physikalischen Stigmata. Funktionelle und Verhaltensstörungen entstehen durch Schädigung des Feten in der Spätschwangerschaft (Little et al., 1990).

1.3.1 Die Plazentapassage

Die plazentare Einheit zwischen Mutter und Fetus ist in der 5. Woche des fetalen Lebens vollständig ausgebildet. Eine undurchlässige Barriere für schädliche Noxen stellt die Plazenta nicht dar, wie es sich am Beispiel von Thalidomid gezeigt hat (Wagner et al, 1998).

Alle Stoffe, die die Blut-Hirn-Schranke passieren können, (das sind gewöhnlich lipophile Teilchen mit einem Molekulargewicht kleiner als 1000 g/mol (Chasnoff, 1988)) können auch die Plazenta passieren (Hoegerman et al., 1990).

Die Passage kann durch einfache Diffusion (Alkohol, Kokain), durch spezifische Rezeptoren oder aktiven Transport (Aminosäuren) gewährleistet werden (Szeto, 1989; Ritchie und Greene, 1980).

Kleine gering ionisierte lipidlösliche Moleküle wie Benzodiazepine passieren die Schranke leichter als polare große Moleküle wie Heparin (Chasnoff, 1988). Andererseits sind lipidlöslichere Stoffe auch vermehrt proteingebunden und dadurch weniger verfügbar (Wagner et al., 1998). Eine Erniedrigung des Albumin in der Schwangerschaft erhöht die freie Form der Drogen.

Methadon: Nur weniger als 3% des Methadon befinden sich maximal im gesamten Blutvolumen (Kreek et al., 1973).

88% des im Blut zirkulierenden Methadon ist an Plasmaproteine, Albumin und Globuline gebunden (Olsen, 1973). Es hat somit eine höhere Proteinbindung als Morphin mit 35%, durchdringt daher weniger die Plazenta und übt somit auf den Feten eine geringere atemdepressive Wirkung aus.

Die Nabelschnurkonzentration an Methadon ist geringer als im mütterlichen Serum, wahrscheinlich durch den geringen Anteil von nicht proteingebundenem freiem Methadon, das zur Plazentapassage geeignet ist (Blinick et al., 1975b; Harper et al., 1977). Die neonatalen Urinkonzentrationen dagegen sind 10-60 mal größer als die Nabelschnurkonzentration und 1,2 bis 25 mal größer als in

der Amnionflüssigkeit, da die fetale Niere die Fähigkeit zur Methadonkonzentrierung besitzt (Kreek et al., 1974).

Dass Methadonmetabolite nur im fetalen Urin und nicht im fetalen Plasma zu finden sind, lässt vermuten, dass sie mit dem fetalen Urin in die Amnionflüssigkeit ausgeschieden werden oder eine Biotransformation in der Plazenta stattfindet (Kreek et al., 1974).

Methadon lässt sich aufgrund der langen Halbwertszeit noch bis zu 5 Tage nach der Geburt im kindlichen Urin nachweisen.

Oft werden die Drogen ins Fruchtwasser eliminiert und vom Feten wieder verschluckt (Glantz and Woods, 1991). Durch diesen Vorgang kommt es zur Anreicherung der Drogen im fetalen Stuhl, so dass sich die Mekoniumuntersuchung als gängige Screeningmethode etabliert hat.

1.3.2 Biochemische Grundlagen, Pharmakokinetik und Auswirkungen der einzelnen Drogen

Opiate zählen zur Stoffklasse der Analgetika.

Opioide sind alle synthetischen Substanzen mit opiatähnlichen oder opiatantagonistischen Effekten (Wang, 1999). Sie wirken auf verschiedene Rezeptorsubtypen (μ , δ -Adenylatzyklasehemmer und Kaliumkanalöffner und κ -Calciumkanalhemmer).

Die bekanntesten Opioide wie Heroin, Methadon und Morphin sind partielle selektive μ - Rezeptoragonisten.

Heroin ist bereits ca. eine Stunde nach der Einnahme durch die werdende Mutter im fetalen Gewebe nachweisbar (Briggs et al., 1994). In der Leber wird es durch Glucuronisierung in Morphin umgewandelt und mit dem Urin eliminiert. Dadurch, dass ein Teil über die Galle ausgeschieden wird, finden sich auch geringe Mengen Morphin im Fäces (Ostrea, 1999).

Das zur Substitutionstherapie verwendete Methadon hat eine Halbwertszeit von 15-40 Std. mit Plasmaspitzen spiegeln von 4 Stunden nach oraler Aufnahme (Reisine and Pasternak, 1996). Die biphasische Methadonclearance (14,3 Std. als Verteilungs-

halbwertszeit und 54,8 Std. als Eliminationshalbwertszeit) wird in der Schwangerschaft monophasisch mit einer Halbwertszeit von 10 Std. (Verebely et al. 1975 ; Pond et al., 1985).

Kokain gehört zu der Stoffklasse der ZNS-Stimulanzien.

Da Kokain schwach basisch ist, reichert es sich im Feten wegen dessen niedrigeren Blut-pH-Wertes an (Hadeed and Siegel, 1989). Es wird durch die plazentaren Cholinesterasen mit einer Plasma-halbwertszeit von 4-6 Stunden metabolisiert (Steward et al., 1979). Da die Cholinesteraseaktivität mit dem Gestationsalter steigt, kommt es mit fortschreitender Schwangerschaft zu einem protektiven Effekt. Gleichzeitig wird jedoch durch die hohen Progesteronspiegel während der Spätschwangerschaft die Toxizität von Kokain erhöht.

Kokain blockiert die Wiederaufnahme von Katecholaminen (Noradrenalin und Dopamin) in die adrenergere Nervenendigung und bewirkt eine Sensibilisierung des Gewebes auf Katecholamine.

Das fetale autonome System (α und β), das auf Katecholamine anspricht, ist ab Beginn des 2. Trimesters im Ileum, in den Karotiden und im Aortenbogensinus vorhanden (Rayburn and Zuspan, 1986). Kokain scheint außerdem einen hemmenden Effekt auf Serotonin auszuüben (Taylor and Gold, 1990).

Die Folge sind Tachykardie, Körpertemperaturerhöhung und Hypertonie durch eine von sympathischen Nervensystem gesteuerte Vasokonstriktion (Ritchie and Greene, 1980).

Der oben genannte Pathomechanismus bewirkt auch in der Plazenta und beim Feten eine Vasokonstriktion mit Folge eines verminderten uteroplazentaren Blutflusses, akuter und chronischer Plazentainsuffizienz, eines erhöhten Arrhythmierisikos und Uteruskontraktionen (Moore et al, 1986; Ritchie and Greene, 1985, Woods et al., 1987). Das Risiko für einen spontanen Abort oder eine Abruptio placentae mit Todgeburt ist somit erhöht (Haddad et al., 1989).

Außerdem ist bei Kokainabusus, verglichen mit dem Abusus anderer Drogen und ohne Drogenabusus (11% bzw. 3%), eine erhöhte Rate an Frühgeburten (20%) festzustellen (Livesay et al., 1987).

Durch die Erhöhung des Sympatikotonus, die auch bei chronischer Hypoxie im Rahmen des fetalen Entzugs auftritt, kommt es zur Aktivierung der Darmtätigkeit und zum Absetzen von Mekonium ins Fruchtwasser (Hadeed and Siegel, 1989; Brown et al., 1998; Kandall et al., 1977).

Die häufigsten Fehlbildungen, die infolge von Kokain in der Schwangerschaft beobachtet worden sind, sind Urogenitaldefekte (Chasnoff et al., 1989a).

Kokain führt zu Minderwuchs (Größe um 0,7 cm vermindert) und zur Reduktion des Kopfumfanges (Kopfumfang um 0,43 cm vermindert) (Haddad et al. 1989; Zuckerman et al., 1989).

Amphetamine gehören pharmakologisch wie Kokain zur Gruppe der Stimulanzien. Sie hemmen die Speicherung von Dopamin in Vesikel und dessen Abbau durch die Monoaminoxidase (Zimmerman, 1991).

Durch die stärkere Stimulation von β -1 als von β -2 Rezeptoren erhöhen Amphetamine den Muskeltonus des Uterus (Dattel, 1990).

Vorzeitige Wehen und Plazentalösung sind häufig. Desweiteren können Frühgeburtlichkeit, Hypoxämie, intraventrikuläre Blutungen, Ventrikelseptumdefekt, Blockbilder und Arrhythmien sowie Kardiomegalie auftreten.

Durch die anorexiefördernde Nebenwirkung von Amphetaminen tritt eine schlechte mütterliche und fetale Ernährung ein. Die Neugeborenen weisen ein geringeres Geburtsgewicht auf als bei Kokainabusus (Little et al., 1988).

Neben intrauteriner Wachstumsretardierung mit dysproportionaler Abnahme des Kopfumfanges zeigen die Kinder ein erhöhtes Schlafbedürfnis, seltenes Schreien und Trinkfaulheit sowie Störungen in der Sprachentwicklung.

Kannabinoide gehören zur Gruppe der Halluzinogene.

Marihuana, das aus zermalmtten Blättern, Zweigen, Samen und manchmal Blütenknospen des Hanfs gewonnen wird, enthält

mindestens 61 Kannabinoide (Hutchings und Dow-Edwards, 1991). Das psychoaktivste Kannabinoid ist das 1-delta-Tetrahydrocannabinol (THC)(Wagner et al., 1998).

Bei Haschisch ist Harz der Trägerstoff und es enthält 5-6 % THC. THC ist fettlöslich und durchläuft den enterohepatischen Kreislauf. Daher kann es bis zu 30 Tagen dauern bis es vollständig eliminiert wird.

Tachykardie und Euphorie treten 30-60 Minuten nach Einnahme auf (Rommelspacher, 1991).

Bei 583 Schwangeren ist in einer gut kontrollierten Studie eine Verkürzung der Schwangerschaft um 0,8 Wochen ohne Verminderung des Geburtsgewichts festgestellt worden (Fried et al., 1984). Häufig sind vorzeitige Wehen und Geburtsstillstand.

Auswirkungen wie Todgeburt, reduziertes Geburtsgewicht und postnatale Todesfälle werden beschrieben, die sich bei gleichzeitigem Vorhandensein von Marihuanakonsum und eiweißarmer Ernährung potenzieren (Fried, 1991).

Nikotin gehört zu den ganglienwirksamen Pharmaka. Es wirkt an den nikotinergeren exzitatorischen Acetylcholin-rezeptoren. Für das Suchtverhalten ist vor allem das Vorhanden-sein der Untereinheit β 2 essentiell.

Mit einer Halbwertszeit von 20 Stunden wird es zu 90% von der Leber zu Hydroxynicotin und Cotinin abgebaut (Spielmann und Steinhoff, 1990).

Beim nikotinxponierten Feten ist eine um 15% höhere Nikotinkonzentration festgestellt worden als im Serum der Mutter (Koren, 1995).

Im Tierexperiment (Resnik et al., 1979; Suzuki et al., 1980) als auch bei klinischen Studien (Suguihara und Bancalari, 1991) konnte gezeigt werden, dass Nikotin durch Ausschüttung von Katecholaminen zur utero-plazentaren Vasokonstriktion führt.

Nikotinxposition bewirkt einen um 44% erniedrigten uterinen Blutfluß und einen um 203% erhöhten Gefäßwiderstand assoziiert

mit erhöhten Plasmakatecholaminspiegeln (Resnik et al., 1979). Die Folge sind Wachstumsstörungen des Feten.

Nikotin ist die häufigste Ursache für ein geringes Geburtsgewicht (Bauer, 1999).

Weitere Auswirkungen des Nikotinabusus sind spontane Aborte und eine durch Frühgeburtlichkeit und geringes Geburtsgewicht bedingte erhöhte perinatale Mortalität (Walsh, 1994; Andres, 1996).

Außerdem verringert Nikotin durch Carboxyhämoglobinbildung die Abgabe von Sauerstoff an das Gewebe.

Es wird von einem vermehrten Auftreten von zentralen Apnoen berichtet (Toubas et al., 1986).

Barbiturate sind Sedativa und Hypnotika, die als zentrale chemische Struktur die Barbitursäure, ein Kondensationsprodukt aus Malonsäure und Harnstoff, aufweisen (Estler, 1999).

Barbiturate werden häufig als Beikonsum bei Opiatabhängigkeit eingenommen. Das häufig eingesetzte Phenobarbital beschleunigt die mikrosomalen Enzyme und somit den Abbau und die Ausscheidung von Opiaten. Durch den schnellen Abfall des Opiatspiegels im Blut und die Freisetzung von Opiaten aus den Gewebespeichern können bei narkotikaabhängigen Neugeborenen Krampfanfälle auslöst werden (Dole and Kreek, 1973).

Alkohol ist ein handelsübliches Genussmittel, das in hohen Dosen wie ein schlecht steuerbares Narkotikum wirkt (Estler, 1999).

Alkohol erreicht den Feten unmetabolisiert.

Durch die im Feten noch verminderte Leber- und Nierenabbauenzymaktivität ist die Metabolisierungsrate herabgesetzt.

Alkohol und sein erster Metabolit Acetaldehyd stören den Nährstoff- und Sauerstofftransport und hemmen so die Proteinbiosynthese und das Zellwachstum.

Eine symmetrische Wachstumsretardierung, die Kopfumfang, Gewicht und Größe zugleich beeinträchtigt, ist gelegentlich mit Alkohol-

abusus assoziiert (Day and Richardson, 1991; Mills et al., 1984; Zuckerman and Breshnahan, 1991).

Alkohol ist die einzige gesichert teratogene Substanz (Bauer, 1999). Es kann zu Missbildungen des Herzens, des Thorax, der Extremitäten und der Genitale kommen (Spielmann et al., 1990).

Es wird ein fetales Alkoholsyndrom (FAS) beschrieben. Diesbezüglich besteht keine sichere Angabe zur Mengenabhängigkeit (Chaudhuri, 2000). Typische Dismorphiezeichen sind Epikanthus, Ptosis, antimongoloide Lidachsenstellung, schmales Lippenrot, verstrichenes Philtrum und Mandibulahypoplasie.

FAS ist das Drogenabhängigkeitssyndrom, das im Gegensatz zu Heroin oder Nikotin zu einer anhaltenden psychomotorischen Entwicklungsretardierung führt (Chaudhuri, 2000).

Zuletzt ist zu nennen, dass **Koffein** durch Katecholaminerhöhung die Wirkungen von Nikotin, Amphetaminen und Kokain verstärkt (Dattel, 1990).

1.4 Postnatale Folgeerscheinungen des Drogenabusus beim Neugeborenen

1.4.1 Die postnatale Entzugssymptomatik

Zu den Drogen, die ein Entzugssyndrom bewirken, gehören in erster Linie Opiate (Heroin, Methadon), ZNS-Stimulanzien (Kokain, Amphetamin und Nikotin) und ZNS-Depressoren (Marijuana, Barbiturate).

Opiate: Opiate zeigen im Vergleich zu den anderen Drogen die höchste Inzidenz von Entzugssymptomen (Methadon 60-90 %, Heroin 50-80 %; Tran JH, 1999); (Methadon 75%; Rosen and Johnson, 1982)(Buprenorphin 65%, Loustauneau et al., 2002).

Der Beginn eines Entzugssyndroms scheint abhängig zu sein von einem Schwellenwert der Drogenkonzentration. Das Entzugssyndrom

infolge Heroinexposition manifestiert sich ab einer Plasmakonzentration von weniger als 0,06 µg/mL (Rosen und Pippenger, 1975).

Bisher konnte eine Beziehung zwischen Plasmamethadonspiegel und Intensität des Entzugssyndroms nicht ausreichend belegt werden (Mack et al., 1991).

Kokain: Kokain führt innerhalb der ersten postnatalen Woche zu weniger ausgeprägten Entzugssymptomen von kürzerer Dauer im Vergleich zu den Opiaten (Tran, 1999). Kokainexponierte Neugeborene zeigen einen hohen Grad von Irritabilität, Zitterigkeit mit einem Defizit an statischer Kontrolle (Chasnoff, 1988). Weitere Entzugssymptome nach intrauteriner Kokainexposition sind: erhöhter Muskeltonus, Tremor, Überdauern von primitiven Reflexen, Schreckhaftigkeit, Defizit im Bewegungsmuster, schlechte Haltungskontrolle, unregelmäßiger Schlafrythmus, schlechter Appetit und Störungen der visuellen Verarbeitung (Chasnoff et al., 1987; Dixon, 1991; Lewis et al., 1989).

Kokain führt zu widersprüchlichen Zuständen, d.h. bei Stimulation tendieren die Kinder tagsüber zu schlafen und bei einer ruhigen Umgebung nachts sind sie überaktiv (Freier et al., 1991).

Bei Kindern nach Kokainexposition wurden Echodensitäten und Echoaufhellungen im Frontallappen und in den Basalganglien gefunden, welche von der früh muskularisierten unter Kokain konstringierten Arteria media versorgt werden. Sie können das morphologische Korrelat für die Veränderung des Affekt und der Informationsverarbeitung beim Erlernen von komplexeren visuell-motorischen Aufgaben darstellen (Rommelspacher, 1991).

Verhaltensneurologische Auswirkungen sind in einigen Bereichen schwerwiegender als nach Methadonexposition (Chasnoff, 1988).

Kannabinoide: Morphologische Auffälligkeiten sind v.a. auf gestörte visuelle Reaktionen zurückzuführen (Rommelspacher, 1991): Pupillendilatation und Nystagmus, Myopie, Strabismus, Epikantusfalte und Hypertelorismus. Bei der Untersuchung visuell evozierter Potentiale deutet eine längere Latenz auf eine Unreife oder Fehlentwicklung der visuellen Bahnen hin (Fried, 1991; Tanley et al., 1986).

Neurologische Auffälligkeiten, die bei diesen Kindern gehäuft auftreten sind: Tremor, Schreckhaftigkeit, helles Schreien, verstärkter Moro-reflex, Nervosität, Schlafstörungen, muskuläre Hypotonie und eine gestörte Stimmungsregulation.

Zu den Langzeitfolgen zählen: Ein verändertes Schlafmuster, ein niedriger IQ, schlechtere verbale Fähigkeiten und Gedächtnisleistungen im Alter von 3 Jahren sowie mit vier Jahren geringere kognitive Fähigkeiten (Scher et al., 1988).

Für diese Kinder besteht ein zehnfach erhöhtes Risiko, an akuter nicht lymphoblastischer Leukämie mit chromosomalen Veränderungen zu erkranken (Robinson et al., 1989). Als Gründe werden angenommen, dass THC einerseits die Immunabwehr hemmt (Gupta et al., 1974), was die Krebsentstehung begünstigt (Filipovich et al., 1985), und andererseits die Monozyten zu einer partiellen Reifung stimuliert (Murison et al., 1987), welches in eine klonale Entwicklung münden könnte. Zu beachten ist ferner, dass vermehrte Pestizidkontamination ebenfalls das Leukämierisiko erhöhen kann und auch die Hanfpflanze, aus der Marijuana gewonnen wird, Pestiziden exponiert gewesen sein kann (Robinson et al., 1989). Außerdem ist ein nicht signifikantes 1,4 faches Malformationsrisiko gefunden worden (Linn et al., 1983).

Nikotin: Die Kinder zeigen Hypertonie und Hypotonie, feinen Tremor, verstärkten Moro-reflex, transitorische Hyperaktivität, schlechte Aufmerksamkeit, Irritabilität und schlechtes Fütterungsverhalten. Erhöhung des SIDS-Risikos, Hypertension,

Tachykardie, intrakranielle Blutungen und strukturelle Gehirnveränderungen sind weitere mögliche Befunde.

Es findet sich eine Assoziation zwischen pränataler Nikotinexposition und geringeren kognitiven und rezeptiv-sprachlichen Fähigkeiten mit 60 und 72 Monaten (Fried et al., 1992).

Barbiturate: Sie führen ebenfalls zum neonatalen Entzug.

Die Symptome sind motorische Krampfanfälle und zentralnervöse Hyperirritabilität postnatal bis zu einem Alter von 4 Monaten (Bleyer and Marshall, 1972).

Barbiturate bewirken einige Tage nach der Geburt in der akuten Phase Tremor, konstantes Schreien, Schlaflosigkeit sowie Singultus und in der subakuten Phase Hyperphagie, häufiges Aufstoßen, Hyperakusis, Schwitzen und ein gestörtes Schlafmuster (Bleyer and Marshall, 1972).

Da das Entzugssyndrom oft erst nach Entlassung aus der Klinik auftritt, werden die Neugeborenen oft nicht als barbiturat-exponiert erkannt (Desmond et al., 1972).

Amphetamine: Die Symptome sind den direkten Effekten der Droge zuzuordnen und nicht als Entzugssymptome zu werten.

Benzodiazepine: Sie gehören zur Stoffklasse der Sedativa und Hypnotika. Die Entzugssymptome sind vergleichbar mit den Symptomen beim Narkotikaentzug (Rementeria and Bhatt, 1977).

Ein therapeutisch oft angewandtes Benzodiazepin ist das Diazepam. Bei Diazepamabusus scheint es nach anfänglichem Ansprechen auf die Entzugstherapie nach sieben bis vierzehn Tagen noch einmal zu einer Intensivierung bzw. einem verspäteten Einsetzen der Entzugssymptome zu kommen (Sutton and Hinderliter, 1990).

1.4.2 Das Geburtsgewicht

Viele Studien weisen bei Kindern heroinabhängiger Mütter ein niedrigeres Geburtsgewicht nach.

Eine Studie aus Berlin und München, die 130 Kinder heroinabhängiger Schwangerer untersucht hat, kommt zu dem Ergebnis, dass 14% der Kinder bei Geburt weniger als 2500g wiegen und 41% der Kinder mit ihrem Geburtsgewicht, z.t. erheblich, unter der 50. Perz. liegen (Weingart-Jesse et al., 1991)

Das niedrige Geburtsgewicht kann durch eine intrauterine Wachstumsretardierung bedingt sein.

Für die Wachstumsretardierung kommen drei mögliche Ursachen in Betracht :

1. Verringerte Zellzahl (Naeye and Blanc, 1973a) und Gehirnmassenverkleinerung. Dabei ist zu beachten, daß die Zellzahl im ersten Trimester festgelegt wird (Naeye et al., 1973c).

2. Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels durch die Droge (entgegengesetzte Mechanismen wie beim Hyperinsulinismus und Makrosomie)(Pedersen and Bandstrup, 1956). Der hyperglykämische Effekt des Morphin, vermittelt durch den Hypothalamus, könnte auch dem Methadon innewohnen (Jaffe, 1970).

3. Methadon beeinflusst mütterliche Hormone. Bei Heroinabhängigen wurden erniedrigte Steroidkonzentrationen gemessen (Glass et al., 1973). Methadon könnte diese adrenale Unterfunktion durch Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels ausgleichen und zur Hyperglykämie führen.

Eine milde Reduktion des Wachstumshormons als Reaktion auf eine insulin-induzierte Hypoglykämie findet sich in erwachsenen Heroin- und Methadonabhängigen (Curshman, 1972).

Bei Heroinabusus wird argumentiert, dass das periodische Auftreten von Entzugssymptomen bei der Schwangeren den Blutfluss im Uterus und in der Plazenta reduziert, wodurch das fetale Wachstum gestört wird (Naeye, 1965).

Auch undiagnostizierte Infektionen könnten für die verringerten Geburtsmaße verantwortlich sein (Wilson, 1975).

Eine Diskriminanzanalyse hat ergeben, dass die reduzierten Körpermaße wesentlich mehr auf den fast immer gleichzeitig bestehenden Nikotinabusus als auf die Opiateinnahme (Maas et al., 1990b) zurückzuführen sind.

Das Geburtsgewicht ist bei Kokainabusus ebenfalls geringer. Kokainexposition ist mit reduzierten Fettspeichern assoziiert, was vermuten läßt, dass die Ernährungszufuhr des Feten oder der fetale Metabolismus gestört ist (Frank et al., 1990). Kokain unterdrückt möglicherweise auch die aktive plazentare Aminosäureaufnahme und den Aminosäuretransfer (Sastry, 1991). Zusammenfassend läßt sich sagen:

Die fetale Wachstumsverzögerung kann verursacht sein durch geringe mütterliche Ernährung und geringe Gewichtszunahme in der Schwangerschaft (Naeye and Blanc, 1973a), geburtshilfliche Komplikationen (Hans, 1996), zusätzlichen Nikotinabusus (Doberczak et al., 1987), Infektionen (Ostrea and Chavez, 1979; Wilson et al., 1981), durch entzugbedingte Aphyxie (Umans und Szeto, 1985) und direkte Opiateffekte (Crofford and Smith, 1973).

1.4.3 Respiratorische Störungen nach Opiatexposition

Eine klinische Untersuchung zeigt, dass das Atemnotsyndrom bei Frühgeborenen heroinabhängiger Mütter signifikant weniger auftritt. Bei einem Untersuchungskollektiv von 123 Frühgeborenen nicht abhängiger Mütter erleiden 26 Neugeborene ein Atemnotsyndrom, während unter den 33 Frühgeborenen drogenabhängiger Mütter das Atemnotsyndrom nicht auftritt (Glass et al., 1971). Die Lecithin- Sphingomyelin-Ratio im Fruchtwasser spricht für eine beschleunigte Lungenreifung (Gluck and Kulovich, 1973). Heroin zeigt jedoch an isolierten Alveolarzellen aus fetalen Kaninchen keinen Effekt auf die Lecithinbiosynthese (Smith and Torday, 1974). Es scheint daher, dass Heroin die Surfactantsynthese nicht direkt fördert, sondern indirekt

dadurch, dass die Droge fetalen Stress auslöst (Suguihara and Bancalari, 1991).

Auch bei Kindern von Raucherinnen wird eine verminderte Inzidenz an Atemnotsyndromen durch eine Beschleunigung der Lungenreifung bei fetalem Stress erklärt (Collaborative Group on Antenatal Steroid Therapy, 1981; Curet et al., 1983).

Eine weitere Ursache für die geringere Inzidenz an Atemnotsyndromen wird angeführt, dass Opiode als Enzyminduktoren wirken mit der Folge einer vermehrten Surfactantbildung (Rommelspacher, 1991). Auch die Azidose als prädisponierender Faktor fällt weg (Levy and Koren, 1990), da durch die Hyperaktivität im Rahmen des Entzugssyndroms der Sauerstoffbedarf steigt und das Kind kompensatorisch durch Hyperventilation eine respiratorische Alkalose entwickelt (Glass et al., 1972).

Pränatale Opiatexposition beschleunigt somit die Lungenreifung (Taeusch et al., 1973), stört aber die Reifung des zentralen respiratorischen Kontrollzentrums (Richardson et al., 1984).

Es wird bei Kindern opiatabhängiger Mütter über vermehrte und länger andauernde Apnoen berichtet (Davidson Ward et al., 1986). Im Vergleich zu Heroin ist es unter Methadon zu einer höheren Rate an respiratorischer Insuffizienz (4-19% der Fälle) und zu einer ausgeprägteren Atemdepression gekommen (Boutte et al. 1988; Vargas et al. 1975; Zelson et al., 1973).

Naloxon, das bei respiratorischer Insuffizienz eingesetzt wird, ist bei Kindern drogenabhängiger Mütter kontraindiziert, da es ein akutes Abstinenzsyndrom und möglicherweise Krampfanfälle auslöst (Wagner et al., 1998).

1.4.4 Zusätzliche Erkrankungen des Neugeborenen

Durch die erhöhte Frühgeborenenrate kommt es bei Kindern drogenabhängiger Mütter häufig zur Hyperbilirubinämie (Ostrea and Chavez, 1979). Als Ursache für die erhöhte Inzidenz der Hyperbilirubinämie wird im einzelnen angeführt: Hämolyse durch ABO- oder Rh-Inkompatibilität (12%), Ikterus beim Atemnotsyndrom

(9%), mögliche Infektionen (21%) und idiopathisch (58%)(Ostrea et al., 1979).

Andere Studien sprechen von einer geringeren Inzidenz von Hyperbilirubinämien: Die narkotikaexponierten Neugeborenen scheinen eine geringere Rate an Ikterus und respiratorischen Stress nach 32 SSW aufzuweisen (Fulroth et al., 1989). „Längere Exposition von Barbituraten, Opiaten oder Alkohol stimuliert die Glucoronyltransferase in der fetalen Leber und erhöht die Konjugation von zirkulierenden Bilirubin“ (Dattel, 1990).

In einer anderen Studie liessen sich in Abhängigkeit von der Art des Drogenabusus zwei Untergruppen bilden: Es muss unterschieden werden zwischen einer Hyperbilirubinämie bei mütterlicher Methadoneinnahme und einer Hypobilirubinämie bei Heroin- und Barbituratabusus der Mutter (Desmond und Wilson, 1975).

Neugeborene drogenabhängiger Mütter weisen vermehrt Infektionen auf. Nach Auffassung von Ostrea kommt es durch Ernährungsprobleme zur Anämie und zu einer erhöhten Infektionsanfälligkeit (Ostrea and Chavez, 1979).

Die Leber vermag beim Abbau der Droge Hypoglykämien oft nicht mehr durch Glykogenabbau zu kompensieren.

Bzgl. der teratogenen Wirkungen konnten bei Kokain (Graham et al., 1989), bei Opioiden (Kandall et al., 1976) und Methadon (Schardein, 1985; Zelson et al., 1973) keine typischen Mißbildungen gefunden werden. Es besteht kein erhöhtes Malformationsrisiko in weiterem Sinne, aber neurologische und verhaltensneurologische Auswirkungen können langanhaltende Folgen haben (Innocent Addicts, 1988). Einige Autoren sprechen jedoch von einem erhöhten Malformationsrisiko: Drogen sind bei 4-5% der Malformationen beteiligt (Bleger and Au, 1970).

Eine in dieser Studie nicht beobachtete Auswirkung des mütterlichen Drogenabusus auf das Kind ist die transiente

Hypertension, die möglicherweise durch die Dysfunktion des autonomen Nervensystems bedingt ist (Rosen and Johnson, 1982).

Außerdem weisen die Kinder eine höhere Rate an akuten und chronischen Otitis media Fällen auf (Rosen and Johnson, 1982). Die Folge eventueller Hördefizite ist das verminderte Erlernen kommunikativer Fähigkeiten.

Dass bei Neugeborenen nach Opiatexposition vermehrt Hörstörungen diagnostiziert werden, wird in einer Studie aus dem Jahre 1999 verneint (Grimmer et al., 1999).

21% der opioid-exponierten Kinder weisen einen Strabismus auf (Norm: 2,8 - 5,3) (Nelson et al., 1987; Rosen and Johnson, 1982)

Auch Nystagmus tritt gehäuft auf (Chavez et al., 1979).

1.4.5 Das SIDS

Das Sudden Infant Death Syndrom, abgekürzt SIDS, bezeichnet den plötzlichen unvorhersehbaren Tod eines über 1 Monate alten Säuglings, wofür die Obduktion keine adäquate Todesursache erkennen lässt.

Mehrere Studien konnten belegen, dass das SIDS-Risiko bei Heroin- und Kokainabusus um das fünf- bis zehnfache erhöht ist (Chasnoff, 1988; Chavez et al. 1979; Pierson et al. 1972).

Eine andere Studie spricht von einem 74 mal größeren Risiko des SIDS bei Drogenabusus (Dattel, 1990).

Bei 10 von 66 Kindern kokainabhängiger Mütter trat ein SIDS auf, das entspricht einer Inzidenz von 15% (Chasnoff et al., 1989b).

Als Ursache wird eine Entwicklungsstörung des ZNS und der kardiorespiratorischen Kontrollzentren durch fetale Hypoxie bedingt durch verringerte uteroplazentale Perfusion angenommen, welche, wie beschrieben, durch eine Erhöhung der Katecholamin-ausschüttung bei Kokain- und Nikotinabusus bewirkt wird.

Im Gegensatz dazu ist in einer anderen Studie die Mortalitätsrate unter opiatexponierten Kindern nicht höher als in der Kontrollgruppe (Ostrea et al., 1997)

1.4.6 Drogeneinfluß auf das ZNS: Mechanismen

Das ZNS vollzieht einen prolongierten Reifungsprozess und Schädigungen aufgrund bestimmter Substanzen in Form von unterschwelligen Veränderungen im intellektuellen und verhaltensneurologischen Bereich. Eine Verminderung der Aufmerksamkeitsspanne oder des IQ wird oft erst Jahre nach der Geburt entdeckt und bedarf ggf. psychologischen Testungen, um diese aufzudecken (Hans, 1989).

Die Pathogenese für Wachstumsretardierungen, Entzugssyndrom, die kognitiven und psychomotorischen Entwicklungsdefizite und die erhöhte Inzidenz des SIDS erklärt sich durch: Abnormale Sensitivität des Locus coeruleus, veränderte Neurotransmittersysteme und/oder die Expression von early-immediate Genen (Legido, 1997).

Drogen ahmen die endogenen Neurotransmitter nach und ändern deren Aktivität, welches langfristig zu strukturellen Veränderungen führen könnte. So findet man bei Kokain- und Alkoholabusus eine Unregelmäßigkeit in der Schichtung des Hirngewebes, die durch Migrations- oder Differenzierungsstörungen bedingt sein kann.

Über den Einfluss von Methadon auf die Gehirnentwicklung finden sich unterschiedliche Ergebnisse:

Methadon bei Einnahme von 40 mg/kg/KG führte zu einer normalen Gehirnentwicklung mit regelrechter kortikaler Schichtung (Nassogne et al., 1998). Andere Studien dagegen finden bei einer Gabe von 5 mg/kg/KG ein gestörtes Gehirnwachstum mit verringertem Gehirngewicht, krankhaft veränderter kortikaler Schicht und einer abweichenden Anzahl von neokortikalen Zellen in den ersten 3 Lebenswochen (Ford and Rhines, 1979; Peters, 1977; Zagon and McLaughlin, 1978 und 1982).

Auch eine postnatale Verzögerung in der Reifung striataler cholinergischer Neurone ist beschrieben worden, wobei sich die Frage stellt, ob dies eine direkte Wirkung des Methadon oder durch die Entzugssymptome bedingt ist (Robinson et al., 1993).

1.4.7 Krampfanfälle im Rahmen des neonatalen Entzugssyndroms

Entzugsassozierte Krampfanfälle treten meist um den zehnten Tag postnatal auf, in seltenen Fällen können sie sich auch erst am 34. Lebenstag manifestieren (Herzlinger et al., 1971).

Nicht die Opiatexposition, sondern der unerwartete Entzug von Kokain, Barbituraten, Sedativa oder Hypnotikern wird für die Krampfanfälle verantwortlich gemacht (Chasnoff, 1988).

Die häufigsten Anfallsformen sind myoklonische Konvulsionen (Kandall et al., 1983) oder generalisierte motorische Anfälle (Herzlinger et al., 1971).

Im Tiermodell scheint es, als seien die Krampfanfälle durch ein niedriges Niveau der Neurotransmitter Noradrenalin und Dopamin bedingt, und die folgende Besserung der neurologischen Symptomatik und des EEGs ist durch die Auffüllung der in der Neonatalphase erschöpften Neurotransmitterspeicher zu erklären (Committee on drugs, 1998; Doberczak et al., 1988; McGinty and Ford, 1980; Slotkin et al., 1979).

Als weitere Ursachen werden die Unreife des neonatalen Gehirns (Herzlinger et al., 1971) und narkotikainduzierte Störungen in der Synthese und Verwertung von Neurotransmittern bzw. zerebralen Monoaminen, die die Krampfaktivität unterdrücken, aufgeführt (Lovell, 1971; Rosenman and Smith, 1972).

Der Bayley Score, ein standardisierter entwicklungsneurologischer Test in den ersten beiden Lebensjahren, bleibt trotz Krampfanfällen im ersten Lebensjahr im Normbereich (Doberczak et al., 1988).

Krampfanfälle im Rahmen des Drogenentzugssyndroms haben eine bessere Kurzzeitprognose als Krampfanfälle anderer Genese (Doberczak et al., 1988).

1.4.8 Schlafverhalten beim Neuborenenentzug

Beim neonatalen Entzug nimmt der ruhige Schlaf ab und es nehmen aktive Schlafphasen zu (Pinto et al., 1988). Im zweiten Lebensjahr werden die gleichen Veränderungen in abgeschwächter

Form weiterhin beobachtet (Pinto et al., 1988). Man findet eine Verminderung des REM-Schlafes bei Neugeborenen opiatabhängiger Mütter, der insofern wichtig ist, dass während des REM-Schlafes die neuronale Proteinsynthese am aktivsten ist (Wilson, 1975; Lewis et al., 1970).

Die spezifischen zentralen Opiatrezeptoren sind vor allem in den Raphekernen und im Locus coeruleus lokalisiert (Aghajanian, 1978). Diese Nervenkerne sind eingebunden in das Einschlafen und die Regulation des Schlafes sowie die Kontrolle des Schmerzempfindens (Chang et al., 1978).

Enkephalin, das an den selben Stellen im ZNS Rezeptoren besitzt, könnte ebenfalls eine entscheidende Rolle spielen (Pinto et al., 1988).

1.4.9 Drogenabhängigkeit und Stillen

Zu den Substanzen, die das Neugeborene über die Muttermilch schädigen können, gehören: Heroin, Kokain, Amphetamine, Marihuana, Nikotin und Phenzyklidin (Committee on Drugs, 1989; Chaney et al., 1988; Chasnoff et al., 1987; Spielberg et al., 1990).

Bedingt kontraindiziert sind Phenobarbital und Benzodiazepine. Möglich ist Stillen bei Einnahme von Methadon < 20 mg/Tag sowie Codein und Morphin (Hoegerman et al., 1990).

In der Praxis wird Stillen wegen des Risikos von unkontrolliertem Drogenkonsum bzw. Beikonsum sowie mütterlichen Erkrankungen wie Hepatitis und HIV nicht empfohlen.

1.5. Die Therapie des neonatalen Drogenentzugssyndroms

1.5.1 Nicht medikamentöse Therapie

Primär sollte die Therapie supportiv sein (Chasnoff, 1988; Committee on drugs, 1983). Es sollte durch Abdunkeln des Zimmers, Lärmabschirmung, häufiges Windelnwechseln, auf den Arm nehmen oder mittels eines Schnullers versucht werden, das Kind zu beruhigen.

Mehrmaliges Füttern von hochkalorischer Ernährung (150 - 250 kcal/kg/Tag) ist ratsam, da der Kalorienverbrauch und Sauerstoffverbrauch des Gewebes durch gesteigerte Aktivität, Schreien, verringerten Schlaf, Erbrechen und Diarrhoe enorm gesteigert ist (Wilson, 1975). Gegebenenfalls sollten auch Flüssigkeit und Elektrolyte ersetzt werden. Die Überwachung der Schlafgewohnheiten, der Temperaturschwankungen, der Gewichtszu- und -abnahme und des klinischen Zustandes ist zu empfehlen.

Die supportive Therapie ist der medikamentösen Therapie vorzuziehen, da letztere möglicherweise den Krankenhausaufenthalt verlängert (Committee on drugs, 1983) und eine vermehrte Metabolisations- und Exkretionsleistung des Neugeborenen erfordert.

1.5.2 Medikamentöse Therapie

50-70% der Neugeborenen mit Entzugssyndrom bedürfen einer medikamentösen Therapie (Tran, 1999).

Indikationen zur pharmakologischen Therapie sind: exzessiver Gewichtsverlust und Dehydratation, z.B. bei schwerer Diarrhoe und Erbrechen, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, nicht infektiös bedingtes Fieber und Krampfanfälle (Committee on drugs, 1983).

Irritabilität und Tremor sollten nicht Anlaß zur Therapie sein, da sie, wie auch schlechte Schlafmuster, Ausdruck des bis zu 6 Monate bestehenden subakuten Abstinenzsyndroms sind.

Die medikamentöse Therapie sollte zu den Essenszeiten verabreicht werden. Bei gutem Schlaf und Gewichtszunahme sollte die Erhaltungsdosis 3-5 Tage aufrechterhalten werden.

Die Kinder sollten nie mit der medikamentösen Therapie entlassen werden, da die Mütter die Medikation zur Befriedigung ihres eigenen Verlangens nach Drogen nutzen könnten oder durch Überinterpretation der Symptome des Säuglings aufgrund eigener Schuldgefühle ihrem Kind zu hohe Dosen verabreichen könnten (Committee on drugs, 1983; Tran, 1999)

Zur Therapie werden verschiedene Substanzen verwendet:

1.5.2.1 Narkotika

Paregoric ist anhydriertes Morphin (0,4 mg/mL) und hilft bei reinem Narkotikaabusus gegen gastrointestinale Symptome und zentralnervöse Erscheinungen wie z.B. Krampfanfälle. Außerdem wird durch Verbesserung der Saugaktivität (Saugkraft und -dauer) eine bessere Gewichtszunahme erzielt (Finnegan, 1990).

Nachteile sind die längere Dauer der Therapie (Committee on drugs, 1998) und die mögliche kontinuierliche Katecholaminsynthesesuppression (Brown and Zuckerman, 1991). Wegen der potentiell toxischen Zusatzstoffen von Paregoric wie Noscarpin/Papaverin (Spasmolytika), Camphor (schwer zu eliminierender ZNS-Stimulant), Benzoesäure (Atemnotsyndrom mit schwerer Azidose, ZNS-Depression, resp. Disstress, Hypotension, Nierenversagen), 45% Alkohol (ZNS-Depressor), Anisöl (Abhängigkeitsentwicklung) und Glycerin (Diarrhoe, pulmonale Ödeme) wird heute eher die Opiumtinktur verabreicht (Committee on drugs, 1983).

Morphin sollte aufgrund der Nebenwirkungen zur Entzugstherapie des Neugeborenen nicht mehr eingesetzt werden. Es kann parenteral durch Natriumbisulfatzusatz zu anaphylaktischen Reaktionen (Twanrog and Leung, 1982) und durch den Zusatz von Phenol zum Ikterus führen (Wysowski et al, 1978). Die orale Form (10% Alkoholanteil) hat dagegen keine Zusätze und einen geringeren analgetischen Effekt.

Gefürchtet ist die respiratorisch depressive Wirkung, da schon Konzentrationen von 0,1 mg/kg Morphin bei nicht drogenexponierten Kindern zum Atemstillstand führen können (Mitchell et al., 1982).

Tintura opii entspricht in 25 facher Verdünnung dem Paregoric (0,4 mg/mL Morphinäquivalent). Da eine Verwechslung mit Paregoric vorkommen kann, sollte Tintura opii nur in der verdünnten Form, die 2 Wochen haltbar ist, auf Stationen verfügbar sein.

Da es keine toxischen Zusätze und wenig Alkohol (17-21 %) enthält, wird es zur Behandlung der neonatalen Entzugssymptomatik gerne verwendet.

Methadon ist als Therapie des neonatalen Entzugssyndroms angewandt worden, hat sich wegen der lange Halbwertszeit (26 Stunden) und damit erschwerten Dosisanpassung aber nicht bewährt (Rosen and Pippenger, 1975).

1.5.2.2 Sedativa

Phenobarbital ist gut wirksam gegen Hyperaktivität, aber hilft nicht bei gastrointestinalen Beschwerden wie Diarrhoe (Brown and Zuckerman, 1991). Es hat eine kurze Therapiedauer, eine lange Latenz bis zum Wirkungseintritt sowie eine lange Halbwertszeit und wird eher bei nicht narkotikabedingtem Entzug (Kokainabusus) oder bei Narkotikaabusus plus Stimulantien und Sedativa wie Barbituraten (Polytoxomanen) eingesetzt (Brown and Zuckerman, 1991; Kandall et al., 1983). Es zeigen sich folgende Nebenwirkungen bei hohen Dosen: Unterdrückung des ZNS sowie Störung des Saugreflexes, Toleranzentwicklung bzgl. des sedativen Effekts und Induktion eines beschleunigten Medikamentenabbaus (Tran, 1999).

1.5.2.3 Neuroleptika

Somsanit ist chemisch gesehen das Natriumsalz der Gammahydroxybuttersäure. Durch die biochemischen Gemeinsamkeiten mit GABA und Glutaminsäure wird angenommen, dass auch GHB als Neurotransmitter im ZNS wirkt, auch wenn spezifische Rezeptoren bisher nicht bekannt sind (Gallimberti, 1989).

GHB gilt als GABA-Agonist, obwohl diesbezüglich auch andere Ansichten vertreten werden (Feigenbaum and Howard, 1996).

GHB ist vor allem bekannt als relativ spezifischer Inhibitor der Dopaminfreisetzung im ZNS (Feigenbaum and Howard, 1996).

Ca. 15 min nach oraler Ingestion beginnt die systemische Wirkung von GHB (Kalra and Hart, 1992). Der Abbau von GHB erfolgt schnell zu Succinat und CO₂, welches über die Lunge eliminiert

wird (Cioffi, 1997). Weniger als 2-5% wird unverändert über den Urin ausgeschieden (Dyer, 1991). Die Wirkung erlischt vollständig innerhalb 6-10 Stunden nach Ingestion (Chin, 1992).

Die klinischen Anwendungen von Somsanit sind vielseitig: Je nach Dosis wird es als Antidepressivum und Anxiolytikum, als betäubendes Anästhetikum, als Hilfsmittel bei Schlafstörungen, beim Alkoholentzug und wegen seiner indirekt muskelrelaxierenden Wirkung auch bei Geburten eingesetzt.

Auch als Anabolikum fand es Anwendung, da es den Muskel- und Zellaufbau sowie die Produktion von Wachstumshormonen stimuliert. Als Designerdroge ist es unter dem Namen „Liquid Ecstasy“ bekannt.

Da es die Organfunktionen aufrecht zu erhalten vermag, wird es außerdem bei der Konservierung von Organtransplantaten verwendet (Sherman, 1994).

Es gibt derzeit keine Veröffentlichung bzgl. der Anwendung von Somsanit als Entzugstherapie beim neonatalen Abstinenzsyndrom.

Lediglich bei opiatabhängigen Erwachsenen ist ein Versuch mit GHB gemacht worden, wobei es zu keiner signifikanten Verminderung der Entzugssyndrome mit Ausnahme einer Verminderung des Temperaturempfindens geführt hat (Rosen et al., 1996).

Es werden folgende Nebenwirkungen von GHB beschrieben: Petit und Grand mal-Anfälle, Delirium, Bradykardie, fehlende analgetische Wirkung, verlangsamte Atmung bis hin zur Apnoe und zum Koma (Chin, 1992; Dyer, 1991; Reynolds, 1996).

Des Weiteren wird von Schwindel, gastro-intestinalen Störungen, Enuresis, Kataplegie, Hypersalivation, Uteruskontraktionen und leichter Hypokaliämie berichtet (Dyer, 1991; Reynolds, 1996; United States Pharmaceutical Convention, 1994).

Die Wirkungen von Somsanit sind dosisabhängig:(s. Tab. 5)

Tab 5. Dosisabhängige Wirkungen von Somsanit

(Chin, 1992; Olson 1994)

10 mg/kg	kurze Amnesie und Hypotonie
20-30 mg/kg	Benommenheit und Schläfrigkeit
50-70 mg/kg	Hypnose, Bradykardie, verminderte Atemfrequenz, Nausea, Erbrechen, Cheynes-Stokes-Atmung, zweistündiges Koma mit schnellem Erwachen, verringerte kardiale Auswurffraktion
> 70 mg/kg	Kardiorespiratorische Depression

Chlorpromazin ist sehr wirksam bei neurologischen und gastrointestinalen Symptomen, weist jedoch erhebliche Nebenwirkungen auf: Zerebellare Dysfunktion, Senkung der Krampfschwelle, hämatologische Probleme und Hypothermie. Es hat zudem eine Halbwertszeit von 3 Tagen, welches die Dosisanpassung erschwert (Nielsen et al., 1983)

Diazepam wird meist in Verbindung mit Paregoric oder Phenobarbital eingesetzt. In Kombinationstherapie vermindert es die Zittrigkeit, die Irritabilität und das abnormale Saugverhalten (Kron et al., 1976). Als Monotherapie hat sich Diazepam als nicht effektiv erwiesen (Johnson et al., 2003).

Als Nebenwirkungen können auftreten: Unterdrückung des Saugreflexes (Theis et al., 1997), respiratorische Depression und Bradykardie (Chasnoff, 1988), späteinsetzende Krampfanfälle (Kandall, 1977) und Sedierung. Durch den Zusatz von Natriumbenzoat, das Bilirubin aus seiner Bindung löst, ist die Therapie bei Frühgeburten und bestehendem Ikterus kontraindiziert (Schiff et al., 1971). Der Zusatzstoff Propylenglykol kann zu zerebraler und hepatischer Dysfunktion sowie Hyperosmolalität führen (Levy and Spino, 1993).

Die totale Elimination von Diazepam und seinen Metaboliten kann durch die beim Neugeborenen noch nicht vollständig ausgereifte Leberenzymaktivität einen Monat oder länger dauern (Tran, 1999).

1.5.2.4 Antihypertensiva

Clonidin wirkt über die Stimulation der α -2-Rezeptoren (Hemmung der Noradrenalinausschüttung). Gewöhnlich wird es beim Entzug opiatabhängiger Erwachsener angewandt. Beim neonatalen Entzugssyndrom wurde es bisher nur in Einzelfällen angewandt. Es scheint die Entzugssymptome mit Ausnahme von Schlafstörungen effektiv zu vermindern (Hoder et al., 1984) und bedarf nur einer kurzen Behandlungsdauer von durchschnittlich 13 Tagen (Tran, 1999).

1.6 Neurologische und psychosoziale Langzeitergebnisse

Wie aus der Tabelle 6 zu entnehmen ist, werden bzgl. der späteren Entwicklung von Kindern drogenabhängiger Mütter unterschiedliche Resultate berichtet.

In der Neonatalperiode zeigt das EEG bei 30% der Kinder drogenabhängiger Mütter Auffälligkeiten, dagegen nur bei 6 % der Kontrollgruppe (Van Baar et al., 1989b).

Kinder drogen- und alkoholabhängiger Mütter zeigen in 35% (vgl. 3-5% in der Gesamtbevölkerung) eine kognitive Entwicklungsverzögerung v.a. im sprachlichen Bereich (Free et al., 1990; Baar and Graaff, 1998; Van Baar, 1990).

Im Schulalter beträgt die Inzidenz an Klassenwiederholern 30% bei Kindern nach Heroinexposition in utero, und Sprachprobleme erschweren das Lernen (Wilson, 1989).

Bei 72 drogenexponierten Kindern wurden bei 21% eine gestörte psychomotorische Entwicklung und bei 50% Verhaltensauffälligkeiten beschrieben (Olofsson et al., 1983).

Durch Regressionsanalysen lässt sich eine signifikante Assoziation zwischen schlechter motorische Koordination und Schwere des neonatalen Entzugs herstellen (Wilson, 1989). Während motorische Abnormalitäten auf die Therapie ansprechen, persistieren verhaltensneurologische Auffälligkeiten (Brown et al., 1989; Van Baar et al., 1994).

Am Ende des ersten Monates und mit 3 Monaten sind die Kinder drogenabhängiger Mütter aktiver als die Kinder der Kontroll-

gruppe, welches Ausdruck der Irritabilität im Rahmen des subakuten Abstinenzsyndroms sein kann (Van Baar et al., 1989 a + b). Die auch in anderen Studien beschriebene erhöhte Aktivität und Ablenkbarkeit (Wilson et al., 1979) besteht jedoch nur in der Testsituation, nicht im Warteraum oder im freien Spiel (Strauss et al., 1979; Schneider and Hans, 1996).

Ob es sich bei den Entwicklungsdefiziten um strukturelle Veränderungen oder um zeitlich begrenzte durch den Entzug bedingte Defizite handelt, ist bisher nicht eindeutig zu beantworten (Van Baar et al., 1989b).

Tab. 6: Studien über die spätere kognitive und motorische Entwicklung von Kindern drogenabhängiger Mütter

Studie	Droge	N(K)	(J)	Kognition	Motorik	Sonstige Auffälligkeiten
Van Baar (1989)	Drogen	35 (37)	0,08 - 2,5	0,5-1 J: o.p.B. 2 J: Sprachl. Probl.	o.p.B.	Koordinationsstör., mit 1 + 3 Mon. aktiver
Hans (1989)	Opioide	42 (43)	2	o.p.B., erhöhte Vulnerabilität durch Umweltbedingungen	fein- und grobmotor. Koordin. stör., motor. Meilensteine werden 2 Monate später erreicht.	
Lodge (1975)	Heroin Methadon	29 (10)	1	im Normbereich	o.p.B.	visuelle Aufmerksamkeit und Orientation, EEG:HSA
Strauss (1979)	Methadon	113 mit 1 J 33 mit 5 J	1 / 5	Mit 5 J. o.p.B.	Mit 1 J psychomotor. Entw.diff.	Größere aufgaben- irrelevante Akt.
Johnson (1984)	Methadon	46 (22)	1 / 2	1 J: pathol. 2 J: o.p.B.	1 + 2 J: verzögert	Nystagmus, Strabismus, Tonus + Koordinationsstör.
Kalten- Bach(1979)	Methadon	26 (27) 17 (24)	1 / 2	1 J: niedriger, aber im Norm, 2 J: o.p.B.		
Rosen (1982)	Methadon	41 (23)	1,5	Geringerer MDI	Feinmotor. Koordin. stör., geringerer PDI	Nystagmus/Strabismus, Tonusunterschiede
Strauss (1976)	Methadon	25 (267)	0,25 / 0,5/1	MDI o.p.B.	PDI wird mit dem Alter schlechter, Unterschied mit 1 J	
Wilson (1981)	Methadon	35 (55)	1	MDI o.p.B.	PDI erniedrigt, aber in der Norm	Aufmerksamkeitsstör., Aktivitätslevel o.p.B.
Burnikows- ki (1998)	Opiate	34 (42)	1	Intellektuelle Stör.	Psychomotor. Entw.verzögerung	Unter „Hören und Sprechen“ schlechtere Resultate
Baar (1994)	Heroin Kokain Methadon	35 (35)	3,5 /4,5 /5,5	Kognitive Entw. stör.		v.a. sprachliche Entw.- verzögerungen

1.7 Fragestellungen:

1. Welchen Einfluß hat der **mütterliche Drogenkonsum** auf

- a) die **perinatalen Komplikationen**
- b) das **Geburtsgewicht** des Kindes und
- c) die **Entzugssymptomatik** ?

a) Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Drogenkonsum der Mütter und den perinatalen Komplikationen?

b) Wirkt sich der mütterliche Drogenabusus auf die Geburtsgewichte der Neugeborenen aus?

c) Welchen Einfluss haben die von den Müttern eingenommenen Drogen auf die Symptome beim neonatalen Entzug ?

2. In welchem Maße beeinflusst die Höhe der **mütterlichen Substitutionstherapie**

- a) das **Geburtsgewicht**
- b) den **Finnganscore**
- c) die **Therapie des neonatalen Entzugssyndroms** ?

a) Wird bei höherer Methadondosis im Rahmen der mütterlichen Substitutionstherapie ein höheres Geburtsgewicht bei Neugeborenen erzielt ?

b) Nimmt die Häufigkeit und Stärke der Entzugssymptome mit der Höhe der mütterlichen Substitutionstherapie zu ?

c) Unterscheidet sich der Symptom-/ Therapiebeginn, die Therapieintensität, die Therapiedauer und die Aufenthaltsdauer in Abhängigkeit von der Höhe der vorgeburtlichen, mütterlichen Substitutionstherapie ?

3) Welchen Einfluss hat die **Therapieform** (Somsanit versus Morphin) auf

- a) die **Therapiedauer**
- b) die **Aufenthaltsdauer** und
- c) die **Nebenwirkungen** ?

a) Gibt es Unterschiede in der Therapiedauer zwischen der Morphin- und Somsanittherapie ?

b) Unterscheidet sich die Aufenthaltsdauer bei der Morphin- und Somsanittherapie ?

c) Mit welchen Nebenwirkungen muss gerechnet werden ?

4) Wie wirkt sich die **Frühgeburtlichkeit** auf das neonatale Entzugssyndrom aus ?

5) Welche Aussagen können über die **poststationäre Entwicklung** dieser Kinder gemacht werden ?

2. Patienten und Methoden

Anhand von Patientenakten sowie durch Nachuntersuchungen der therapierten Kinder wird versucht, die in dieser Studie formulierten Fragestellungen zu überprüfen und neue Erkenntnisse für eine Optimierung der Therapien des neonatalen Entzugssyndroms zu gewinnen.

2.1 Stichprobe

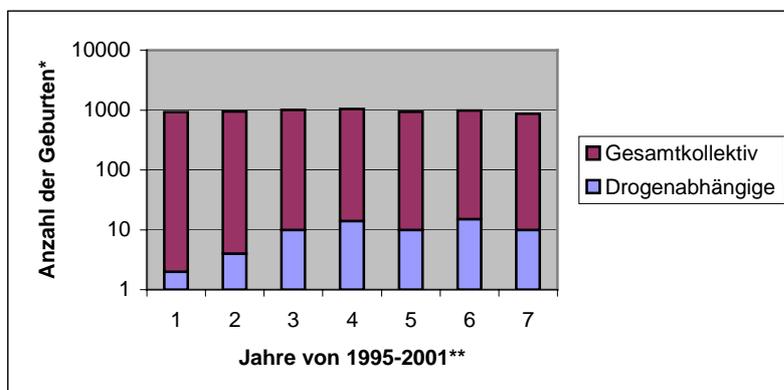
In die Stichprobe sind alle Neugeborenen drogenabhängiger Mütter einbezogen worden, die im Zeitraum vom 01.01.95 bis 30.08.2001 in der Frauenklinik des Universitätsklinikum Bonn geboren und im Perinatalzentrum der hiesigen Universitätsfrauenklinik erstversorgt worden sind.

Von den rund 1000 Geburten pro Jahr sind durchschnittlich 10 Geburten von Müttern mit Drogenanamnese.

Setzt man die Anzahl der Geburten drogenabhängiger Schwangerer in Relation zur Gesamtzahl der Geburten an der Bonner Universitätsfrauenklinik, so haben 1 % aller Neugeborenen drogenabhängige Mütter (vgl. Tab. 7).

Tab. 7: Die Anzahl der Geburten der Bonner Universitätsfrauenklinik der Jahre 1995-2001

bezogen auf die Geburten drogenabhängiger Schwangerer in Relation zur Gesamtzahl der Geburten in exponentieller Darstellung



* eingeschlossen wurden die 8 Geburten, die aufgrund fehlenden Datenmaterials nicht in die Studie aufgenommen werden konnten

** Im Jahre 2001 wurden nur die Geburten bis zum 30.08.2001 registriert.

Die Stichprobe umfasst alle drogenabhängigen Schwangeren unabhängig von der Art und der Menge der konsumierten Drogen. Anhand des Aufnahmebuches der Neugeborenenstation sind die Namen der für die Studie in Frage kommenden Kinder mit ihren persönlichen Daten wie z.B. dem Geburtsdatum und dem Geburtsgewicht erfasst und in den Computer eingegeben worden. Die getroffene Auswahl der Kinder ist mit dem seit 1998 bestehenden internen computergesteuerten Patientenverzeichnis im Perinatalzentrum abgeglichen worden. Weitere Daten sind aus den Krankenakten und aus Arztbriefen gewonnen worden.

Von 8 Kindern sind die für diese Studie notwendigen Patientenunterlagen nicht verfügbar gewesen. Diese 8 Kinder sind daher in dieser Studie nicht berücksichtigt worden.

In die Stichprobe sind insgesamt 57 Kinder von drogenabhängigen Müttern aufgenommen worden. Von diesem Gesamtkollektiv sind bezogen auf den Therapiebedarf vier Gruppen gebildet worden.

2.2 Datenerhebung (Meßgrößen)

2.2.1 Gruppenbildung bei den Kindern in Abhängigkeit von der Entzugstherapie

Die 57 Studienpatienten werden anhand der Art ihrer Entzugstherapie in 4 Gruppen eingeteilt:

- Gruppe I: Neugeborene ohne Entzugstherapiebedarf (9 Kinder),
- Gruppe II: Neugeborene mit Morphintherapie (27 Kinder),
- Gruppe III: Neugeborene mit Somsanittherapie (12 Kinder),
- Gruppe IV: Neugeborene, bei denen beide Therapien (Morphin- und Somsanit) angewendet worden sind (9 Kinder).

2.2.2 Gruppenbildung bei den Müttern nach Art des Drogenabusus

Die 56 Mütter (eine Mutter hatte Zwillinge) werden anhand ihres Drogenabusus in 4 Gruppen eingeteilt. Auf eine Unterteilung in weitere Untergruppen wird aufgrund des kleinen Gesamtkollektivs verzichtet.

- Gruppe A: Opiate ohne Beikonsum
- Gruppe B: Opiate und Beikonsum außer Kokain
- Gruppe C: Kokain und Opiate
- Gruppe D: Kokain, Opiate und Beikonsum

2.3 Medizinische Untersuchungsverfahren:

2.3.1 Drogenscreening

Drogen lassen sich im Urin, im Blut, im Mekonium und in Haarproben nachweisen.

Langwirksame Opiate wie Methadon sind bis zu 2 Wochen im Urin detektierbar. Heroin dagegen kann nach 3 Tagen schon nicht mehr nachweisbar sein. Metabolite des Methadon können bis zu 5 Tage nach der Geburt im kindlichen Urin nachgewiesen werden (Rosen and Pippenger, 1975).

Veränderte Opioide wie Fentanyl sind im konventionellen Urin-screening nicht nachweisbar (Archie, 1998). Drogen haben beim Feten eine längere Halbwertszeit als beim Erwachsenen.

Kokain ist im Urin des Erwachsenen nur 1-2 Tage nach dem Konsum nachweisbar; im Fetus dagegen bis zu 5-7 Tage.

Da die Inzidenz für falsch negative Testergebnisse 32-63% beträgt (Ostrea, 1999), werden Mekoniumuntersuchungen zur besseren Diagnosefindung der perinatalen Drogenexposition benötigt (Agarwal et al., 1999).

Die Mekoniumuntersuchung basiert darauf, dass Drogen in der fetalen Leber metabolisiert werden und danach mit der Galle ausgeschieden werden (Kandall, 1999). Da der Fetus intrauterin keinen Stuhl absetzt, reichern sich die Metaboliten im Mekonium an (Kandall, 1999). Mekonium entsteht ca. in der 18. SSW. Durch

Radioimmunassay lässt sich so auch kombinierter Kokain- und Alkoholabusus an dem Reaktionsprodukt Cocaethylene nachweisen. Eine weitere Möglichkeit, intrauterine Drogenexposition nachzuweisen, ist anhand von mütterlichen und kindlichen Haarproben (Callahan et al., 1992).

In Haarproben kann man Narkotika, Kokain, Marihuana, Cocaethylene und Cotinine, das Reaktionsprodukt aus Nikotin und Kokain noch 2 bis 3 Monate nach der Geburt detektieren (Graham et al., 1989; Wetherington et al., 1996).

2.3.2 Evaluierung des Entzugssyndroms

2.3.2.1 Der Finneganscore

Der Finneganscore ist ein von Loretta Finnegan entworfenes Bewertungssystem, um die Schwere, Stärke und Ausprägung des Entzugssyndroms zu validieren. Er besteht aus 21 typischen Entzugssymptomen, die mit Punktzahlen von 1 - 5 in Abhängigkeit vom klinischen Schweregrad bewertet werden (Finnegan et al., 1975). Schwere Symptome erhalten eine höhere Punktzahl.

Der Finneganscore umfasst folgende Symptome:

- 1) Zentralnervöse Symptome wie helles Schreien, Schlaflosigkeit nach dem Füttern, hyperaktiver Moro-reflex, Tremor, erhöhter Muskeltonus, Hautabschürfungen, myoklonische Zuckungen und generalisierte Krampfanfälle.
- 2) Als gastrointestinale Symptome sind aufgeführt: exzessives Nuckeln, schlechtes Füttern, Regurgitationen/Erbrechen, lockere/wässrige Stühle.
- 3) Als dritte Kategorie sind die vasomotorischen und respiratorischen Symptome zu nennen: Schwitzen, Fieber, häufiges Gähnen, verstopfte Nase, Niesen, Nasenflügeln, Tachypnoe.

Der Finneganscore des Studienkollektivs ist postnatal alle 4 Stunden durch die betreuende Krankenschwester erhoben worden. Er dient als Richtlinie für die Therapieplanung.

Die Indikation zur Entzugstherapie besteht, wenn dreimalig Werte über 8 bestimmt werden.

Verdächtig auf ein Entzugssyndrom ist persistierende Irritabilität und anhaltendes Schreien im Zusammenhang mit Fütterungsschwierigkeiten.

2.3.3 Entwicklungsneurologische Testung (Nachuntersuchung)

2.3.3.1 Der Griffiths-Test

Dieser von Ruth Griffiths (1895 - 1973) entwickelte Test ist ein standardisiertes Verfahren zur Entwicklungsdiagnostik für Kinder vom 1. bis 24. Lebensmonat. Er besteht aus 5 Unter-Skalen:

- A) Motorik (motorische Entwicklung)
- B) Persönlich-sozial (Interaktion mit anderen Personen)
- C) Hören und Sprechen (Hörvermögen und Sprachentwicklung)
- D) Auge und Hand (Handfunktion und Auge-Hand-Koordination)
- E) Leistungen (intellektuelle Fähigkeiten)

In jeder Unter-Skala können pro Lebensmonat 2 Punkte erzielt werden (bei 5 Unterskalen somit 10 Punkte pro Lebensmonat).

Bei der Auswertung werden die erfüllten Aufgaben pro Skala aufsummiert und zu einer Gesamtpunktzahl addiert. Nach Division durch 10 erhält man das Entwicklungsalter in Monaten. Das Entwicklungsalter dividiert durch das Lebensalter multipliziert mit 100 ergibt den Entwicklungsquotient.

Dieser hat einen definierten Mittelwert von 100 bei einer Standardabweichung von 11.

2.4. Telefon-/Briefkontakt

Zur Nachuntersuchung wurden alle Kinder in die Klinik eingeladen, die 1999 und 2000 geboren wurden. Die Adressen der Eltern wurden anhand der Krankenakten ausfindig gemacht. Soweit auf diese kein Zugriff mehr bestanden hat, hat in Einzelfällen der Sozialarbeiter der Klinik mit seinen Unterlagen aushelfen können. Mit Unterstützung der in der Aufnahme beschäftigten Krankenschwester wurde herausgefunden, dass ein Kinder bereits mittels des Griffiths-Test nachuntersucht worden ist.

Mit 13 Müttern ist ein Nachuntersuchungstermin für ihre Kinder telefonisch vereinbart worden. Mehrere Mütter sind weder

telefonisch noch auf dem Postwege erreicht worden, weil sie entweder keine Telefonnummer angegeben haben oder zwischenzeitlich verzogen sind. Eine Mutter hat zweimal ihren Termin nicht wahrgenommen. Letztlich sind 5 Mütter mit ihren Kindern zur Nachuntersuchung gekommen.

In dieser Nachuntersuchung wurden die Fähigkeiten der Kinder anhand des Griffithstest evaluiert, der teils von Herrn Dr. Heep, teils von der Verfasserin dieser Studie durchgeführt worden ist. Ferner wurde nach durchgeführten Impfungen und zwischenzeitlich aufgetretenen Erkrankungen gefragt sowie das aktuelle Körpergewicht, die Körpergröße und der Kopfumfang des Kindes bestimmt.

2.5. Statische Auswertung

Die statistische Auswertung der Personendaten ist mit Microsoft Excel 2000 und SSPS für Windows rel. 11.0.1 erfolgt.

Zur Beschreibung der Daten sind Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum sowie relative und absolute Häufigkeiten bestimmt worden. Mittels Korrelationskoeffizienten sind die linearen Abhängigkeiten zwischen verschiedenen Variablen ermittelt worden. Beim Vergleich zweier Variablen (z.B. Morphin und Somsanittherapie) ist der t-Test und bei dem Vergleich von 4 Gruppen (z.B. Gruppe I-IV od. A-D) die einfaktorielle Varianzanalyse angewandt worden. Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Test wurde die Frage nach der Unterschiedlichkeit zweier Gruppen geklärt.

Wegen des mit der Anzahl der Vergleiche exponentiell steigenden α -Fehlers (multiples Testproblem) ist die Anzahl der durchgeführten Tests auf die Wichtigsten reduziert worden. Für die einzelnen Tests ist das Signifikanzniveau α auf 0,05 festgelegt. Eine statistische Beratung erfolgte bei Frau Nicolay im Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie der Universität Bonn.

3) Ergebnisse

3.1. Deskriptive Statistik des Kollektivs

Die deskriptive Statistik beschreibt die erhobenen Daten für das Gesamtkollektiv (n=57), sowie für die Untergruppen entsprechend der Entzugstherapie: Gruppe I (n=9): Kinder ohne medikamentöse Behandlung, Gruppe II (n=27): Mit Morphin therapierte Kinder, Gruppe III (n=12): Mit Somsanit therapierte Kinder, Gruppe IV (n=9): Mit Morphin und Somsanit therapierte Kinder. Falls nicht anders genannt, wird als Maß i.d.R. der Median verwandt.

3.1.1 Maternale Daten

3.1.1.1 Schwangerschaftsdaten

Die Ergebnisse in Bezug auf den Schwangerschaftsverlauf sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Bei der Altersverteilung der Mütter des Gesamtkollektivs beträgt der Median zum Zeitpunkt der Schwangerschaft 27 Jahre. Die Rate an Aborten und Interruptionen beträgt: 9 Aborte (15,7 %), 8 Interruptionen (14 %), sowie 2 Mütter mit intrauterinem Fruchttod.

Bei den Müttern handelt es sich in der Mehrzahl um Erstgravida (vgl. Abb. 1).

Tab. 8: Schwangerschaftsdaten der Mütter

bezogen auf das Gesamtkollektiv und nach Einteilung in die Therapiegruppen I-IV.

	Gr. I (n=9)	Gr. II (n=27)	Gr. III (n=12)	Gr. IV (n=9)	Gesamt (n=57)
Alter(J) +	26 (22-31)	28 (19-38)	26 (22-34)	27 (18-38)	27 (18-38)
Abort:ja	0	7 *	0	2	9
Abort: nein	5	8	0	1 ***	14
Abort: o.A.	4	12	12	6	34
IR:ja	2	2 **	2	2 ****	8
IR: nein	0	0	0	0	0
IR: O.A.	7	25	10	7	49
IUFT	0	1	0	1	2

Gr.:Gruppe

o.A.:ohne Angabe/keine Aussage gemacht

IR.:Interruptio

IUFT: intrauteriner Fruchttod.

(J)=in Jahren

+ = Median (Spannweite)

* eigentlich 8, da eine Mutter 2 Aborte hatte plus eine EUG und einen intrauterinen Fruchttod.

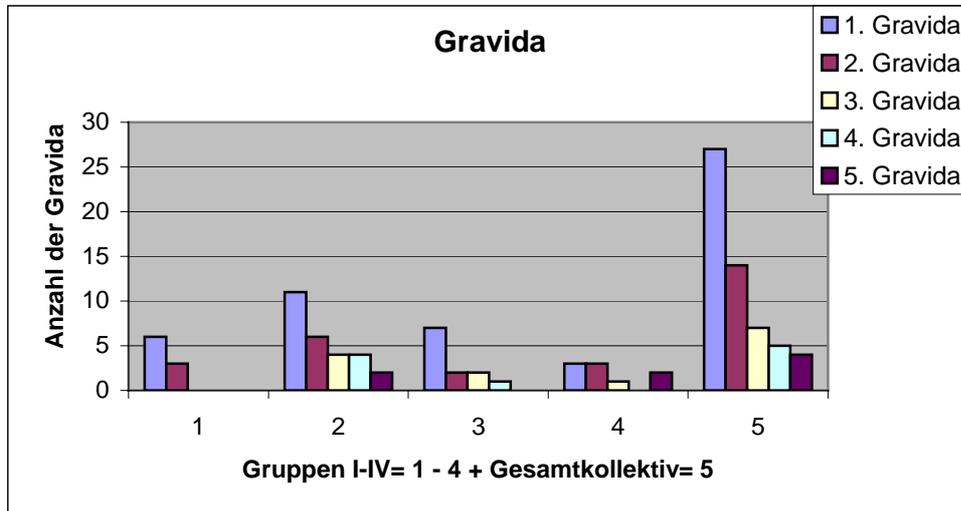
** eigentlich 3, da eine Mutter 2 Interruptiones hatte

*** und einen intrauterinen Fruchttod.

**** eine der beiden Mütter hatte 3 Interruptiones.

Abb. 1: Anzahl der Gravida

bezogen auf das Gesamtkollektiv (5) und nach Einteilung in die Therapiegruppen I-IV (1-4):



3.1.1.2 Medikamente und Drogenwahl

54 Mütter spritzen vor der Geburt ihres Kindes Heroin, dass im Rahmen der Therapie durch Methadon ersetzt wird. 2 Mütter in der Gruppe I nehmen keine Opiate, sondern nur Kokain bzw. Psychopharmaka ein.

Im Gesamtkollektiv werden folgende Drogen konsumiert: Opiate von 54 Müttern (2 davon Codein), Kokain von 14 Müttern, Kannabinoide von 15 Müttern, Barbiturate von 9 Müttern, Benzodiazepine von 5 Müttern, Psychopharmaka von 3 Müttern und Alkohol von 2 Müttern (vgl. Tab. 9).

Tab. 9: Medikamente und Drogenwahl

bezogen auf die 56 Mütter

	Opiate	Kokain	Kanna- binoide	Benzodia- zepine	Barbiturate	Psycho- pharmaka	Alkohol
Gesamt (n=57)+	54	14	15	5	9	3	2

+ Doppelnennungen möglich.

Da fast alle Mütter mehrere Drogen gleichzeitig konsumieren, können im Rahmen dieser Studie keine konkreten Feststellungen über die spezifischen Auswirkungen einer bestimmten Droge auf das neonatale Entzugssyndrom getroffen werden. Nach dem festgestellten Drogenkonsum der Mütter ist es vertretbar, für diese Arbeit- wie unter Methoden aufgeführt- vier Untergruppen zu bilden, für die die Großbuchstaben A bis D vergeben worden sind (vgl. Tab. 10):

Tab. 10: Gruppenbildung nach Art der mütterlichen Droge (A-D)
bezogen auf das Gesamtkollektiv und nach Einteilung in die Therapiegruppen I-IV

Th.gruppen	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Gruppe D	Gesamt
I n (%)	3 (11)	2 (13)	1 (20)	0 (0)	8 *
II n (%)	16 (61)	6 (40)	2 (40)	3 (37)	27
III n (%)	3 (11)	3 (20)	2 (40)	4 (50)	12
IV n (%)	4 (15)	4 (26)	0 (0)	1 (12,5)	9
Summe n	26	15	5	8	56 *

* 2 Mütter aus Gruppe I haben keine Opiate eingenommen.

Th.:Therapie

Gruppe A: Opiate ohne Beikonsum,

Gruppe B: Opiate und Beikonsum außer Kokain,

Gruppe C: Kokain und Opiate,

Gruppe D: Kokain, Opiate und Beikonsum.

Polytoxomanie

Polytoxisch ist definiert als Konsum zweier verschiedener Stoffklassen z.B. Kokain und Opiate. Nicht darunter fällt der gemeinsame Konsum von Methadon, Heroin und Codein, da diese alle zur Stoffklasse der Opiate zählen.

Vom Gesamtkollektiv konsumieren 29 Mütter mehr als eine Droge.

Polytoxisch sind insgesamt 4 von 9 Müttern der Gruppe I (44%), 11 von 27 Müttern der Gruppe II (40%), 9 von 12 Müttern der Gruppe III (75%) und 5 von 9 Müttern der Gruppe IV (55%) (vgl. Tab. 11).

Tab. 11: Polytoxischer Drogenkonsum

bezogen auf das Gesamtkollektiv und nach Einteilung in die Therapiegruppen I-IV

	Gr. I (n=9)	Gr. II (n=27)	Gr. III (n=12)	Gr. IV (n=9)	Gesamt (n=57)
Polytoxisch nach eigenen Angaben *	2	10	5	4	21
> 2 verschiedene Stoffklassen	0	5	4	3	12
Polytoxisch nach Angaben und Urinanalyse	4	11	9	5	29
Urin nicht analysiert	3	11	2	3	19

Gr.: Gruppe

* nur die Mütter, die exakt die einzelnen Drogen benannt haben. Nicht enthalten sind die Mütter, die lediglich Beikonsum angegeben haben.

Dauer der mütterlichen Drogenabhängigkeit

Die Dauer der Drogenabhängigkeit liegt im Median bei 5 Jahren. In der Gruppe I ist der Median mit 8 Jahren am größten und in der Gruppe III mit 3 Jahren am kleinsten (vgl. Tab. 12).

Tab. 12: Dauer der mütterlichen Drogenabhängigkeit

Angaben in Jahren auf das Gesamtkollektiv und nach Einteilung in die Therapiegruppen I-IV

	Gr. I (n=9)	Gr. II (n=27)	Gr. III (n=12)	Gr. IV (n=9)	Gesamt (n=57)
Dauer (J)+	8 (3-15)	7 (1-20)	3 (0,16-17)	3,5 (2-10)	5 (0,16-20)

+ Angabe in Median (Spannweite)

(J) = Angabe in Jahren

Gr.:Gruppe

Nikotinabusus

Die Daten zum Nikotinabusus sind in Tabelle 13 zusammen gefasst. 77% der Mütter aus Gruppe I, 63% der Mütter aus Gruppe II, 91,6% der Mütter aus Gruppe III und 44% der Mütter aus Gruppe IV machen positive Angaben zum Nikotinabusus.

Nur 2 Mütter verneinen den Nikotinabusus ausdrücklich (je eine Mutter aus Gruppe III und Gruppe IV). Alle anderen Mütter (16) machen keine Angaben zu ihrem Nikotinkonsum.

Tab. 13: Nikotinabusus

bezogen auf das Gesamtkollektiv und nach Einteilung in die Therapiegruppen I-IV

	Gr. I (n=9)	Gr. II (n=27)	Gr. III (n=12)	Gr. IV (n=9)	Gesamt (n=57)
R (n; %)	(7;77)	(17;63)	(11;91,6)	(4; 44)	(39; 68)
NR	0	0	1	1	2
o.A.(n; %)	(2;33)	(10;37)	(0;0)	(4;44)	(16;28)
n(Zig.)/d +	6,5 (2-50)	17,5 (6-40)	1,5 (1-30)	12,5 (10-20)	14,5 (1-50)
Zig.zahl:o.A.	1	7	1	0	9

Gr.:Gruppe

R:Raucher NR: Nichtraucher

o.A.: ohne Angabe, keine Aussage

d: Tag

+ Median (Spannweite)

Zig.: Zigaretten

Falschaussagen

Vergleicht man die Angaben der Mütter mit den Ergebnissen der Urinuntersuchungen, so werden in 8 Fällen falsche Angaben gemacht (vgl. Tab. 14). Zu beachten ist, dass bei 19 Müttern keine Urinuntersuchungen vorliegen, so dass deren Angaben nicht verifizierbar sind.

Tab. 14: Falschaussagen zum Drogenkonsum der Schwangeren

bezogen auf das Gesamtkollektiv und nach Einteilung in die Therapiegruppen I-IV

	Gr. I (n=9)	Gr. II (n=27)	Gr. III (n=12)	Gr. IV (n=9)	Gesamt (n=57)
N	2	1	4	1	8
%	22	3	33	11	14

Gr.: Gruppe

N: Anzahl der Falschaussagen

#: Prozentualer Anteil der Falschaussagen bezogen auf das Gesamtkollektiv

3.1.1.3 Substitutionstherapie

Die den Müttern täglich gegebene Substitutionsdosis ergibt sich aus Tabelle 15.

Die Mütter der Gruppe I nehmen 4 mg Methadon pro Tag zu sich und befinden sich zum Zeitpunkt der Geburt 21 Monate in Therapie.

Die Mütter der Gruppe II benötigen im Median 7,1 mg pro Tag mit einer Therapiedauer von 12 Monaten. In der Gruppe III beträgt die mediane Dosis pro Tag 12 mg mit einer Therapiedauer von 9 Monaten. In der Gruppe IV nehmen die Mütter im Median 13,2 mg pro Tag über einen Zeitraum von 7,5 Monaten.

Tab. 15: Substitutionsdosis an Methadon und Therapiedauer

bezogen auf das Gesamtkollektiv und nach Einteilung in die Therapiegruppen I-IV

	Gr. I (n=9)	Gr. II (n=27)	Gr. III (n=12)	Gr. IV (n=9)	Gesamt (n=57)
Subst.dos. (mg/d) +	4 (0,5-12)	7,1 (2-21,6)	12 (2,4-15)	13,2 (1,5-28,8)	8 (0,5-28,8)
Subst.dos.:o.A	4	3	0	0	7
Th.dauer (Mon.)+	21 (18-24)	12 (2-57)	9 (5-24)	7,5 (5-48)	11 (2-57)
Th.dauer: o.A.	7	14	1	1	23

Tab. 16: Familienstand der Mütter/ Geschwisterzahl und Berufstätigkeit der Eltern

bezogen auf das Gesamtkollektiv und nach Einteilung in die Therapiegruppen I-IV

	Gr. I (n=9)	Gr. II (n=27)	Gr. III (n=12)	Gr. IV (n=9)	Gesamt (n=57)
Verheiratet	1	7	1	2	11
Ledig (n; %)	(3;33)	(10;37)	(6;50)	(7;77)	(26;45)
Fam.stand: o.A.	5	10	5	0	20
Geschwister: 0	6	13	9	6	34
Geschwister: 1	3	9	3	2	17
Geschwister: 2+3	0	5	0	1	6
Berufstätige M.	2	4	2	5	13
A.lose M. (n;%)	(4;44)	(13;48)	(10;83)	(3;33)	(30;52)
o.A. der Mutter	3	10	0	1	14
Berufstätiger V.	4	11	7	3	25
A.loser V.(n;%)	(0;0)	(5;18)	(3;25)	(5;55)	(13;22)
o.A. des Vaters	5	11	2	1	19

Gr.:Gruppe

Fam.stand= Familienstand

o.A.:ohne Angabe, keine Aussage

A.lose(r):Arbeitslose(r)

M.: Mutter

V.: Vater

3.1.1.5 Begleiterkrankungen bei Drogenabhängigkeit

Die Daten über die Anzahl der Hepatitiserkrankungen unter den drogenabhängigen Schwangeren des Studienkollektivs sind in Tabelle 17 dargestellt. Über eine bestehende HIV-Infektion der Mütter liegen keine Angaben vor.

Tab. 17: Maternale Hepatitiserkrankungen (n=47)

bezogen auf das Gesamtkollektiv und nach Einteilung in die Therapiegruppen I-IV

	Gr. I (n=9)	Gr. II (n=27)	Gr. III (n=12)	Gr. IV (n=9)	Gesamt (n=57)
Keine Hep.	3	0	1	2	6
Hep. A	0	1	3	0	4
Hep. B	3	11	6	2	22
Hep. C	5	21	11	6	43
> 1 Hep.- form (n;%)	(3;33)	(7; 25)	(7; 58)	(2; 22)	(19; 33)
o.A.	1	2	0	1	4

Gr.:Gruppe

o.A: ohne Angabe, keine Aussage

Hep.=Hepatitis

Die Fallzahlen ergeben mehr als 100 %, da einige Mütter sowohl an Hepatitis B als auch an Hepatitis C erkrankt sind.

3.1.2 Perinatale Daten

3.1.2.1 Gestationsalter/ Geburtsmodus

Tabelle 18 fasst die Daten zum Gestationsalter und Geburtsmodus der Studienteilnehmer zusammen.

17 des 57 Kinder sind Frühgeborene (=29% bzgl. des Gesamtkollektivs), die definitionsgemäß vor der 37 SSW geboren sind (37+0 ausschließlich).

In den Gruppen I bis III sind jeweils 5 - 6 Frühgeborene.

33 Kinder sind durch Sectio, 23 vaginal entbunden worden. In einem Fall liegen hierzu keine Daten vor (vgl. Tab. 18).

Der APGAR liegt mit 8/10/10 im Normbereich. Als niedrigster Wert wird bei einem Kind aus Gruppe II in der ersten Minute postnatal ein APGAR von 4 dokumentiert.

Tab. 18: Gestationsalter / Geburtsmodus/ APGAR

bezogen auf das Gesamtkollektiv und nach Einteilung in die Therapiegruppen I-IV

	Gr. I (n=9)	Gr. II (n=27)	Gr. III (n=12)	Gr. IV (n=9)	Gesamt (n=57)
GA (SSW) +	35 (34 - 42)	37 (30 - 41)	36 (33 - 41)	38 (37 - 40)	37 (30-42)
FG	6	5	6	0	17
Sectio	4	17	9	3	33
SP	4	10	3	6	23
o.A. bzgl. Geburtsverlauf	1	0	0	0	1
APGAR	7,5/9/10	9/10/10	8/10/10	9/9/10	8/10/10

Gr.:Gruppe

GA: Gestationsalter

FG: Frühgeburt

SP: Spontanpartus

o.A: ohne Angaben, keine Aussage

+ Median (Spannweite)

3.1.2.2 Perinatale Komplikationen

Die Daten über perinatale Komplikationen bei den Studienpatienten sind in Tabelle 19 dargestellt.

4 Kinder weisen Lageanomalien auf, 4 Kinder zeigen postnatal eine Zyanose und 13 Kinder sind beatmungspflichtig gewesen (Maskenbeatmung, Intubation oder CPAP). 2 Kinder werden per Vakuumextraktion entbunden.

Bei 3 Geburten findet man grünes Fruchtwasser vor, 7 Mütter haben Infektionen, z.B. ein Amnioninfektionssyndrom, 9 Mütter haben vorzeitige Wehen bzw. eine drohende Frühgeburt ist zu befürchten und bei ebenfalls 9 Müttern kommt es zu einem vorzeitigen Blasensprung.

Von den Müttern haben 4 eine Cervixinsuffizienz, 2 eine Plazentainsuffizienz, bei 3 Müttern treten vaginale Blutungen auf und in 4 Fällen ist das CTG pathologisch.

2 der Mütter haben eine EPH-Gestose.

In einem Fall mit Faszikulationen, ophistotonen Strecktendenzen und primärer Apnoe wird Narcanti verabreicht.

Tab. 19: Perinatale Komplikationen

bezogen auf das Gesamtkollektiv und nach Einteilung in die Therapiegruppen I-IV

	Gruppe I (n=9)	Gruppe II (n=27)	Gruppe III (n=12)	Gruppe IV (n=9)	Gesamt (n=57)
Vag. Blutungen	0	2	1	0	3
Cervixinsuff.	2	1	1	0	4
Plazentainsuff.	1	1	0	0	2
Vorz. Wehen	3	2	4	0	9
Vorz. Blasenspr.	1	6	1	1	9
Lageanomalie	0	2	1	1	4
Pathol. CTG	1	3	0	0	4
Grünes FW	2	0	0	1	3
Zyanose	1	2	1	0	4
Beatmung	3	9	1	0	13
Infektionen	1	4	2	0	7
Summe (n; %) +	15(166)	32(118)	12 (100)	3 (33)	62(108)

Vag.: vaginale
 Insuff.: Insuffizienz
 Vorz.: vorzeitig
 Blasenspr.: Blasensprung
 Pathol.: pathologisches
 FW: Fruchtwasser
 + Mehrfachnennungen möglich.

3.1.3. Neonatale Daten

3.1.3.1 Geburtsmaße des Kindes

Die Geburtsmaße der Kinder dieser Studie sind in Tabelle 20 zusammengefasst.

In Gruppe I werden mit 2.257 g (Medianwert) die leichtesten Kinder geboren. In Gruppe IV sind die Kinder mit 3.280 g (Medianwert) am schwersten bei der Geburt .

Die Minimalgewichte und Entlassungsgewichte der einzelnen Gruppen ergeben sich aus Tab. 20.

Betrachtet man den Zeitpunkt des minimalen Gewichtes, so liegt dieser frühestens am zweiten Tag und spätestens am dreizehnten Tag post partum. Der Medianwert ist der fünfte Tag. Diesbezüglich wird das Minimalgewicht in Gruppe IV früher (am 3. Tag p.p.) und in Gruppe III später (am 7.-8. Tag p.p.) erreicht. Anmerkung zum Minimalgewicht: Da Kinder mit einem niedrigen Geburtsgewicht auch ein geringeres Minimalgewicht haben, ist dieses als Ausgangskriterium kaum oder gar nicht verwendbar. Vielmehr ist der Gewichtsverlust zu betrachten und in Relation zum Geburtsgewicht zu setzen.

Der maximale Gewichtsverlust schwankt zwischen 15 g und 370 g. Während die Kinder ohne Therapie (Gruppe I) einen Gewichtsverlust von im Median 95 g aufweisen, ist der Gewichtsverlust bei mit Morphin oder Somsanit therapierten Kindern höher (Gruppe II: 182 g , Gruppe III: 240 g). Bei der Therapie mit beiden Substanzen liegt er bei 120 g (Gruppe IV).

Der prozentuale Gewichtsverlust in Relation zum Geburtsgewicht reicht von 0,7 % bis 15,3 %. Im Normalfall sollte der Gewichtsverlust nicht > 10% betragen. 9 Kinder überschreiten diesen Grenzwert (5 Kinder aus der Gruppe II , 3 Kinder aus der Gruppe III und 1 Kind aus der Gruppe IV). Bei der Bildung von Medianwerten beträgt der Gewichtsverlust 6,5 %, wobei die Medianwerte der Gruppen I und IV (4,3 bzw. 3,6) darunter und der Gruppen II und III (6,7 bzw. 8,1) darüber liegen.

Der Tag des maximalen Gewichtsverlustes ist bei der Somsanittherapie (Gruppe III) später als bei den anderen 3 Gruppen und der Korrelationswert zwischen der Höhe des Gewichtsverlustes in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des maximalen Gewichtsverlustes beträgt: 0,38.

Die Gewichtszunahme während des stationären Aufenthalts lässt sich durch Subtrahieren des Geburtsgewichts vom Entlassungsgewicht errechnen. Wird die Aufenthaltsdauer in die Berechnung miteinbezogen, so kann bei der Entlassung die durchschnittliche tägliche Gewichtszunahme dokumentiert werden. Da die Kinder in den ersten Tagen nach der Geburt fast regelmäßig an Gewicht verlieren, kommt es bei den frühentlassenen Kindern zum Teil zu Negativwerten.

Die durchschnittliche tägliche Gewichtszunahme ist bei den mit Morphin therapierten Kindern (Gruppe II) und den Kindern, die sowohl Morphin als auch Somsanit erhalten haben (Gruppe IV), höher als bei den Kindern der anderen beiden Therapiegruppen (20,2 und 22,8 g pro Tag gegenüber 10,9 und 12,3 g pro Tag in den Gruppen I und III).

Die Kinder sind bei der Geburt 48 cm groß (Median). Bei einem Vergleich der Körpergrößen bei der Geburt und bei der Entlassung erzielen die mit Morphin therapierten Kinder (Gruppe II) das größte Wachstum pro Tag (0,12 cm/d versus 0,07 - 0,08 cm/d). Weitere Einzelheiten ergeben sich aus Tabelle 20.

Wegen des multiplen Testproblems (siehe 2.5) wird hier auf einen statistischen Vergleich verzichtet.

Tab. 20: Geburts- und Entlassungsmaße der Kinder

bezogen auf das Gesamtkollektiv und nach Einteilung in die Therapiegruppen I-IV

	Gruppe I (n=9)	Gruppe II (n=27)	Gruppe III (n=12)	Gruppe IV (n=9)	Gesamt (n=57)
Gest.alter (SSW)	35 (34-42)	37 (30-41)	36 (33-41)	38 (37-40)	37 (30-42)
Geb.Gew. * (g) +	2257 (1790- 4000)*	2810 (1260- 3540)*	2675 (2000- 3600)	3280 (2400- 3500)	2750 (1260- 4000)
Min.Gew. (g) +	2160 (1650- 3940)*	2620 (1140- 3345)	2470 (1750- 3260)	3030 (2810- 3450)	2555 (1140- 3940)
Tag d. max. Gew.- verlustes+	5,5 (3- 8) *	5 (3- 13)	7,5 (3- 11)	3 (2- 9)	5 (2- 13)
Diff. zum Geb.gew. (g)+	95 (15- 180) *	182 (60- 370) *	240 (130- 340)	120 (24- 330)	170 (15- 370)
Proz.Gew.- verlust(%)	4,3 (0,2- 8,4)*	6,7 (2,3- 15,2)*	8,1 (4,3- 13,5)	3,6 (0,7- 10,5)	6,5 (0,2- 15,2)
Entl.gew. (g)	2575 (1850- 3970) *	3530 (2660- 5120)	3145 (2500- 3900)	4250 (3375- 5790)	5790 (1850- 5790)
Gew.zun. (g/d)	10,9	20,1	12,3	22,8	17,5
Größe (cm) +	45 (42- 55) *	48 (42- 53)	47 (45- 50)	51 (48- 54)	48 (42- 55)
Entl.größe (cm) + **	46 (44- 55)	51,1 (45- 58)	49 (46- 54)	54 (50- 57)	50 (44- 58)
Zuw.(cm/d)	0,079	0,123	0,083	0,073	0,1
Kopfumf. (cm) +	32 (30,5- 37)	33 (27- 36)	33,2 (31- 34,5)	34,2 (33,5- 35)	33,3 (27- 37)
Entl.kopf- umf.(cm) +	33 (31,2- 35,4)	35,5 (33- 38,5)	34 (33- 37)	37 (34,5- 40)	35 (31,2- 40)
Zuw.(cm/d)	0,07	0,056	0,047	0,072	0,059

Die Geburtsgewichte liegen bezogen auf SSW auf der 75. Perzentile.

Gest.alter. Gestationsalter

Geb.Gew.: Geburtsgewicht

Min.Gew.: Minimalgewicht

Max.: maximaler Proz.:prozentualer Gew.:Gewicht(s-)

Diff.: Differenz

Entl.:Entlassungs-

Zun.:Zunahme

Umf.: Umfang

Zuw.:Zuwachs

d: Tag

+ Angaben in Median (Spannweite)

* ein Kind ohne Angabe

** es fehlen: Gruppe I: 1, Gruppe II: 7, Gruppe III: 1, Gruppe IV: 1.

Insgesamt nehmen 25 weibliche Neugeborene und 32 männliche Neugeborene an der Studie teil. Bezüglich Geburtsgewicht, -größe und Kopfumfang liegen die Werte der männlichen Neugeborenen höher (vgl. Tab. 21).

Tab. 21: Geschlechtsspezifische Unterschiede bzgl. der Geburtsmaße

bzgl. der Mediane für KU= 33,3 cm, Größe= 48 cm und Geb.Gew.= 2750 g

	Männlich	Weiblich
KU größer	12	16
KU kleiner	19	9
o.A.	1	0
Gr. größer	17	11
Gr. kleiner	14	14
o.A.	1	0
Geb.Gew. größer	18	10
Geb.Gew. kleiner	13	14
o.A.	1	1

KU: Kopfumfang

Gr.: Größe

Geb.Gew.: Geburtsgewicht

o.A.:ohne Angabe

3.1.3.2. Der Finneganscore

Art der Symptome:

Vor Therapiebeginn werden bei den 57 Säuglingen folgende Symptome festgestellt:

34 mal schrilles Schreien, aber nur 4 mal anhaltendes Schreien. Die meisten Kinder schlafen 2 Stunden nach dem Füttern. 20 Kinder zeigen einen verstärkten Moro-Reflex, 2 einen exzessiven Mororeflex. 12 Kinder zittern geringfügig und 6 Kinder zittern sehr stark. Bei Störungen zeigen 16 bzw. 17 Kinder eine geringe bis deutliche Zitterigkeit. 41 Kinder haben einen erhöhten Muskeltonus und bei 10 Kindern können Hautabschürfungen festgestellt werden. Vor Therapiebeginn treten bei 2 Kindern einzelne Zuckungen auf und bei einem Kind ein Krampfanfall.

8 Kinder schwitzen vermehrt und 10 Kinder haben Fieber < 38,2 Grad Celsius (ein höherer Wert wurde bei keinem Kind gemessen). 5 Kinder haben eine marmorierte Haut. 6 Kinder haben eine verstopfte Nase, 15 Kinder niesen vermehrt, aber keines der Kinder hat Schnupfen. Weiterhin haben 6 Kinder eine Atemfrequenz >60 , aber kein Kind zeigt Einziehungen. Häufiges Nuckeln fällt bei 21 Kindern auf, während 24 Kinder ein schlechtes Trinkverhalten an den Tag legen. 18 Kinder spucken und erbrechen, 3 Kinder erbrechen sogar sehr stark. 12 Kinder setzen einen dünnen Stuhl ab.

Symptombeginn:

Die Symptome beginnen im Median am 2. Tag post natum.

Betrachtet man den Mittelwert, so beträgt er für das Gesamtkollektiv 3 Tage. Bei den 17 Müttern, die eine Methadondosis von unter 5 mg pro Tag erhalten haben, beginnen die Symptome beim Neugeborenen schon durchschnittlich 2 ½ Tage nach der Geburt (ausgenommen dem Kind, das erst am 12. Tag Symptome zeigt, sogar schon am durchschnittlich am 1,9 Tag post partum).

Höhe des Finneganscores:

Vergleicht man die durchschnittlichen Finneganscores vor der Entzugstherapie mit den maximalen Finneganscores während des gesamten Untersuchungsverlaufs, so lässt sich schlußfolgern:

Trotz Morphintherapie sind bei den Kindern hohe Maximalwerte bei der Erhebung des Finneganscores zu messen (Gruppe II vor Therapie: 12, Maximalwert unter Therapie im Median: 15). Unter Somsanittherapie sind die maximalen Finneganscores im Median niedriger (Gruppe III vor Therapie: 10,5, Maximalwert unter Therapie im Median: 12). Zu beachten ist, dass die Kinder der Gruppe II (Somsanittherapie) bereits vor Therapiebeginn niedrigere Finneganscores aufweisen.

Die niedrigsten Finneganscores haben die Kinder ohne Therapie mit Maximalwerten im Median von 10. Die Daten bzgl. des Symptombeginns und der Höhe des Finneganscores vor Therapiebeginn sowie deren Maximalwert in den 4 Therapiegruppen sind in Tabelle 22 dargestellt.

Tab. 22: Symptombeginn/ Durchschnittlicher Finneganscore vor Therapiebeginn/ Maximaler Finneganscore im Therapieverlauf

bezogen auf das Gesamtkollektiv und nach Einteilung in die Therapiegruppen I-IV

		Gr. I (n=9)	Gr. II (n=27)	Gr. III (n=12)	Gr. IV (n=9)	Gesamt (n=57)
Sympt.beg.(d)		2 (1-12)	2 (0-18)*	2 (1-12)	2 (1-3)	2 (0-18) *
Durchschnittl. Finneganscore vor Th.beginn	Minimum	7	8	3	8	3
	Maximum	12	16	14	21	21
	Median	10	12	10,5	10	11
Max. Finneganscore	Minimum	7	8	11	10	7
	Maximum	12	20	20	21	21
	Median	10	15	12	16	14

Gr.:Gruppe

Th.:Therapie

Sympt.beg.(d): Symptombeginn in Tagen

Durchschnittl.:Durchschnittlicher

Max.:maximaler

* 0 d.h. es ist nie ein Finneganscore über 8 erreicht worden.

Mittels einfaktorieller Varianzanalyse ergibt sich für den Finneganscore vor der Therapie ein p-Wert von 0,28 und für den maximalen Finnegansscore ein Wert von 0,004. Somit ist nur der maximale Finnegansscore signifikant unterschiedlich.

3.1.3.3 Die Therapie des Entzugssyndroms

Therapiebeginn, Maximaldosis, Therapieintensität und Therapiedauer des kindlichen Entzugssyndroms sind Tabelle 23 zu entnehmen.

Therapiebeginn:

Der Therapiebeginn ist in den vier Gruppen im Median am 3. Tag. Die Therapie wird standardisiert ab einem dreimaligen Finnegansscore über 8 begonnen. Der späteste Therapiebeginn mit Morphin liegt am Tag 18 post natum.

Bei den Neugeborenen der Gruppe IV angewandten Doppeltherapien stellt - bis auf zwei Ausnahmen - Somsanit die Ersttherapie dar und nur nach dessen Versagen wird zusätzlich Morphin gegeben.

Bei Gruppe IV werden folgende Feststellungen gemacht:

Maximaldosis: Sind beide Medikamente gegeben worden, so ist die Morphindosis im Median höher und die Somsanitdosis niedriger gewesen verglichen mit der Dosis bei den Einzeltherapien.

Therapieintensität = Kumulative Dosis : Therapiedauer

Bei der Ermittlung der Therapieintensität (Quotient aus kumulativer Dosis und Therapiedauer) stellt sich heraus, dass die Intensität der Morphintherapie im Median in der Kombinationstherapie höher ist als in der Einzeltherapie: 0,74 mg versus 0,53 mg (vgl. Tabelle 23). Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Für die Somsanittherapie trifft dies nicht zu (Kombinationstherapie = 637 mg, Einzeltherapie = 636 mg).

Für die Kinder, bei denen die kombinierte Therapie angewandt wird, errechnet sich, wenn das Medikament mit der längeren Therapiedauer die Berechnungsgrundlage bildet, eine mediane Therapiedauer von 33,2 Tagen.

In diesem Fall ist es nicht vertretbar, die Dauer der beiden Therapien zu addieren, da es Therapiezeiträume gibt, in denen beide Therapien gleichzeitig angewandt werden.

Tab. 23: Therapiebeginn / Therapieintensität/ Therapiedauer
bezogen auf das Gesamtkollektiv und nach Einteilung in die Therapiegruppen II-IV

	Gr.II (n= 27)	Gr.III (n= 12)	Gr. IV (n= 9)	Gesamt (Gr. II-IV)
Th.beginn (d)	3 (1-18)	3 (1-12)	2 (1-3)	3 (1-18)
Max.dosis (mg) ++	0,16 (0,04- 0,56)	85 (60-175)	0,24 70 (0,072-0,56) (50-130)	0,16 80 (0,072-0,56) (50-175)
Max.dosis (mg/kgGG)	0,05 (0,09- 0,16)	33,5 (23,7-48,6)	0,07 22,4 (0,02-0,17) (15,9-39,6)	0,068 29,41 (0,02-0,17) (15,9-48,6)
Kumul. Dosis (mg)	16,24 (0,5-104)	6255 (70-25380)	19,8 15810 (1,2-117) (1020-75860)	17,7 7710 (0,5-117) (70-75860)
Th.intens.	0,53 (0,1-571)	636 (276-1274)	0,74 637 (0,134-2,9) (340-1806)	0,54 637,5 (0,1-571) (276-1806)
Th.dauer (d)	37 (5-84)	10,5 (1-24)	33,2 (8-65)	24 (1-84)

Gr.:Gruppe(n)

Th.:Therapie

Max.:Maximal

(d):in Tagen

GG: Geburtsgewicht

Intens.: Intensität

+ Median (Spannweite)

++ (Morphin / Somsanit)

Max.dosis: Maximaldosis

Kumul. Dosis: kumulative Dosis

d: Tage

3.1.3.4 Zusätzliche Erkrankungen des Neugeborenen

Tabelle 24 fasst die zusätzlichen Erkrankungen der Neugeborenen zusammen. 10 Kinder haben eine Trinkschwäche. 8 Kinder erleiden eine asymptomatische Hypoglykämie, ebenfalls 8 Kinder zeigen eine Hyperbilirubinämie (3x durch Rh-Inkompatibilität bedingt). Die Infektionsrate ist nach der Geburt mit 22 von 57 Kindern sehr hoch. Die Infektionen reichen von RS-Virusinfektionen (3x RSV-Infektionen) über Enteritiden (2x durch Clostridium difficile) bis zur Sepsis (bei einem Kind durch Staphylokokken bei begleitender Osteomyelitis). Bei 5 Kindern kommt es zu einer Konjunktivitis. Soor (6 Fälle) und Windeldermatitis (4 Fälle) treten ebenfalls vermehrt auf.

In 4 Fällen werden Fußfehlstellungen (Sichel- und Kletterfuß) diagnostiziert.

Ebenfalls 4 Kinder weisen einen oder mehrere der folgenden Herzfehler auf: ASD (2x), persistierenden Ductus arteriosus botalli (2x), Pulmonalstenose (2x) und persistierendes Foramen ovale (1x). Weitere einmalig aufgetretene Fehlbildungen sind ein Digitus quintus subductus und eine isolierte Gaumenspalte.

Allein 9 Kinder zeigen Hautveränderungen wie Exantheme unterschiedlicher Genese. Bei einem Kind liegt als Ursache des Exanthems eine Parvovirus B 19 Infektion vor. Ein anderes Kind zeigt Hautblutungen bei Alloimmunthrombopenie. Weitere Hauterscheinungen sind angeboren Hämangiome (3x) und Staphylodermie (1x).

Einige Kinder fallen sowohl durch eine muskuläre Hypotonie als auch durch Hypertonie auf. 2 Kinder zeigen einen Opisthotonus mit häufigem Überstrecken. Als weitere Erkrankungen der Kinder des Studienkollektivs sind zu nennen: eine Leistenhernie, eine Hypospadias glandis Grad 1, zwei Hydrocelen testis, zwei Ovarialzysten, ein Balkenlipom, eine Omphalitis und eine Omphalocele.

Tab. 24: Zusätzliche Erkrankungen des Neugeborenen

bezogen auf das Gesamtkollektiv und nach Einteilung in die Therapiegruppen I-IV

	Gr. I (n=9)	Gr. II (n=27)	Gr. III (n=12)	Gr. IV (n=9)	Gesamt (n=57)
Trinkschwäche *	3	5	2	0	10
Hyperbilirubinämie	0	7	1	0	8
Asympt. Hypoglyk.	3	5	0	0	8
Infektionen (***)	1(1)	10(11)	0(5)	3(5)	14(22)
Konjunktivitis	0	4	1	0	5
Windeldermatitis	0	2	2	0	4
Soor ****	0	1	3	2	6
Fußfehlstellung	1	1	2	0	4
Herzfehler	0	1	3	0	4
Hautveränderungen	3	2	2	2	9
Marmorierte Haut*	0	2	0	2	4
M.tonusveränd.* +	0	3	1	3	7
Summe n (%) **	14(155)	50(182)	18(150)	13(144)	95(166)

Gr.: Gruppe M.tonusveränd.: Muskeltonusveränderungen

Asymp. Hypoglyk.: Asymptomatische Hypoglykämie NG: Neugeborenes

+ Muskelhypertonie mit einer Ausnahme von Hypotonie

* sind Bestandteile des Finneganscores

** Mehrfacherkrankungen sind möglich.

*** inklusive Konjunktivitis, Windeldermatitis und Soor

**** Mundsoor und Analsoor

3.2 Antworten auf die Fragestellungen:

- 1) Welchen Einfluß hat der **mütterliche Drogenabusus** auf
- a) die perinatalen Komplikationen,
 - b) das Geburtsgewicht des Kindes und
 - c) die Entzugssymptomatik ?

Im Rahmen dieser Untersuchung hat es sich als zweckmäßig erwiesen, wegen des sehr unterschiedlichen Drogenkonsums der Mütter hinsichtlich der Art der Drogen (ausgenommen die allen gemeinsame Substitutionstherapie mit Methadon) vier große Untergruppen zu bilden (vgl. Tab. 3):

- Gruppe A: Opiate ohne Beikonsum,
 Gruppe B: Opiate und Beikonsum außer Kokain,
 Gruppe C: Kokain und Opiate,
 Gruppe D: Kokain, Opiate und Beikonsum.

Insgesamt nehmen 56 Mütter an der Studie teil (eine Zwillingssgeburt). 2 Mütter, die keine Opiate konsumiert haben, werden bei der Beantwortung der Fragestellung nicht miteinbezogen.

a) Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Drogenkonsum der Mütter und den perinatalen Komplikationen ?

Die in dieser Studie dokumentierten perinatalen Komplikationen in Abhängigkeit vom mütterlichen Drogenabusus sind in Tabelle 25 zusammengefasst. Nach Tabelle 25 tritt die Notwendigkeit der Beatmung von Neugeborenen in allen Gruppen als häufigste Komplikation auf, besonders aber bei Neugeborenen, deren Mütter Opiate genommen haben.

Bei diesen Müttern (Gruppe A) werden auch die meisten vorzeitigen Wehen und vorzeitigen Blasensprünge registriert (55 bzw. 66 % bezogen auf das Gesamtkollektiv).

Ein pathologisches CTG wird nur bei Opiat- und Beikonsum (z.B. Kannabinoiden) gefunden, nicht jedoch bei Kokainkonsum.

Bei dieser Betrachtung ist allerdings zu beachten, dass die unter perinatalen Komplikationen aufgeführten Symptome sich zum Teil wechselseitig bedingen: Vorzeitiger Blasensprung kann zu Infektionen führen. Vorzeitige Wehen und damit verbundene Frühgeburtlichkeit können die Ursache für nachfolgende Beatmungspflichtigkeit sein. 6 von den 13 beatmeten bzw. auf CPAP angewiesenen Kindern sind vor 37 SSW geboren (46%).

Tab. 25: perinatale Komplikationen

bezogen auf das Gesamtkollektiv und nach Einteilung in die Gruppen A-D

	Gruppe A (n=26)	Gruppe B (n=16)	Gruppe C (n=5)	Gruppe D (n=8)	Gesamt * (n=55)
Lageanomalie	1	1	2	0	4
Zyanose	1	2	0	1	4
Beatmung	6	4	1	2	13
Grünes FW	2	0	0	1	3
Infektionen	3	2	1	1	7
Vorz. Wehen	5	1	0	3	9
Vorz. BS	6	1	2	0	9
Cervixinsuff.	2	1	0	1	4
Plazentainsuff.	1	1	0	0	2
Vag. Blutungen	1	2	0	0	3
Pathol. CTG	2	0	2	0	4
Summe	30	15	8	9	62

Gruppe A: Opiate ohne Beikonsum,

Gruppe B: Opiate und Beikonsum außer Kokain,

Gruppe C: Kokain und Opiate,

Gruppe D: Kokain, Opiate und Beikonsum.

FW: Fruchtwasser

BS: Blasensprung

Vag.: vaginale

Vorz.: vorzeitige

Insuff.: Insuffizienz

Pathol.: pathologisches

* ausschließlich der beiden Kinder, deren Mütter kein Heroin genommen haben.

Da die Zwillinge unterschiedliche perinatale Komplikationen aufweisen, wird deren Mutter doppelt aufgeführt.

Die hohe Anzahl von perinatalen Komplikationen in Gruppe A kann dadurch bedingt sein, dass einige Mütter besonders viele Komplikationen haben.

Betrachtet man im Detail die Anzahl der Geburten mit perinatalen Komplikationen im Vergleich zu den komplikationsfreien Geburten, so ergibt sich folgende Tabelle 26:

Tab. 26: Auftreten von perinatalen Komplikationen in Abhängigkeit von der Art des Drogenabusus der Mutter

bezogen auf das Gesamtkollektiv und nach Einteilung in die Gruppen A-D

Komplikationen	Gr. A (n=26)	Gr. B (n=16)	Gr. C (n=5)	Gr. D (n=8)	Gesamt (n=55)*
Ja	14	8	3	6	31
Nein	12	8	2	2	24

Gr.:Gruppe

Gruppe A: Opiate ohne Beikonsum,

Gruppe B: Opiate und Beikonsum außer Kokain,

Gruppe C: Kokain und Opiate,

Gruppe D: Kokain, Opiate und Beikonsum.

* ausschließlich der beiden Kinder von Müttern, die kein Heroin genommen haben.

Aus den Tabellen 25 und 26 läßt sich weiterhin entnehmen, dass bei der Hälfte der Kinder geburtshilfliche Komplikationen auftreten. Bei den Kindern, bei denen perinatal Komplikationen auftreten, kommt es im Durchschnitt zu 2 bis 2 ½ Komplikationen. Bei Anwendung des Chi-Quadrat-Testes finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppe.

Tabelle 27 zeigt die Verteilung, wie viele Komplikationen unter der Geburt auftreten in Abhängigkeit von der Anzahl der von der Mutter konsumierten Drogen.

Tab. 27: Anzahl der perinatalen Komplikationen in Relation zur Anzahl der von der Mutter konsumierten Drogen

horizontal: Anzahl der Komplikationen/ vertikal: Anzahl der Drogen

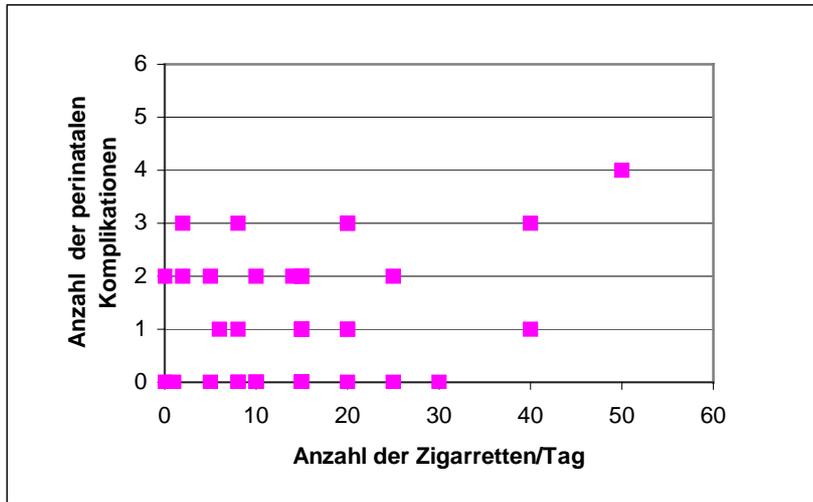
	0	1	2	3	4	5
0	9	6	8	1	1	1
1	2	2	5	2	0	0
2	6	4	2	0	1	1
3	2	1	1	0	0	0
4	0	1	0	0	0	0
5	0	1	0	0	0	0

Die Korrelation zwischen Anzahl der Drogen und Anzahl der perinatalen Komplikationen beträgt 0,02.

Errechnet man zum Vergleich die Korrelation zwischen der Anzahl der perinatalen Komplikationen und der Höhe des Nikotinabusus (Anzahl an Zigaretten), so ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von 0,27. Abbildung 2 verdeutlicht diese Korrelation.

Es gibt wenige Mütter, die viele geburtshilfliche Komplikationen haben oder viele Zigaretten rauchen. Die 2-3 starken Raucherinnen tragen hauptsächlich zur hohen Korrelation bei.

Abb. 2: Korrelation zwischen Anzahl der perinatalen Komplikationen und der Anzahl der Zigaretten pro Tag



b) Wirkt sich der mütterliche Drogenabusus auf die Geburtsgewichte der Neugeborenen aus?

Wie sich Art und Anzahl der von den Müttern eingenommenen Drogen (Gruppe A-D) auf das Ausmaß des Gewichtsverlustes der Neugeborenen auswirkt, zeigt die nachfolgende Tabelle 28.

Die Kinder von den Müttern der Gruppe B weisen im Median das niedrigste Geburtsgewicht und das niedrigste Minimalgewicht auf. Die höchsten Geburtsgewichte aber auch den größten Gewichtsverlust haben die Kinder in der Gruppe A zu verzeichnen.

Tab. 28: Geburtsgewicht/ Minimalgewicht/ prozentualer Gewichtsverlust:

bezogen auf die Gruppen A-D

Summe (n=55)*	Gruppe A (n = 26)	Gruppe B (n = 16)	Gruppe C (n = 5)	Gruppe D (n = 8)
SSW	37 +5	35+2	38	37+4
Geb.Gew. (g)	3030 + (1790-3500)	2510 + (2020-3540)	2520 (1260-2750)	2695 (2000-3600)
Min.Gew. (g)	2745 (1610-3450)	2340 (1850-2560)	2325 (1140-3400)	2465 (1750-3260)
Gew.verlust**(%)	240 (8,3)	153 (5,7)	175 (7,7)	232 (8,5)

Geb.Gew.: Geburtsgewicht Min. Gew.: Minimalgewicht
 %= prozentualer Gewichtsverlust Gew.verlust: Gewichtsverlust
 + Median (Spannweite)
 Gruppe A: Opiate ohne Beikonsum,
 Gruppe B: Opiate und Beikonsum außer Kokain,
 Gruppe C: Kokain und Opiate,
 Gruppe D: Kokain, Opiate und Beikonsum.
 * ausschließlich der beiden Kinder von Müttern, die kein Heroin genommen haben.
 + es fehlt eine Angabe.
 ** durchschnittliche Differenz zum Geburtsgewicht in g (prozentualer Anteil des Geburtsgewichts in %)

Die p-Werte (Geburtsgewicht: 0,173; Minimalgewicht: 0,29), die mittels einfaktorieller Varianzanalyse ermittelt worden sind, zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppe A-D.

c) Welchen Einfluß haben die von den Müttern eingenommenen Drogen auf die Symptome beim neonatalen Entzug ?

Die Symptome werden sowohl quantitativ (Höhe des Finneganscores) als auch qualitativ (hinsichtlich der Art der Symptome des Finneganscores) erfasst.

Bei der Untersuchung dieser Frage bildet die für diese Arbeit vorgenommene Gruppeneinteilung der Mütter nach der Art der konsumierten Droge die Grundlage. Die Frage ist, ob anhand der Ausprägung der Symptome bei Neugeborenen auf die von der Mutter in der Schwangerschaft konsumierte Droge rückgeschlossen werden kann.

Quantitative Betrachtung:

In Tabelle 29 sind die durchschnittlichen und maximalen Werte des Finneganscores der einzelnen Gruppen zusammengefasst.

Auffallend ist der niedrige maximale sowie durchschnittliche Finneganscore in der Gruppe der Mütter, die Opiate und Kokain konsumiert haben (Gruppe C).

Mittels einfaktorieller Varianzanalyse ergeben sich p-Werte von 0,49 (durchschnittlicher Finneganscore) und 0,34 (maximaler

Finneganscore), somit besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Tab. 29: Finneganscores der einzelnen Gruppen mütterlichen Drogenkonsums

bezogen auf das Gesamtkollektiv bzw. Polytoxomanen und nach Einteilung in die Gruppen A-D

	Gr. A (n=26)	Gr. B (n=14)	Gr. C (n=4)	Gr. D (n=8)	Gesamt (n=54)*	Polytox. (n=29)
Finn.score vor Th.	11	11	9,5	12	11	11
Max. Finn.score	14,5	14	11	13,2	13,5	13,8

Polytox.: Polytoxomanen Finn.score: Finneganscore

Max.: maximaler Gr.: Gruppe

Gruppe A: Opiate ohne Beikonsum,

Gruppe B: Opiate und Beikonsum außer Kokain,

Gruppe C: Kokain und Opiate,

Gruppe D: Kokain, Opiate und Beikonsum.

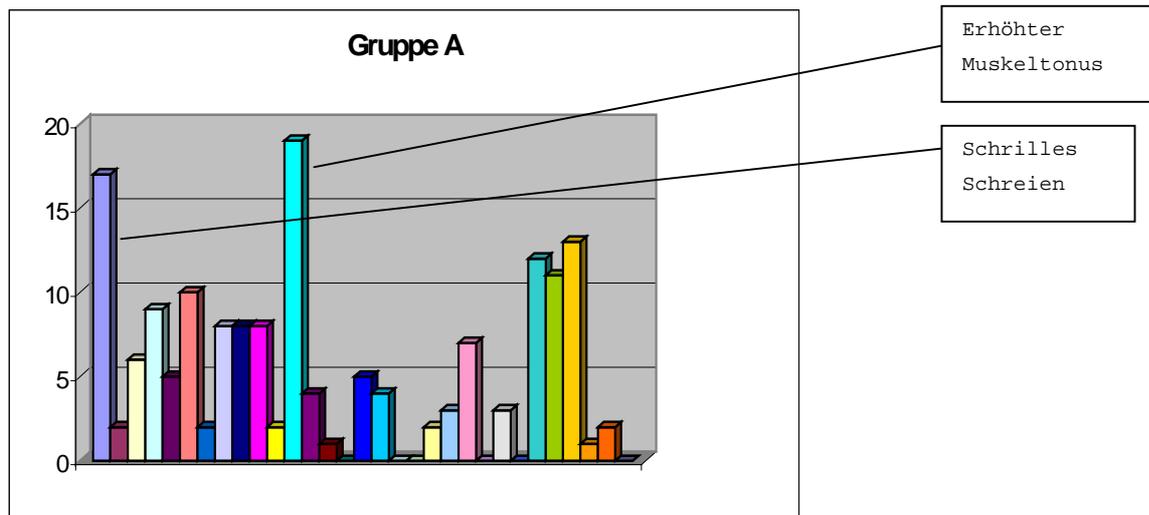
* ausgenommen sind die beiden Mütter die keine Opiate genommen haben und das Kind für das kein Finneganscore erhoben wurde.

Qualitative Betrachtung:

Die folgenden Diagramme zeigen die unterschiedliche Ausprägung der Symptome in Abhängigkeit von dem mütterlichen Drogenkonsum: Wie aus der Abbildung 3 ersichtlich, findet man in Gruppe A als Symptome des Neugeborenen vor allem schrilles Schreien, erhöhten Muskeltonus, exzessives Nuckeln, schlechtes Trinkverhalten und Spucken.



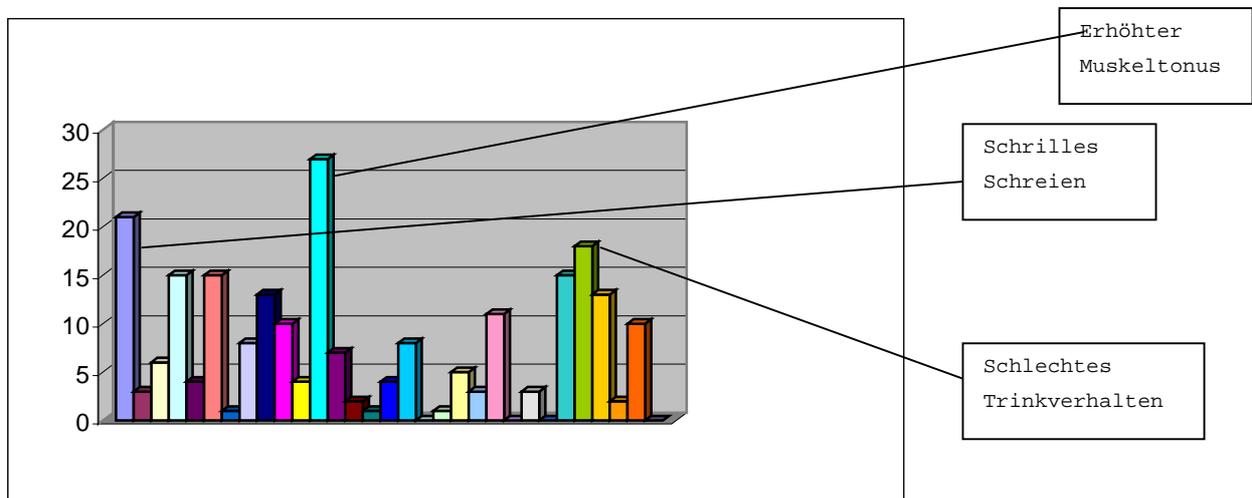
Abb 3: Symptome des Finneganscores der Gruppe A



Bei Opiat- und Beikonsum der Mutter (Gruppe B) zeigen die Neugeborenen vor allem schrilles Schreien, einen erhöhten Muskeltonus, schlechtes Trinkverhalten, verstärktes Nuckeln, dünne Stühle sowie einen verstärkten Moro-Reflex (siehe Abb. 4).

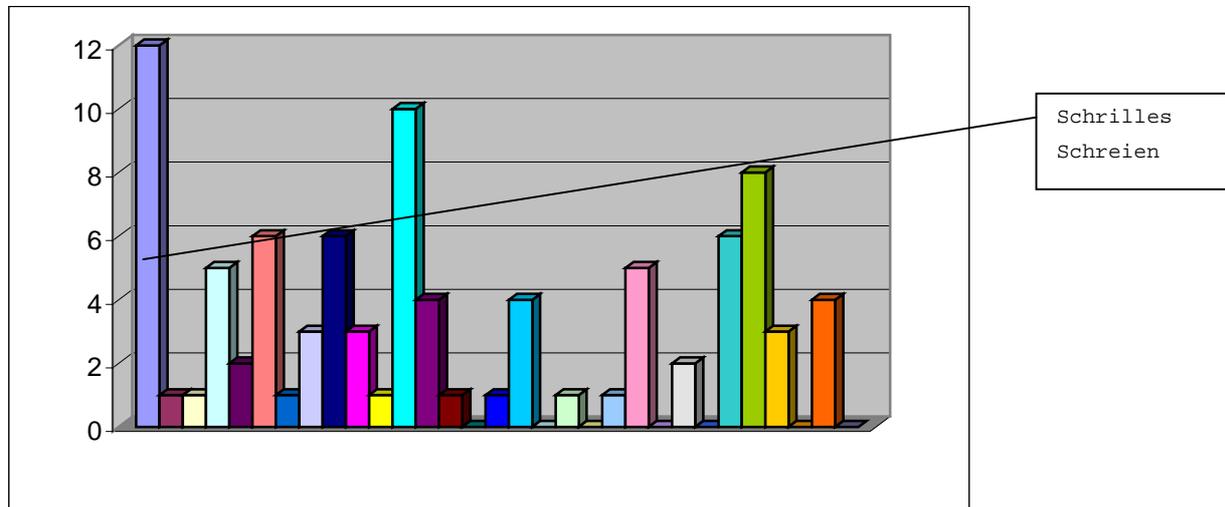
Neben dem Drogenabusus führt der Nikotinkonsum der Mütter nicht nur zu geburtshilflichen Komplikationen, sondern beeinflusst auch nachgeburtliche Symptome in starkem Maße. Die Symptome des Finneganscores von Neugeborenen von Müttern, die Nikotinkonsum angeben, sind in der Abbildung 8 im einzelnen dargestellt.

Abb. 8: Symptome des Finneganscores bei Nikotinabusus



Bei Säuglingen von stark rauchenden Müttern ist besonders das schrille Schreien auffallend, während ein erhöhter Muskeltonus und schlechtes Trinkverhalten nur von nachrangiger Bedeutung sind (vgl. Abb. 9).

Abb. 9: Symptome des Finneganscores beim mütterlichen Zigarettenkonsum von > 15 Zigaretten pro Tag



Herauszuheben ist, daß bei einem erhöhtem Zigarettenkonsum der Mütter in der Schwangerschaft vor allem ein deutlicher Anstieg der Zitterigkeit und des exzessiven Nuckelns zu vermerken ist.

2. In welchem Maße beeinflusst die Höhe der **mütterlichen Substitutionstherapie**

- A) das Geburtsgewicht
- B) den Finneganscore
- C) die Therapie des Entzugssyndroms ?

Im folgenden geht es um die Frage nach dem Einfluss der vorgeburtlicher mütterlicher Substitutionstherapie auf die postnatale kindliche Entzugssymptomatik. Die Ergebnisse sind entscheidend für Dosierungsempfehlungen bei der mütterlichen Substitutionstherapie sowie von präventiver Bedeutung für die postnatale kindliche Entzugssymptomatik.

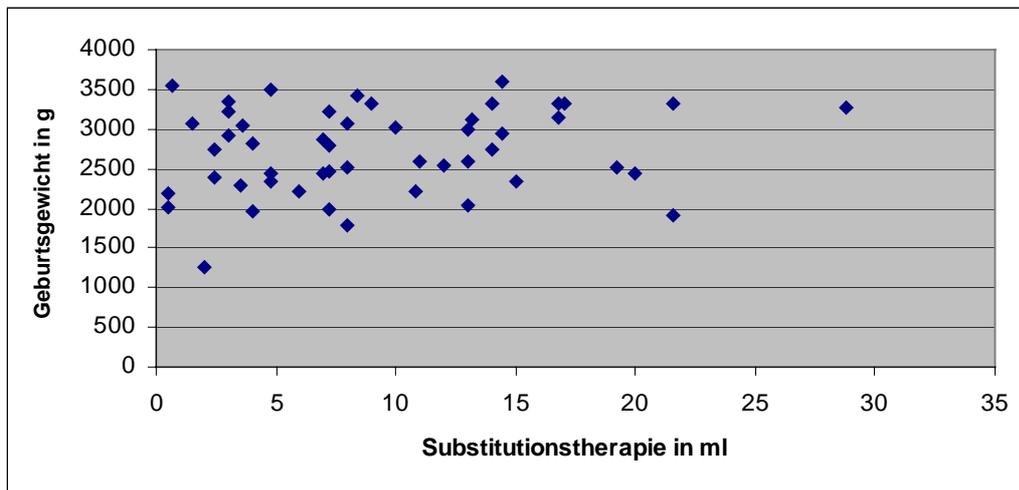
Es wird das Gesamtkollektiv der 57 Neugeborenen betrachtet.

A) Wird bei höherer Methadondosis im Rahmen der mütterlichen Substitutionstherapie ein höheres Geburtsgewicht beim Neugeborenen erzielt ?

Wie aus der Abbildung 10 ersichtlich wird, besteht keine Korrelation zwischen der Substitutionsdosis der Mutter und dem Geburtsgewicht des Kindes. Der Korrelationskoeffizienten beträgt 0,15.

Abb. 10: Korrelation zwischen mütterlicher Substitutionstherapie und Geburtsgewicht des Neugeborenen

bezogen auf das Gesamtkollektiv



B) Nimmt die Häufigkeit und Stärke der Entzugssymptome mit der Höhe der mütterlichen Substitutionstherapie zu ?

Die Frage, ob die Kinder, deren Mütter mit einer geringeren Methadondosis substituiert werden, weniger Entzugssymptome zeigen, lässt sich mit dieser Studie nur indirekt beantworten.

Die vorliegenden Daten zeigen, dass in der Gruppe I, in der die Neugeborenen kein schweres Entzugssyndrom aufweisen und somit nicht therapiert werden, die mütterliche Methadondosis mit 4 mg unter dem Median des Gesamtkollektivs von 8 mg liegt.

Die Stärke des Entzugssyndroms kann weiterhin durch den Finneganscore evaluiert werden, einem Parameter, der für das Ausmaß des kindlichen Entzugs steht.

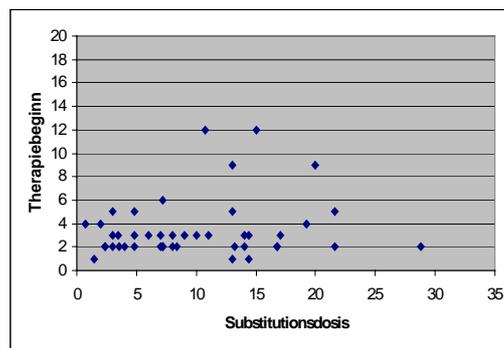
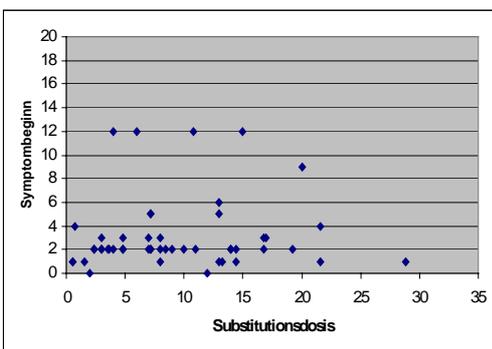
Es besteht keine Korrelation ($r=-0,03$ bzw. $0,09$) zwischen der mütterlichen Substitutionsdosis und dem durchschnittlichen bzw. maximalen Finneganscore.

C) Unterscheidet sich der Symptom-/Therapiebeginn, die Therapieintensität, die Therapiedauer und die Aufenthaltsdauer in Abhängigkeit von der Höhe der vorgeburtlichen, mütterlichen Substitutionstherapie?

Symptombeginn/ Therapiebeginn: Es besteht zwischen verabreichter Methadondosis als Substitutionstherapie der Mutter und Symptombeginn ($r=0,08$) bzw. Therapiebeginn ($r=0,17$) beim Neugeborenen wie die beiden nachfolgenden Abbildungen 11 und 12 zeigen- keine signifikante Korrelation.

Die Ursache liegt darin, dass der Symptombeginn bzw. Therapiebeginn sich in den einzelnen Gruppen nur unwesentlich unterscheidet.

Abb. 11 und 12: Korrelation zwischen mütterlicher Substitutionstherapie und Symptombeginn bzw. Therapiebeginn bezogen auf das Gesamtkollektiv bzw. die Therapiegruppen II-IV



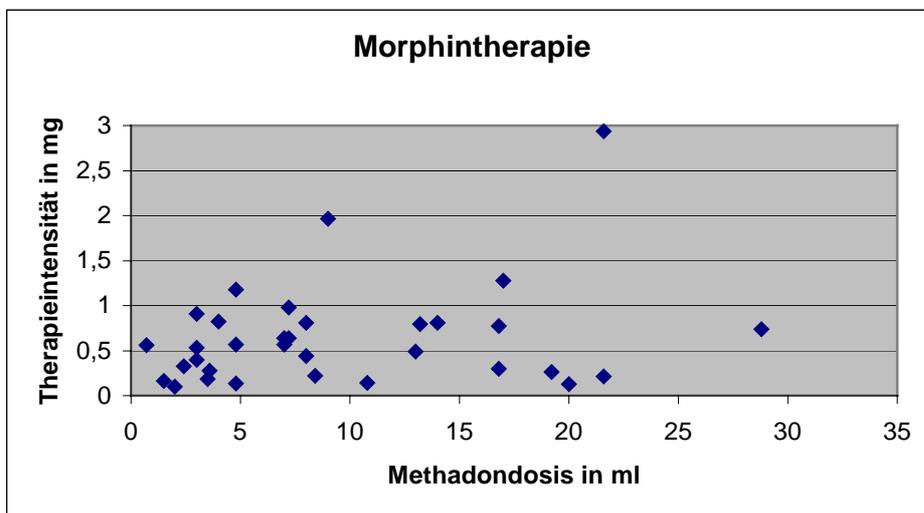
Der Korrelationskoeffizient ist $r=0,82$ in Abb. 11 und $r=0,31$ in Abb. 12.

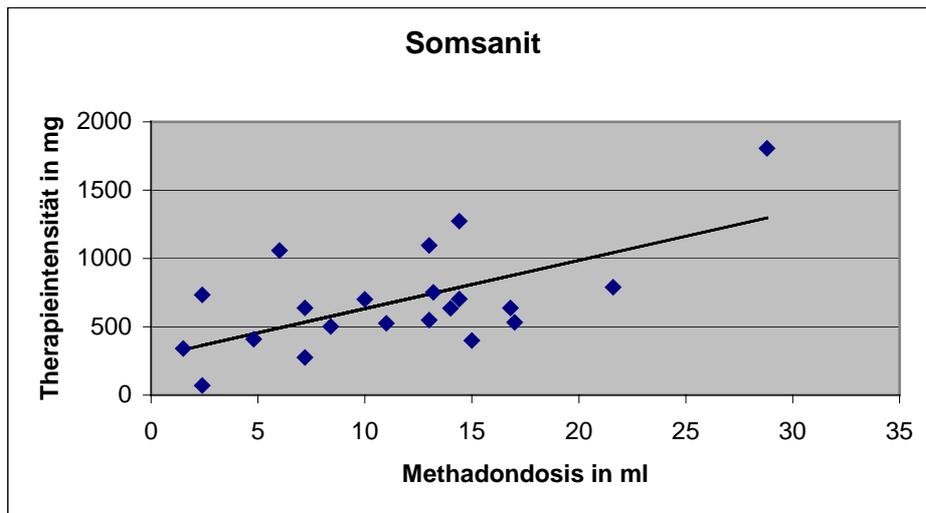
Therapieintensität: Hat der Umfang der mütterlichen Substitutionstherapie Einfluss auf die Dosis bei der Therapie des neonatalen Abstinenzsyndroms ?

Zur Beantwortung dieser Frage ist die Therapieintensität, d.h. die Gesamtdosis, die das Neugeborene erhält, dividiert durch die Therapiedauer der aussagekräftigste Parameter, der zur Substitutionstherapie der Mutter in Korrelation gesetzt wird. Die Ergebnisse sind in Abbildung 13 und 14 zusammengefasst. Die Korrelation wird bezüglich der Morphindosis und der Somsanitdosis separat betrachtet, da die Einheiten von unterschiedlicher Größenordnung sind. In Anbetracht der Therapiegruppe wird Morphin in den Gruppen II und IV und Somsanit bei den Neugeborenen der Gruppen III und IV eingesetzt.

Abb. 13 und 14: Korrelation zwischen mütterlicher Methadondosis und kindlicher Therapieintensität der Morphintherapie bzw. Somsanittherapie

bezogen auf die Therapiegruppe II und IV bzw. III und IV





Die Korrelationskoeffizienten betragen bei der Morphintherapie 0,25 und bei der Somsanittherapie 0,62.

Fazit: Vor allem bei Somsanittherapie (Abb. 14) wird deutlich, dass bei höherer Substitutionstherapie der Mutter das Kind einer intensiveren Therapie bedarf.

Therapiedauer:

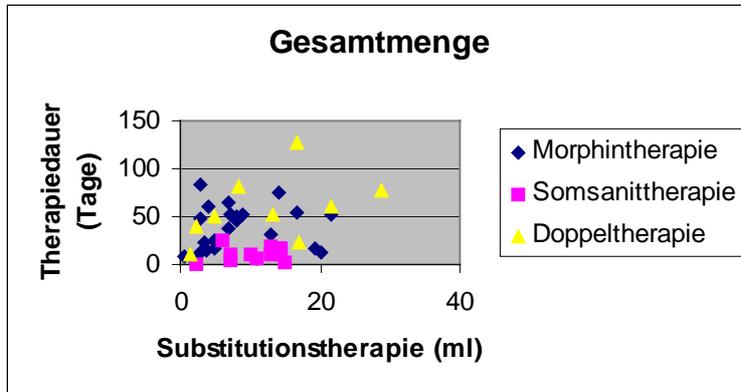
Aus Abbildung 15 kann die Schlußfolgerung gezogen werden:

Je größer die verabreichte mütterliche Methadondosis, desto länger die Therapiedauer der Neugeborenen.

Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,22.

Abb. 15: Korrelation zwischen der Dosis der mütterlicher Substitutionstherapie und der Therapiedauer des kindlichen Abstinenzsyndroms beim Neugeborenen

bezogen auf das Gesamtkollektiv



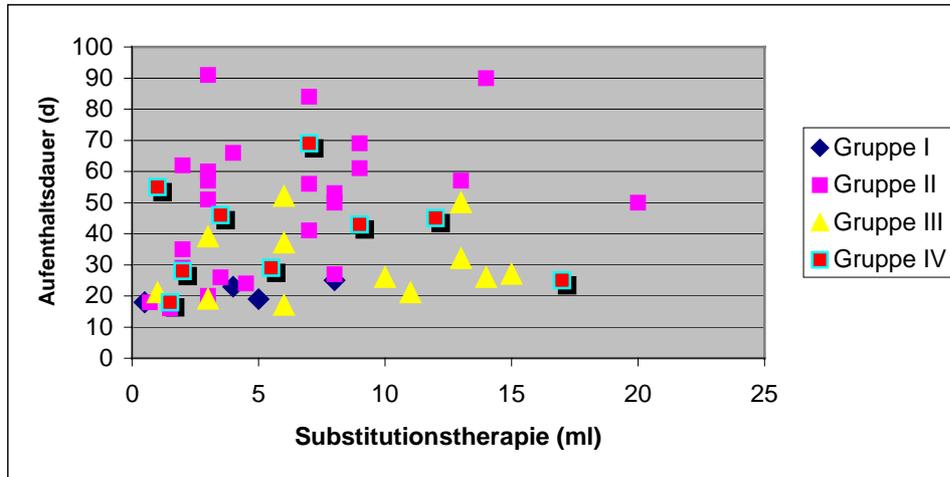
Da in der „Morphingruppe“ der Korrelationskoeffizient nur 0,1 und in der „Somsanitgruppe“ nur 0,19 beträgt, lässt sich der höhere Gesamtkoeffizient von 0,22 dadurch erklären, dass die Mütter von den Neugeborenen der Gruppe IV überwiegend höhere Methadondosen konsumieren und durch die Doppeltherapien eine längere Therapiedauer resultiert (Korrelationskoeffizient: 0,44).

Aufenthaltsdauer

Bei der Untersuchung bezüglich der Beziehung zwischen der Dosis der mütterlichen Substitutionstherapie und der Dauer des stationären Aufenthaltes des Neugeborenen zur Behandlung des Entzugssyndroms ergibt sich keine signifikante Korrelation. Gemäß Abbildung 16 ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von 0,18 zwischen Methadondosis und Aufenthaltsdauer (Gruppe I : 0,83, Gruppe II: 0,36, Gruppe III : 0,1, Gruppe IV : - 0,047). Der p-Wert ist 0,19.

Abb. 16: Korrelation zwischen Dosis der mütterlichen Substitutionstherapie und Dauer des stationären Aufenthaltes

bezogen auf das Gesamtkollektiv



3. Welchen Einfluss hat die **Therapieform** (Somsanit versus Morphin) auf

- die Therapiedauer
- die Aufenthaltsdauer und
- die Nebenwirkungen ?

Im Rahmen einer Vergleichsbetrachtung werden Therapiedauer, Aufenthaltsdauer und Nebenwirkungen bei den Neugeborenen der Gruppen II (Morphintherapie) und III (Somsanittherapie) untersucht.

A) Gibt es Unterschiede in der Therapiedauer zwischen der Morphin- und Somsanittherapie ?

Gemäß Tabelle 23 (s.u. 3.1.3.3) beträgt die Therapiedauer aller therapierten Kinder im Median 24 Tage. Während die Kinder mit Morphin (Gruppe II) im Median 37 Tage therapiert werden, liegt die Therapiedauer bei den Kindern, die die Somsanittherapie erhalten, mit 10,5 Tagen deutlich darunter.

Im t-Test ergibt sich ein p-Wert von 0,0005, der für einen signifikanten Unterschied bzgl. der Therapiedauer der Somsanittherapie versus der Morphintherapie steht.

B) Unterscheidet sich die Aufenthaltsdauer bei der Morphin- und Somsanittherapie ?

Die längere Therapiedauer der Morphintherapie spiegelt sich ferner im längeren stationären Aufenthalt der Kinder dieser Gruppe wider. Die Daten diesbezüglich sind in Tabelle 30 dargestellt. Die Aufenthaltsdauer des Gesamtkollektivs beträgt im Median 35 Tage.

Die Aufenthaltsdauer ist bei der Gruppe II (Morphintherapie) mit im Median 51 am höchsten, während die Gruppe III (Somsanittherapie) im Median 26,5 Tage stationär behandelt wird. Bei den Kindern, die nach der Kombinationstherapie behandelt werden, ergibt sich mit 35 Tagen eine Verweildauer zwischen den beiden zuvor errechneten Werten. Kinder der Gruppe I, die keine Therapie benötigen, verlassen das Krankenhaus im Median nach 18 Tagen .

Im t-Test ergibt sich ein Signifikanzniveau von 0,006. Das bedeutet, es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen der Aufenthaltsdauer von Kindern, die ausschliesslich mit Somsanittherapiert werden zu den Kindern, die ausschliesslich mit Morphin behandelt werden.

Der bzgl. der Therapiedauer bestehende stark signifikante Unterschied lässt sich in der Aufenthaltsdauer nicht in diesem Ausmaß finden, da die Aufenthaltsdauer von mehreren Variablen abhängig ist.

Tab 30: Aufenthaltsdauer

bezogen auf das Gesamtkollektiv und nach Einteilung in die Therapiegruppen I-IV

	Gruppe I (n=9)	Gruppe II (n=27)	Gruppe III (n=12)	Gruppe IV (n=9)	Gesamt (n=57)
Aufenthalts- dauer in Tagen	18 (9-30)	51 (16-91)	26,5 (19-52)	43 (18-69)	35 (9-91)

C) Mit welchen Nebenwirkungen muss gerechnet werden ?

Bei den zuvor dargestellten Therapien können die neurologischen Nebenwirkungen sowie die durch Somsanit bedingte Alkalose nicht unerwähnt bleiben.

Krampfanfälle:

Wie die Tabelle 31 zeigt, treten Zuckungen und Krampfanfälle bei Neugeborenen ohne Therapie (Gruppe I) nicht auf.

16 Kinder zeigen einzelne Zuckungen, entsprechend : Gruppe II = 29,2 %, Gruppe III = 25% und Gruppe IV = 55,5% der Kinder.

Bei 3 Kindern treten Myoklonien auf: 2 unter Somsanittherapie und 1 unter Morphintherapie.

Zu Krampfanfällen kommt es vor allem bei mit Somsanit therapierten Kindern (3 von 12 Kindern = 25%).

Metabolische Alkalose :

Da Somsanit als Nebenwirkung eine Alkalose hervorruft, ist bei den Kindern aus Gruppe III und IV der pH- Wert in Ruhe gemessen worden. In der Tabelle 32 sind diesbezüglich die folgenden Ergebnisse in tabellarischer Form dargestellt:

4 Kinder (3 aus Gruppe III und 1 aus Gruppe IV) haben einen pH-Wert von 7,4 oder darunter.

Der durchschnittliche pH-Wert aller Kinder mit Somsanitmonotherapie (Gruppe III) oder Kombinationstherapie (Gruppe IV) liegt bei 7,46 (Gruppe III: 7,44 und Gruppe IV: 7,47) und damit

im alkalischen Bereich. Bei der Kombinationstherapie ist die Alkalose zum Teil stärker ausgeprägt und erreicht einen Maximalwert von 7,58, während bei der Monotherapie der Maximalwert bei 7,54 liegt.

Werte größer als 7,44 treten in der Gruppe III insgesamt 7 mal (58,3%) und in der Gruppe IV insgesamt 6 mal auf (66,6 %). Ein Kind aus Gruppe I wies ebenfalls einen pH-Wert von 7,46 auf.

Tab. 31: Nebenwirkungen

bezogen auf das Gesamtkollektiv und nach Einteilung in die Therapiegruppen I-IV

	Gr. I (n=9)	Gr. II (n=27)	Gr. III (n=12)	Gr. IV (n=9)	Gesamt (n=57)
Einz.Zuckungen	0	8	3	5	16
Myoklonien	0	1	2	0	3
Krampfanfälle	0	1	3	1	5
pH-Werte (n)	7,46	-	7,45 (12)	7,47 (9)	7,46 (22)
+	(1)	(0)	(7,31- 7,54)	(7,39- 7,58)	(7,31- 7,58)

Gr.: Gruppe

Einz.: Einzelne

(n): Anzahl der pH-Messungen

+ Spannweite

Tab. 32: pH-Werte der Gruppen III und IV

Ergebnisse der Einzelmessungen

Gr. III	7,31	7,53	7,43	7,42	7,4	7,4	7,46	7,47	7,45	7,46	7,54	7,52
Gr. IV	7,39	7,47	7,58	7,52	7,51	7,43	7,41	7,53	7,46			

Gr.: Gruppe

Außer einer Hypernatriämie in der Gruppe IV sind abgesehen von Krampfanfällen und Alkalose keine Nebenwirkungen bekannt geworden.

Begleitmedikation:

Was die Auswirkungen der Begleitmedikation auf die Entzugssymptomatik betrifft, so erhalten 7 Kinder Antikonvulsiva, wobei entweder Phenobarbital oder Chloralhydrat gegeben wird (viermal Phenobarbital allein, einmal Chloralhydrat allein und zweimal beide Medikamente kombiniert).

8 Kinder erhalten Antibiotika und 3 Kinder Sedativa.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Somsanit-therapie zwar eine kürzere Therapiedauer aufweist, jedoch nebenwirkungsreicher (Krampfanfälle und Alkalose) ist als die Morphintherapie.

4.) Wie wirkt sich die **Frühgeburtlichkeit** auf das neonatale Entzugssyndrom aus ?

Auch bei dieser Fragestellung soll sowohl quantitativ auf den maximalen Finneganscore als auch qualitativ auf die einzelnen Symptome des Finneganscores eingegangen werden.

Bei den einzelnen Symptomen der Finneganscores bestehen zwischen Reifgeborenen und Frühgeborenen in Hinblick auf die Merkmalshäufigkeiten mittels Chi-Quadrat-Test keine signifikanten Unterschiede.

Vergleicht man den durchschnittlichen Finneganscore vor Therapie, den maximalen Finneganscore und den Symptombeginn zwischen Frühgeborenen und Reifgeborenen (vgl. Tab. 33), ist der Finneganscore bei Frühgeborenen geringer und der Symptombeginn später.

Zwischen dem Geburtsgewicht, das bei Frühgeborenen i.d.R. niedriger ist als bei Reifgeborenen, und dem Finneganscore besteht eine Korrelation von $r = 0,39$.

Tab. 33: Finneganscore vor Therapie/ maximaler Finneganscore und Symptombeginn

bezogen auf Frühgeborene und Reifgeborene des Gesamtkollektivs

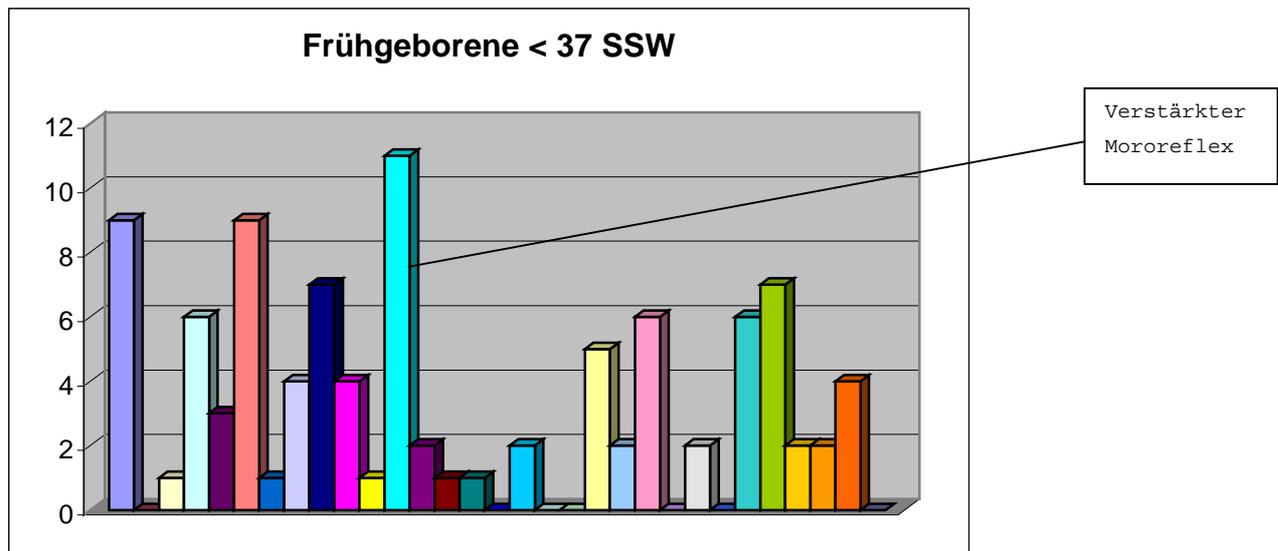
	Finn.score vor Th.	Max. Finn.score	Symptombeginn in Tagen
FG	10,8	13,3	4
RG	11	15	2

Finn.score vor Th.: durchschnittlicher Finneganscore vor Therapie

Max. Finn.score: maximaler Finneganscore

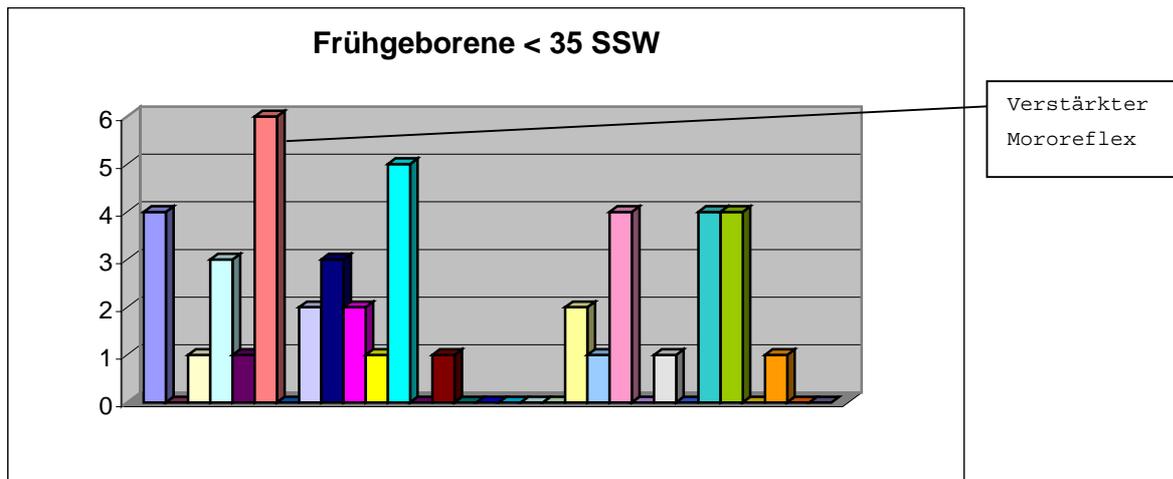
Bei der Betrachtung der Art der Symptome kann bei Frühgeborenen gehäuft ein verstärkter Mororeflex festgestellt werden (vgl. Abb. 17). Sie haben eine marmorierte Haut, schlafen meist 2 Stunden nach dem Füttern ein und sind sehr zitterig bei Störungen. Sie niesen oft und exzessives Nuckeln ist fast so häufig wie schlechtes Trinkverhalten.

Abb. 17: Symptome des Finneganscores bei Frühgeborenen



Bei Frühgeborenen mit weniger als 35 SSW ist neben dem verstärkten Moro-reflex regelmäßig auch ein erhöhter Muskeltonus zu verzeichnen (vgl. Abb. 18). Dagegen treten Krampfanfälle und Fieber in keinem Fall auf.

Abb. 18: Symptome des Finneganscores bei Frühgeborenen < 35 SSW



5. Welche Aussagen können über die **poststationäre Entwicklung** dieser Kinder gemacht werden ?

Poststationäre Unterbringung der Kinder:

Bei 11 Kindern liegen keine Aussagen vor.

27 Kinder dieser Studie leben bei ihren eigenen Eltern, 11 bei ihren Großmüttern und 8 bei Pflegeeltern.

Somit leben 19 Kinder (= 41% der 46 Kinder, von denen Angaben vorliegen) nicht bei ihren leiblichen Eltern.

Poststationäre Entwicklungsdiagnostik:

Tabelle 34 fasst die Eckdaten der 6 nachuntersuchten Kinder zusammen.

Tab. 34 : Beschreibung des Patientenkollektivs

bezogen auf die 6 nachuntersuchten Kinder

	Kind 1	Kind 2	Kind 3	Kind 4	Kind 5	Kind 6
Geschlecht	W	w	m	w	W	m
Geb.datum *	31.01.	20.07.	25.09.	24.11.	12.12.	23.12.
Alter d. M.	22	30	19	22	26	23
Gruppe d. M.	D	A	A	C	B	B
Meth.Dos.	1,5	?	7	4,8	4,8	0,7
SSW	39+4	37+5	41+5	35+4	38+5	41+4
SP/Sectio	SP	Sectio	SP	Sectio	Sectio	SP
Kompl.	Gr. FW	Cerv.I.	-	-	-	-
Geb.Gew.	3060	3300	2860	2440	2340	3540
Min. Gew.	2960	3220	2700	2200	2100	3345
Größe	52	50	49	48	44	50
KU	33,5	34	35	31	32,5	35
Entl.Gew.	3375	3400	3930	3310	3050	4020
Aufenth.d.	18	51	41	35	29	18
Th.beginn	1	18	2	2	2	4
Max. Dos.	0,9/0,2	1	0,5	0,88	0,5	0,34
Kumul. Dos.	10,2/3,2	171,44	53,45	70,92	22,9	11,19
Th.dauer	3/8	12	37	24	16	8

w.: weiblich

m.: männlich

d.M.: der Mutter

Th.: Therapie

Entl.: Entlassungs-

Meth.: Methadon

Max.: Maximal

Geb.: Geburts-

Dos.: Dosis

Kumul.: Kumulative

Gew.: Gewicht

SSW: Schwangerschaftswoche

Aufenth.d.: Aufenthaltsdauer

Gr.FW: grünes Fruchtwasser

Cerv.I.: Cervixinsuffizienz

* in Jahr 2000

Bei einer Auswertung des Griffiths-Tests zeigt sich, dass die Ergebnisse bei den 6 untersuchten Kinder im Normbereich liegen bzw. diese Kinder sogar eher überdurchschnittlich entwickelt

sind. Bei einem durchschnittlichen Wert von 100 erreichen die 6 Kinder folgende Werte (vgl. Tab. 35):

Tab. 35: Ergebnisse des Griffiths-Tests mit dessen Untertests sowie dem Alter und den Maßen der Kinder zum Zeitpunkt der Untersuchung

bezogen auf die 6 nachuntersuchten Kinder

	Kind 1	Kind 2	Kind 3	Kind 4	Kind 5	Kind 6
Motorik	20	11,5	12	3,5	8,5	6
Persönl.-Sozial	18	11,5	9,5	4,5	9	6,5
Hören-Sprache	17	11	10	4,5	7,5	6
Auge-Hand	17,5	10,5	10	4,5	7,5	6
Leistungen	18	11	10,5	3,5	8	6
EA	18,1	11,1	10,2	4,1	8,1	6,2
EQ	106	100,9	99	126	115,7	112
Alter bei U (Mon.)	17	11	10,3	3,75	7	5,5
Gewicht bei U (g)	8250	7100	7600	7140	6500	8500
Größe bei U (cm)	73	86	68	62	65	64
Kopfumfang bei U	44,5	45,5	46	40,5	*	*

EA: Entwicklungsalter = Summe der Unterskalen geteilt durch 10.

EW: Entwicklungsquotient= EA/Lebensalter x 100

U: Untersuchung, beim Nachuntersuchungstermin

* wurde nicht gemessen

Mon.= Monate

Fundierte Erfahrungen über die Entwicklung der Kinder drogenabhängiger Mütter nach dem Säuglingsalter liegen in der Regel nicht vor, da es dazu nur wenige Erhebungen gibt. Nach der Entlassung aus der Klinik besteht erfahrungsgemäß kaum noch Zugang zu diesen Kindern.

4) Diskussion:

4.1 Deskriptive Statistik des Kollektivs

Allgemeine Einführung:

Der Drogenabusus ist in erster Linie ein medizinisches, aber auch ein nicht zu unterschätzendes soziales Problem, das die Gesellschaft und hier besonders die politisch Verantwortlichen auch in Zukunft beschäftigen wird.

In der Bonner Universitätsfrauenklinik nahmen die Entbindungen drogenabhängiger Schwangerer in den letzten Jahren zu.

Die durch den erhöhten Drogenkonsum der Mütter bei den Kindern aufgetretenen gesundheitlichen und therapiebedürftigen Schädigungen sind mannigfaltig:

Zu nennen sind beispielsweise das Entzugssyndrom durch Opiate, die Wachstumsretardierung durch Nikotin, die erhöhte Fehlbildungsrate durch Kokain und die durch Alkohol bedingte psychomotorische Retardierung.

Als allgemeiner Konsens gilt heute: Die Drogenexposition macht die Kinder vulnerabler für schädigende Umweltbedingungen (Brown and Zuckerman, 1991). Die Langzeiteffekte des Drogenmißbrauchs werden sowohl die Gesellschaft als auch das Individuum treffen (Dattel, 1990).

In der folgenden Diskussion wird deutlich, dass die einzelnen Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen.

Die uneinheitlichen Aussagen und Ergebnisse verschiedener Studien spiegeln die Unmenge von einflußnehmenden Variablen wider, die in der opiatabhängigen Bevölkerung zu finden sind (Kaltenbach and Finnegan, 1987).

4.1.1 Maternale Daten

4.1.1.1 Schwangerschaftsdaten

Im Median beträgt das Alter des Gesamtkollektivs der vorliegenden Studie 27 Jahre.

Laut einer Studie aus dem Jahre 1999 sind Drogenabhängige oft sehr jung bei der Geburt ihres Kindes (26,2 Jahre versus 29,2 Jahre in der Kontrollgruppe) und der Anteil an Teenagerschwangerschaften ist gegenüber der Normalbevölkerung erhöht (Agarwal et al., 1999). In einer anderen Studie sind die drogenabhängigen Mütter jedoch älter als die Mütter in der Kontrollgruppe (Van Baar et al., 1989a).

Auffallend sind die hohe Abortrate mit 9 Aborten (15,7%) sowie 2 Fälle von intrauterinem Fruchttod. Als mögliche Ursachen können die sozialen Umstände sowie der Ernährungszustand der Mütter angesehen werden.

Auch die erschreckend hohe Anzahl von Interruptiones (8 = 14 %), ist zu hinterfragen. Ein Grund könnte sein, dass für diese Kinder in dem meist unregelmäßigen Leben der drogenabhängigen Mütter kein Platz ist.

Auch in anderen Studien lässt sich eine erhöhte Anzahl an Fehlgeburten gut belegen. Eine Schlussfolgerung lautet: Opiode können sowohl die Plazentaschranke als auch die Blut-Hirnschranke passieren, sodass eine vermehrte Zahl an Fehlgeburten und perinataler Mortalität sowie Veränderungen im Wachstum und der Verhaltensentwicklung so verständlich zu erklären sind (Friedler and Wheeling, 1979).

Zu Fehlgeburten und Aborten kann es auch kommen, wenn die Substitutionstherapie der Schwangeren mit Methadon im 1. Trimester zu stark reduziert wird. Eine Reduzierung der mütterlichen Methadondosis im 3. Trimester kann durch fetalen Stress zu vorzeitigen Wehen, Frühgeburt oder intrauterinen Fruchttod führen (Archie, 1998; Weingart-Jesse et al., 1991). Auch Kokain führt zu Aborten, Plazentaablösung und Mekoniumaspiration (Hadeed and Siegel, 1989).

4.1.1.2 Medikamente und Drogenwahl

Im Vergleich zu anderen Studien hat sich in der vorliegende Untersuchung gezeigt, dass der Anteil polytoxomanischer Mütter am Gesamtkollektiv hoch ist. Von den „Zusatz“-Drogen sind mit Abstand Kannabinoide und Kokain am häufigsten genannt worden. Um zu aussagefähigen Ergebnissen zu gelangen, werden für den Drogenkonsum der Mütter vier Untergruppen gebildet und für diese Studie mit den Großbuchstaben A bis D versehen (A = Opiate; B = Opiate und Beikonsum außer Kokain; C = Opiate und Kokain; D = Opiate, Kokain und Beikonsum). Angesichts des in Art und Umfang sehr unterschiedlichen Drogen-Beikonsums hätten unter dem Aspekt der Vollständigkeit noch weitere Untergruppen gebildet werden können. Davon ist nach eingehender Prüfung abgesehen worden, weil zur Erzielung annähernd aussagefähiger Ergebnisse ein größeres Gesamtkollektiv erforderlich gewesen wäre. Und selbst dann wäre es immer noch schwierig gewesen, die Wirkungen der verschiedenen Drogen wissenschaftlich exakt zu bestimmen. Daher scheint es sinnvoll und unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Wirkungsgrade der einzelnen Drogen auch zweckmäßig, den Schwerpunkt der Untersuchung auf den Konsum von Opiaten und Kokain zu legen und die übrigen Drogen unter Beikonsum zusammenzufassen. Hinzu kommt, dass sich durch die Unreinheit von „Straßendrogen“ ein kausaler, nachprüfbarer Zusammenhang zwischen Droge und Wirkung ohnehin nur schwer herstellen lässt und durch deren Kontamination die exakt eingenommene Substanzmenge nicht aus der Anamnese zu erheben ist (Hoegerman et al., 1990).

Von besonderem Interesse ist die Feststellung, dass der Kokainabusus mit 22 % (13 von 57 untersuchten Müttern der Gruppen C und D) relativ gering ist bezogen auf die Ergebnisse aus anderen veröffentlichten Studien, die bei den drogenabhängigen Müttern einen Kokainabusus von bis zu 60 % ermittelt haben (Van Baar, 1990).

Polytoxomanie

Kokain wird zunehmend mit Heroin oder Methadon kombiniert, um das kurze Hochgefühl zu verlängern. Um den Crash (laut Post 1975 einhergehend mit Angst, Erschöpfung und Depression einige Stunden nach der Einnahme) abzumildern, nehmen Abhängige oft große Mengen an Sedativa oder Alkohol ein (Rommelspacher, 1991). In der vorliegenden Studie konnte bei 29 von 57 Müttern (49 %) Beikonsum nachgewiesen werden. Dies ist im Vergleich zu anderen Studien, die von > 90% Polydrugabusus (inkl. Amphetamine und Tranquilizer) ausgehen, ein deutlich geringerer Anteil (Lifschnitz et al., 1983; Wilson et al., 1981).

Aus der Feststellung, dass von den Kindern in der Gruppe I (kein Therapiebedarf) nur 4 von 9 Müttern Polytoxomanen sind, könnte im Umkehrschluss abgeleitet werden, dass durch größeren Beikonsum der Mütter sich die toxischen Auswirkungen der einzelnen Drogen summieren und deren Kinder somit therapiebedürftiger werden.

Für das teratogene Potential (Abort, Frühgeburt und Wachstumsretardierung) ist nicht der Opiatabusus sondern gleichzeitige Abusus anderer Drogen verantwortlich zu machen (Glantz and Woods, 1991).

Neugeborene polytoxomaner Mütter nehmen bzgl. des Geburtsgewichtes eine Zwischenposition zwischen Neugeborenen von Müttern ohne Drogenanamnese und solchen, deren Mütter opiatabhängig sind, ein (Chasnoff et al., 1982).

In Bezug auf die Auswirkungen auf das Entzugssyndroms werden kontroverse Ansichten vertreten: Die Schwere des Entzugssyndroms wird durch Mehrfachabhängigkeit noch aggraviert (Kattner, 1991).

Polytoxomanie verstärkt nicht das Entzugssyndrom (Doberczak et al., 1991).

Dauer der Drogenabhängigkeit

Die Studie hat ergeben, dass die untersuchten 57 Mütter bis zur Geburt im Median 5 Jahre drogenabhängig gewesen sind.

Bezogen auf die einzelnen Therapiegruppen haben die Mütter der nicht therapierten Kinder im Median 8 Jahre Drogen konsumiert, während die Mütter der Kinder, die sowohl mit Morphin als auch mit Somsanit behandelt worden sind, im Median 3,5 Jahre drogenabhängig gewesen sind.

Das heißt, dass die Kinder, deren Mütter anamnestisch am längsten Drogen konsumiert haben (Gruppe I), keine Entzugstherapie benötigen. Hieraus könnte gefolgert werden, dass der Körper dieser Mütter sich an den Drogenabusus adaptiert hat und somit dem noch Ungeborenem keinen oder nur einen geringen Schaden zufügt. Die bisher geltende These: Je länger der mütterliche Körper Drogen ausgesetzt ist, umso gravierender wird das Kind dadurch geschädigt und desto mehr Entzugstherapie wird benötigt, lässt sich durch diese Studie folglich nicht bestätigen.

Nikotinabusus

Der Anteil der Raucherinnen in allen vier Gruppen dieser Studie kann mit insgesamt 68 % als relativ hoch bezeichnet werden. Hierzu haben vor allem die Raucherinnen in der Gruppe III (Somsanittherapie) mit 91,6 % beigetragen. Von den Müttern in der Gruppe II (Morphintherapie) sind die meisten Zigaretten pro Tag geraucht worden. Dass der tägliche Zigarettenkonsum bei der Gesamtbetrachtung eine nicht zu unterschätzende Rolle spielt, zeigt sich schon daran, dass in der Gruppe I (Kinder, die keine Therapie benötigt haben) zwar ein großer Teil der Mütter (77 %) raucht, jedoch im Median „nur“ 6,5 Zigaretten pro Tag geraucht werden (vgl. Gesamtkollektiv: 14,5 Zigaretten/Tag).

Auch andere Studien sprechen von einem verstärkten Nikotinabusus unter drogenabhängigen Schwangeren: Der Nikotinabusus ist unter Drogenabhängigen mit 90% Raucherinnen stark erhöht (Wilson et al., 1981).

Wie in der Einleitung beschrieben, erhöht Nikotinabusus das Risiko für geringere Geburtsmaße, Aborte, Fruchttod, Frühgeburt, Plazenta praevia und Abruptio placentae (Freier et al., 1991; Milochik, 1981; Papoz et al., 1982).

Andere Studien messen dem Nikotinabusus keine Bedeutung zu: Vorsorge, pränatale Risikoscores und häusliche Umgebung sind am aussagekräftigsten für die weitere intellektuelle Entwicklung, nicht jedoch der Grad des mütterlichen Nikotinabusus (Lifschnitz et al., 1985).

Falschaussagen

Die erhobenen Daten basieren zum Teil auf nicht bewiesenen Aussagen der drogenabhängigen Mütter.

Anhand der bei der Mehrzahl der drogenabhängigen Müttern durchgeführten Urinalysen lassen sich deren Aussagen über die Art des Drogenabusus verifizieren bzw. widerlegen.

In dieser Studie widerlegen in 8 Fällen die Urinuntersuchungen die Aussagen der Mütter. Der Anteil der Falschaussagen ist mit 14 % sehr hoch. Zu erwähnen ist, dass bei 19 der 56 Schwangeren keine Urinuntersuchungen durchgeführt worden sind. Des Weiteren ist zu beachten, dass die Urinalysen nur zu einem bestimmten Zeitpunkt abgenommen wurden und es bleibt offen, ob die Mütter nicht ggf. zu einem anderen Zeitpunkt noch weitere Drogen konsumiert haben.

Nicht nur in dieser Studie stellt sich heraus, dass drogenabhängige Mütter oft falsche Angaben bezüglich ihres Drogenkonsums machen.

Ca. 50% der Schwangeren mit positiver Urinrestung verleugnen den Drogenabusus (Glantz and Woods, 1991).

Die Mütter würden eher wahrheitsgemäße Angaben z.B. über Marihuanakonsum machen, wenn sie wüßten, dass stets eine Urinuntersuchung durchgeführt würde (Hingson et al., 1986).

Laut einer anderen Studie würden auch dann weiterhin Falschaussagen gemacht werden: 26% der Mütter, bei denen sich Marihuana im Urin nachweisen ließ, und 45% der Mütter, deren Urin Kokain enthielt, verneinten den Konsum dieser Drogen auch mit dem Wissen, dass ihr Urin untersucht werden würde (Zuckerman et al., 1989).

Oft wird der Drogenabusus auch verschwiegen aus Angst, das Kind an Pflegeeltern zu verlieren und polizeilich verfolgt zu werden (Finnegan, 1990).

Die Vermutung liegt nahe, dass die Prävalenz des tatsächliche Substanzabusus wahrscheinlich um 10% größer ist als der z.B. durch Anamnese oder Urinscreening erfaßte (Evans and Gillogley, 1991).

4.1.1.3 Substitutionstherapie

Zur Substitutionstherapie benötigen die Mütter dieser Studie im Median 8 mg Methadon pro Tag. Die Substitutionsdosis ist in der Gruppe I mit im Median 4 mg pro Tag am geringsten. Der tägliche Dosisbedarf liegt in den anderen drei Gruppen höher: Gruppe II = 7,1 mg, Gruppe III = 12 mg und Gruppe IV = 13,2 mg pro Tag.

Im Vergleich mit anderen Studien ist die eingenommene Methadondosis gering:

- durchschnittliche Dosis 43 mg/Tag (Johnson et al., 1984)
- 39 mg, Spannweite :5-85 mg (Kaltenbach und Finnegan 1987)
- 5 - 80 mg mit 50% > 30 mg (Van Baar, 1989b)
- 32 x 20-60 mg, 6 x < 20 mg + 1 x 90 mg (Wilson et al., 1981)
- 38,42 mg (Kaltenbach und Finnegan, 1989)
- 5-40 mg (Chasnoff and Burns, 1984).

Mit der vorliegenden Studie relativ vergleichbare Methadondosen sind im Rahmen einer Studie aus dem Jahre 1995 mit einer durchschnittlichen Dosis von 15,4 mg angegeben worden (Malpas et al., 1995).

Die Dauer der mütterlichen Substitutionstherapie beträgt in Gruppe I 21 Monate, während sie bei den anderen drei Gruppen kürzer ist (Gruppe II= 12 Monate, Gruppe III= 9 Monate, Gruppe IV= 7,5 Monate). Bei der Beurteilung dieser Daten im Zusammenhang mit der Methadondosis kann angenommen werden, dass die tägliche Methadondosis um so niedriger ist, je länger der Therapiebeginn der Mütter mit Methadon zurückliegt (vgl. Gruppe I). Dies kann damit zusammenhängen, dass mit der Zeit bei erfolgreichem Entzug die Dosis langsam reduziert werden kann. Es ist aber auch vorstellbar, dass durch die längere Substitutionstherapie diese Mütter weniger gefährdet sind, rückfällig zu werden und erneut Heroin zu konsumieren.

4.1.1.4 Sozialanamnese

Drogenabhängige Schwangere haben meist wenig persönlichen Rückhalt, einen abwesenden oder keinen Ehemann und leben unter schlechten sozialen Verhältnissen (Siddiqi and Tsang, 1991).

Diese Aussage lässt sich anhand der Daten dieser Studie bestätigen, auch wenn von den 57 Müttern in 20 Fällen keine Angaben zur sozialen Situation gemacht wurden. Von den 37 Müttern sind mehr als doppelt so viel ledig (26) wie verheiratet (11).

In einer Studie von Van Baar aus dem Jahre 1990 leben vergleichsweise 72% der drogenabhängigen Mütter mit ihrem Ehemann oder Partner zusammen (Van Baar, 1990). In einer anderen Studie sind 52% der Mütter alleinstehend (Agarwal et al., 1999). Kokainabhängige Schwangere sind eher unverheiratet und unterernährt als Nichtabhängige (Frank et al., 1988).

Hinsichtlich Geschwisterzahl sind die Mehrheit (34 von 57) der in der vorliegenden Studie untersuchten Kinder Einzelkinder, während 17 eine Schwester oder einen Bruder haben und in 6 Fällen 2 oder 3 Geschwister angegeben werden. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass es vielleicht oft nur durch den gestörten Hormonhaushalt aufgrund des Drogenkonsums oder durch die erhöhte Promiskuitätsrate zu einer Befruchtung gekommen ist. Außerdem

entspricht die Lebensführung Drogenabhängiger oft nicht einem geregelten Familienleben.

In der vorliegenden Studie ist bei 9 von 57 Kindern jeweils ein Elternteil nicht deutscher Nationalität, wobei der Ausländeranteil aller Wahrscheinlichkeit nach noch höher sein wird, da die Anamnesen diesbezüglich nicht vollständig erfasst worden sind.

Im Vergleich haben in der Studie von Van Baar 12 von 35 Kindern ausländische Eltern (Van Baar, 1990).

Die schwierige soziale Lage der drogenabhängigen Mütter zeigt sich auch an der erhöhten Arbeitslosenrate.

So sind in der vorliegenden Studie 52,6% der Mütter arbeitslos, nur 22,8 % haben eine feste Beschäftigung, während 24,6% keine Aussage zu ihrem Arbeitsverhältnis gemacht haben. Auch bei den Vätern der untersuchten Kinder geben 22,8 % an, arbeitslos zu sein. Das ist zwar ein geringerer Prozentsatz als bei den Müttern, er liegt aber immer noch deutlich über der gegenwärtigen Arbeitslosenrate von rd. 10 % in Deutschland.

Betrachtet man im Vergleich die Studie von Van Baar, so haben sogar noch weniger der drogenabhängigen Mütter(6%) und der Väter (19%) eine Arbeit (Van Baar, 1990).

In der vorliegenden Studie ist bei 9 Vätern ebenfalls ehemaliger oder bestehender Drogenabusus zu verzeichnen. 2 Väter der Studie sind vorbestraft. Diese Daten spiegeln die enormen sozialen Probleme in diesen Familien wider, die auch schon von anderen Studien dargestellt wurden: „Die Mütter sind oft geschwächt durch Arbeitslosigkeit, fehlende Ausbildung, Heimatlosigkeit und legale Probleme. 60 % der Mütter haben psychische Probleme, meist Depressionen“ (Finnegan, 1990).

Aus sozialer Sicht verdient folgender Ausspruch Beachtung:

Die körperlichen Auswirkungen der Heroinexposition sind nicht so wichtig wie die sozialen Auswirkungen aufgrund der Umstände, eine drogenabhängige Mutter zu haben (Colten, 1980).

4.1.1.5 Begleiterkrankungen bei Drogenabhängigkeit

Hervorzuheben ist, daß 43 von 57 der drogenabhängigen Schwangeren (75%) mit **Hepatitis C** infiziert sind. Eine akute oder abgelaufene Hepatitis B besteht bei 38 %; eine Hepatitis A bei 7%. Nur 10 % sind definitiv nicht an einer Hepatitis erkrankt.

Andere Studien liefern vergleichbare Daten: Im Jahre 1992 sind aus einem Studienkollektiv von 184 Drogenabhängigen folgende Prävalenzen erhoben worden: HCV 71,2%, HBV: 46,7%, HIV: 8,2%.

Eine Studie aus dem Jahre 2002 gibt die Prävalenz für das Vorhandensein von Hepatitis C Antikörpern unter Drogenabhängigen mit 60,5% an, während sie bei dem HBs-Antigen (Hepatitis B) nur 5,3% beträgt (Othman and Monem, 2002).

Eine andere Studie spricht von Hepatitis B bei 12% der Heroinabhängigen, wobei 60% Zeichen von chronischen Lebererkrankungen zeigen (Ronkin et al., 1988).

Bzgl. Hepatitis A fanden sich unter 100 Drogenabhängigen bei 65% Anti-HAV-Antikörper verglichen mit 55% in der Kontrollgruppe (Laskus et al., 1993).

Im folgenden werden Studien zitiert, die sich speziell auf Drogenabhängigkeit in der Schwangerschaft beziehen.

In einer Studie, die 131 drogenabhängige (i.v.) Schwangere untersucht hat, liess sich bei 125 Anti-HCV-Antikörper und bei 62% HCV-RNA im Serum nachweisen (Latt et al., 2000). Die Rate der vertikalen Transmission von der Mutter auf das Kind wird mit 5% angegeben (Dinsmoor, 2001). In einer Studie aus dem Jahre 1996 fielen von 50 opiatabhängigen Schwangeren 11 Tests auf Hepatitis B positiv aus (Mayes and Carroll, 1996).

4.1.2 Perinatale Daten

4.1.2.1 Gestationsalter/ Geburtsmodus/APGAR

Der Frühgeborenenanteil dieser Studie ist mit 17 von 57 Kindern (= 29,8%) ungewöhnlich hoch. Übertragene Neugeborene gibt es keine. In den für diese Studie gebildeten vier Gruppen stellt sich das Gestationsalter wie folgt dar:

In den Gruppen I bis III sind jeweils 5-6 Kinder vor 37 SSW zur Welt gekommen. In der Gruppe IV ist kein Kind vor 37 SSW geboren. In Gruppe I bestehend aus 9 Kindern ist der höchste prozentuale Anteil an Frühgeborenen zu verzeichnen. Dieses Ergebnis könnte so interpretiert werden, dass Frühgeborene weniger Therapie benötigen.

Eine Hypothese ist, dass die hohe Inzidenz an Frühgeburten wahrscheinlich durch Drogenentzugsattacken bedingt ist (Umans and Szeto, 1985). Methadon verkürze das Gestationsalter nicht (Olofsson et al., 1983). Eine andere Studie macht das Amnioninfektionssyndrom für die Frühgeburten verantwortlich (Naeye et al., 1973b).

33 der Kinder sind per Sectio geboren worden, während 23 Mütter spontan entbunden haben. Der hohe Anteil an Schnittentbindungen und Frühgeborenen kann bedingt sein durch die erhöhte Rate an perinatalen Komplikationen, die in Folge erläutert werden.

Der APGAR als Vitalitätsbeurteilungsskala von Neugeborenen liegt bei den 57 Kindern dieser Studie im Normbereich. Als niedrigster Wert wird bei einem Kind aus Gruppe II (Morphintherapie) eine Minute nach der Geburt ein APGAR von 4 gemessen. Andere Studien berichten dazu: 20% der Kinder haben einen APGAR < 7 nach einer Minute mit ähnlicher Tendenz nach 5 Minuten (Chasnoff, 1985; Oloffson et al., 1983). In der Studie von Ann Logde ist der 1 Min. APGAR im Durchschnitt 7,9 und der 5 Min. APGAR 8,9 (Lodge et al., 1975). Andere Quellen berichten ebenfalls von im Normbereich liegenden 1 und 5 Min APGAR (Mitchell et al., 1988; Desmond and Wilson, 1975).

4.1.2.2 Perinatale Komplikationen

Es ist zunächst festzuhalten, dass in dem Studienkollektiv von 57 Kindern bzw. Müttern relativ viele geburtshilfliche Probleme aufgetreten sind.

Die festgestellten Inzidenzen der einzelnen geburtshilflichen Komplikationen andererseits sind zu gering, um mit den wenigen zur Verfügung stehenden Daten verbindliche Aussagen treffen zu können. Häufig sind es respiratorische Probleme, die wahrscheinlich auf die atemdepressive Komponente der Opiate zurück geführt werden können (vgl. Respiratorische Störungen nach Opiatexposition 1.4.3).

Von den im Rahmen dieser Studie ausgewerteten Aufzeichnungen des Geburtsverlaufes verdienen besonders die Infektionen (7 Fälle) und die als Ursache für Frühgeburten häufig auftretende Cervix- bzw. Plazentainsuffizienz (4 bzw. 2 Fälle) in Verbindung mit vorzeitigen Wehen und vorzeitigem Blasensprung (jeweils 9 Fälle) Beachtung.

Auch in anderen bisher veröffentlichten Studien werden ähnliche geburtshilfliche Komplikationen beschrieben.

So berichtet zum Beispiel eine Studie aus dem Jahre 1998 bei Opiatabusus von einem erhöhten Risiko für spontane Aborte, Plazentainsuffizienz, intrauterine Wachstumsverzögerung, vorzeitigem Blasensprung, vorzeitigen Wehen, Frühgeburtslichkeit, Lageanomalien bei der Geburt, Chorioamnionitis, Präeklampsie, pathologisches CTG und Mekonium im Fruchtwasser (Archie, 1998). Bei Schwangerschaften opioidabhängiger Frauen finden sich oft folgende Komplikationen: Toxämie, mütterliche Syphilis und Hepatitis, placentare Probleme, komplikationsreiche Geburtsverläufe (Finnegan, 1975; Perlmutter, 1974).

Geburtshilfliche Komplikationen sind unter Methadonsubstitution geringer als bei Heroinabusus (Finnegan and Kandall, 1992). Treten Entzugssymptome der Mutter unter der Geburt auf, so können die Muskelkontraktionen im Rahmen der Wehen den uterinen Blutfluß behindern, und der Fetus kann durch Sauerstoffmangel eine Hypoxie erleiden (Finnegan, 1976).

In einer Studie aus dem Jahre 1991 zeigen 41% von 32 kokainexponierten Kindern Auffälligkeiten in den Schädelsonographien: White matter cavities, akute Infarkte, intraventrikuläre Blutungen, Subarachnoidalblutungen und Erweiterungen der Ventrikel (Bandstra and Burkett, 1991).

Bei Drogenabusus treten sechsmal soviele geburtshilfliche Komplikationen auf (Chang et al., 1992).

Außerdem besteht eine erhöhte perinatale Morbidität und Mortalität (Glantz and Woods, 1991). 9 von 11 postnatalen Todesfälle sind durch Folgen der Frühgeburtlichkeit bedingt (Kandall et al., 1977). Interessant ist, dass sich in der zuletztgenannten Studie von den 4 Totgeburten keine in der Methadongruppe ereignet hat.

Finnegan stellt mit Blick auf die Ursachen dieser Komplikationen folgendes besonders heraus: „Weil die Mütter keine Vorsorgeuntersuchungen wahrnehmen, kommt es gehäuft zu geburtshilflichen Komplikationen (Finnegan, 1991). Gute Vorsorge kann Geburtskomplikationen verringern und den Geburtstermin nach hinten verlagern (Suffet and Brotman, 1984).

4.1.3 Neonatale Daten

4.1.3.1 Geburtsmaße des Kindes

Geburtsgewicht: Bezüglich des Geburtsgewichts ist festzuhalten, dass die im Median leichteren Kinder (2257g) nicht therapiert worden sind, während in der mit Somsanit und Morphin therapierten Gruppe IV die im Median schwersten Kinder mit 3280g geboren worden sind. Aus diesem Faktum könnte die Schlussfolgerung gezogen werden, dass Kinder mit hohem Geburtsgewicht und einem entsprechend größeren Organismus mehr Probleme haben, den während der Schwangerschaft aufgebauten Drogenspiegel zu eliminieren.

Verglichen z.B. mit den Ergebnissen einer Studie aus dem Jahre 1975, in der das durchschnittliche Geburtsgewicht von Kindern drogenabhängiger Mütter 2895 g beträgt, ist es in dieser Studie

mit durchschnittlich 2750g rd. 140g geringer (Lodge et al., 1975).

Bezogen auf SSW liegen die Geburtsgewichte der Kinder dieser Studie auf der 75. Perzentile.

Andere Autoren finden ebenfalls keine Unterschiede der Geburtsgewichte verglichen mit einer Kontrollgruppe (Rosen and Johnson, 1982; Strauss et al., 1976).

Einige Autoren finden erniedrigte Geburtsgewichte unter Methadontherapie der Mutter (Chasnoff et al., 1982; Lifshnitz et al., 1983). Geringes Geburtsgewicht ist assoziiert mit erhöhter kindlicher Morbidität und Mortalität (Laken et al., 1997).

Gewichtsverlust: Da Kinder mit niedrigerem Geburtsgewicht in der Regel auch ein niedrigeres minimales Gewicht erreichen, ist für die Beurteilung des durchschnittlichen Gewichtsverlustes der Gewichtsverlust in Relation zum Geburtsgewicht näher betrachtet worden.

Bei den Kindern, die mit Somsanit behandelt worden sind (Gruppe III), ist der Gewichtsverlust mit 8,1% am größten, gefolgt von dem Gewichtsverlust der Neugeborenen, die mit Morphin therapiert worden sind (Gruppe II) mit 6,7%. In den Gruppen I und IV beträgt der Gewichtsverlust 4,3 bzw. 3,6 %. Dabei ist in der Gruppe IV die Differenz zwischen Mittelwert und Median am größten. Das Kind mit dem größten maximalen Gewichtsverlust (15,2%) ist mit Morphin behandelt worden (Gruppe II).

Vergleicht man die Somsanit- und die Morphintherapie hinsichtlich ihrer Effizienz, so schneidet die Somsanittherapie bezüglich des größeren Gewichtsverlustes (8,1%) schlechter ab.

Babies mit schwerem Entzugssyndrom neigen dazu, 10-15% ihres Geburtsgewichtes zu verlieren (Wilson, 1975).

Bei der Betrachtung des maximalen Gewichtsverlustes fällt auf, dass die Kinder, die beide Therapien erhalten haben (Gruppe IV) bereits schon am dritten Tag ihr minimales Gewicht erreichen, während die Kinder mit Somsanittherapie (Gruppe III) erst am

siebten bis achten Tag den Tiefpunkt der Gewichtsentwicklung durchlaufen.

Bei dieser Studie hat sich bezüglich der Höhe des Gewichtsverlustes in Relation zum Zeitpunkt des maximalen Gewichtsverlustes folgendes herauskristallisiert: Es besteht ein Korrelationskoeffizient von 0,38, d.h. je später das Gewichtsminimum eintritt, desto mehr Gewicht verliert das Kind. Daraus ergeben sich weitere unabhängig noch zu untersuchende Fragen: Brauchen bei Geburt schwere Kinder unabhängig von der Art der Drogenexposition mehr Therapie als Untergewichtige? Warum erreichen schwerere Neugeborene später das Gewichtsminimum?

Entlassungsgewicht: Die Kinder in den Therapiegruppen II und IV haben eine tägliche Gewichtszunahme von 20,1 g bzw. 22,8 g, während die Gewichtszunahme bei den Kindern in den Gruppen I und III nur 10,9 g und 12,3 g beträgt. Der Unterschied von etwas mehr als 2 g zwischen den Gruppen I und III bzw. zwischen den Gruppen II und IV könnte möglicherweise auf die Gabe von Somsanit zurückzuführen sein.

Bei einem Vergleich der Kinder in der Gruppe I ohne Therapie mit denen aus der Gruppe III mit Morphintherapie zeigt sich, dass die Gewichtszunahme in der Morphingruppe fast doppelt so hoch ist (10,9 g/Tag zu 20,2 g/Tag).

Aus den im Rahmen dieser Studie ausgewerteten Gewichtswerten von allen 57 Kindern lässt sich in einer Gesamtbetrachtung die These aufstellen: Therapierte Kinder erreichen grundsätzlich eine bessere Gewichtszunahme, wobei Morphin die Gewichtszunahme nahezu verdoppelt, während Somsanit nur ca. 20 % zur Gewichtszunahme beiträgt.

Körpergröße: Bei den Kindern der Morphingruppe (Gruppe II) kann zum Zeitpunkt der Entlassung in Relation zur Aufenthaltsdauer das größte Wachstum pro Tag (0,123 cm) festgestellt werden. Diese Kinder erzielen zusammen mit den Kindern der Gruppe IV auch die größte Gewichtszunahme pro Tag.

Kopfumfang: Der Kopfumfang ist bei den Kindern in der Gruppe I mit 32 cm am kleinsten und bei den Kindern in der Gruppe IV mit 34,2 cm am größten. Erstaunlich ist, dass die Kinder der Gruppe II (Morphintherapie), die das größte Wachstum und mit die größte Gewichtszunahme pro Tag erzielen, bezüglich des Kopfumfanges diese Spitzenposition nicht erreichen. Bei Kindern ohne Therapie, bei denen ein verhältnismäßig geringer Größen- und Gewichtszuwachs zu verzeichnen ist, wird wiederum ein schnelles Kopfwachstum festgestellt.

In dieser Studie weisen 2 Kinder einen Mikrozephalus (< 3. Perz.) auf.

Bei einem Vergleich mit anderen Studien ist bezüglich des Kopfumfanges folgendes bemerkenswert:

Die Methadontherapie zeigt keine Unterschiede im somatischen Wachstum, jedoch eine höhere Inzidenz an kindlichen Kopfumfängen < 3. Perzentile (Johnson et al., 1984).

Der Kopfumfang bei Geburt ist möglicherweise der einzige und wichtigste Korrelationsfaktor für eine spätere schlechte neurologische Entwicklung (Lipper et al., 1981, Hack et al., 1991, Gross et al., 1978).

Eine Studie aus dem Jahre 1989 zeigt - wie auch diese Studie -, dass Jungen bei Geburt größer sind und einen größeren Kopfumfang haben als Mädchen (Hans, 1989).

4.1.3.2. Der Finneganscore

Bei einem Vergleich des durchschnittlichen Finneganscores vor der Entzugstherapie mit dem maximalen Finneganscores während des gesamten Therapieverlaufs ergeben sich bei den Kindern ohne Entzugstherapie (Gruppe I) die niedrigsten Werte (10/10). Bei den Kindern mit Somsanittherapie steigt der Finneganscore im Verlauf der Therapie kaum an (10,5/12). Morphintherapierte Kinder erreichten Maximalwerte von 15 oder in Kombination mit Somsanit von 16 bei Ausgangswerten von 12 bzw. 10. Man könnte auf der Grundlage dieser Werte argumentieren, dass die Somsanittherapie in der Unterdrückung der Entzugssymptome bessere Ergebnisse erzielt. Andererseits könnte man sich auf den

Standpunkt stellen, dass es den Kindern mit Morphintherapie schon vor Beginn der Therapie schlechter gegangen ist.

4.1.3.3 Die Therapie des Entzugssyndroms

Der Therapiebeginn liegt bei allen 4 Therapiegruppen im Median am 3. Lebenstag.

Die Therapieintensität lässt sich aufgrund der unterschiedlich hohen Dosen der Morphintherapie verglichen mit der Somsanittherapie nicht miteinander in Beziehung setzen. Lediglich die Einzelsubstanzen sind mit der Anwendung in der Kombinations-therapie (Gruppe IV) vergleichbar.

Betrachtet man die Therapieintensität, indem man einen Quotienten aus kumulativer Dosis und Therapiedauer bildet, so ist die Intensität der Morphintherapie in der Kombinations-therapie mit Somsanit (Gruppe IV) höher als in der Monotherapie (Gruppe II). Bei der Intensität der Somsanittherapie finden sich zwischen der Einzeltherapie (Gruppe III) und der Kombinations-therapie (Gruppe IV) keine Unterschiede.

Die Therapiedauer ist mit 37 Tagen bei der Morphintherapie länger als bei der Somsanittherapie mit 10,5 Tagen ($p= 0,0005$).

4.1.3.4 Zusätzliche Erkrankungen des Neugeborenen

Von den möglichen Erkrankungen der Neugeborenen sind vor allem die hohe Infektionsrate sowie die erhöhte Hyperbilirubinämie- und Hypoglykämierate hervorzuheben.

In dieser Studie erkrankten 22 von 57 Kindern an Infektionen.

Bei 8 der 57 untersuchten Kinder kam es postnatal zu einer Hyperbilirubinämie. Weitere 8 Kinder zeigten eine asymptomatische Hypoglykämie.

4.2 Diskussion der Antworten auf die Fragestellungen

Nach Durchführung und Auswertung der Untersuchungen bei 57 Neugeborenen lässt sich zu den mit dieser Arbeit angestrebten Ergebnissen und den in dem Zusammenhang gestellten Fragen folgendes feststellen:

Frage 1: Welchen Einfluß hat der mütterliche Drogenabusus auf die perinatalen Komplikationen, das Geburtsgewicht des Kindes und die Entzugssymptomatik ?

Gegenstand dieser Untersuchung waren bezüglich des Drogenabusus die Art und die Anzahl der von den Müttern konsumierten Drogen. Über die konsumierte Drogendosis liegen keine Daten vor, sodass diesbezüglich keine Korrelation vorgenommen werden kann.

Frage 1 a: Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Drogenkonsum der Mütter und den perinatalen Komplikationen ?

Betrachtet man die Relation zwischen der Häufigkeit geburtshilflicher Komplikationen im Gesamtkollektiv und der Anzahl von den Müttern eingenommener Drogen, so ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von 0,02.

Bei einer Korrelation der geburtshilflichen Komplikationen mit der Höhe des Zigarettenkonsums der Mütter in der Schwangerschaft ist der Korrelationskoeffizient 0,27. Der zehnfach höhere Korrelationskoeffizient verstärkt die Annahme, dass die geburtshilflichen Komplikationen weniger durch die Droge selbst als vielmehr durch den mit dem Drogenabusus einhergehenden Nikotinkonsum verursacht sein könnten.

In anderen bisher veröffentlichten Studien wird darauf hingewiesen, dass die zahlreichen möglichen Schwangerschaftskomplikationen sich zum Teil auf das Nichtwahrnehmen von vorgeburtlichen Untersuchungen zurückführen lassen (Finnegan et al., 1975).

Frage 1 b: Wirkt sich der mütterliche Drogenabusus auf die Geburtsgewichte der Neugeborenen aus ?

Das Geburtsgewicht beim Konsum von Opiaten und Kokain (Gruppe C) ist geringer im Vergleich zum Geburtsgewicht bei ausschließlichen Opiatkonsum (Gruppe A).

Der postnatale Gewichtsverlust ist in Gruppe A (Opiatabusus) am größten. Zusätzlicher Kokainabusus (Gruppe C) vergrößert den Gewichtsverlust nicht.

Während in dieser Studie das Geburtsgewicht der Neugeborenen bei zusätzlichem Kokainkonsum niedriger ist als bei alleinigem Opiatkonsum, wird in anderen Studien dagegen Kokain ein nur geringer wachstumshemmender Effekt testiert.

In einer früheren Studie konnte bei Kokainkonsum mit 2.925 g ein höheres Geburtsgewicht als bei Methadoneinnahme mit 2.748 g bei gleichem verringertem Kopfumfang von 32 cm ermittelt werden (Brown et al., 1998). Ein direkter Vergleich ist nicht möglich, da es in der vorliegenden Studie keine Gruppe mit alleinigem Kokainkonsum gibt. In einer weiteren Untersuchung aus dem Jahre 1993 ist Kokainabusus mit einem um 154 g verringerten Geburtsgewicht, einer um 1,02 cm verringerten Körpergröße und einer um 0,74 Wochen verkürzten Gestationsdauer assoziiert (Bateman et al., 1993). Bei der Kombination von Heroin mit anderen Drogen ist das Geburtsgewichtdefizit größer (195 g) (Bateman et al., 1993).

Gute Vorsorge kann das Geburtsgewicht erhöhen (Suffet and Brotman, 1984). „Drogenabhängige“ Feten zeigen bei pränatalen Ultraschalluntersuchungen mit der Frage nach Wachstumsretardierungen einen größeren Anteil von biparietalem Durchmesser und Bauchumfängen unterhalb der 50 % und 25% Perzentile als nicht abhängige Feten. (Mitchell et al., 1988). Nach Angleichung der Parameter Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, mütterliche Bildung und Nikotinabusus, Geschlecht, Rasse, pränatale Vorsorge und Risikoscore würde man

keine Unterschiede in der Wachstumsentwicklung mehr finden (Lifschnitz et al., 1985).

Frage 1 c: Welchen Einfluß haben die von den Müttern eingenommenen Drogen auf die Symptome beim neonatalen Entzug ?

Zunächst ist herauszustellen, dass von den drogenabhängigen Müttern in der Schwangerschaft selten nur eine Droge sondern meistens verschiedene Drogen konsumiert worden sind, sodass die Auswirkungen in der Regel auf mehrere Drogen zurückzuführen sind mit der Folge, dass sich ein kausaler Zusammenhang zwischen den Symptomen und einer einzelnen Droge nicht herstellen lässt.

In dieser Studie sind für die Drogen, Opiate und Kokain, vier Untergruppen gebildet worden: für Opiate die Gruppen A und B sowie für Opiate plus Kokain die Gruppen C und D.

Bei Kokainabusus (vgl. Gruppe C) wurde ein niedrigerer durchschnittlicher und maximaler Finneganscore gemessen.

Bereits im Jahre 1982 ist in diesbezüglichen Untersuchungen festgestellt worden, dass bei Kokain die Entzugssymptome milder und kürzer sein sollen (Rosen and Johnson, 1982).

Kokainexponierte Kinder haben keine signifikanten Entzugssymptome (Hadeed and Siegel, 1989; Ryan et al., 1987).

Es findet sich kein Unterschied in der Häufigkeit bestimmter Entzugssyndrome in Abhängigkeit davon, ob Methadon alleine oder in Kombination mit Kokain konsumiert wird (Doberczak et al., 1991). Bei zusätzlichem Kokainkonsum bei Methadonsubstitution sind zwar die anfänglichen Scores beim Entzugssyndrom höher, der maximale Score, die maximale Entzugstherapiedosis, die Aufenthaltsdauer, die Therapiedauer und die Anzahl der eingesetzten Medikamente sind jedoch vergleichbar der Methadonsubstitution ohne Beikonsum von Kokain (Mayes and Carroll, 1996). Andere Autoren finden sogar geringere Finneganscores und weniger schwere Entzugssymptome bei kombiniertem Konsum von Methadon und Kokain verglichen mit alleiniger Methadontherapie (Livesay et al., 1987; Ryan et al., 1987).

In der vorliegenden Studie lassen sich bei Kindern kokainabhängiger Mütter häufiges Niesen und deutliche Zitterigkeit bei Störungen beobachten. Oft wird in diesem Zusammenhang die Frage gestellt, inwieweit der gleichzeitige Nikotinabusus die Ergebnisse verfälschen kann, da auch dieser zu einer verstärkten Zitterigkeit bei Störung führt.

Bei gleichzeitiger Exposition von Stimulantien und Narkotika wie Opioiden entspricht die Symptomatik der alleinigen Opioidexposition (Committee on drugs, 1998).

Die zuletzt zitierte Feststellung zur Opioidexposition bzw. Opioid- und Kokainexposition konnte in dieser Untersuchung nicht in vollem Umfang bestätigt werden. Zwar traten schrilles Schreien und erhöhter Muskeltonus sowohl bei Neugeborenen von Müttern der Gruppe A (Mütter, die nur Opiate genommen haben) als auch in der Gruppe C (Mütter, die Opiate und Kokain konsumiert haben) verstärkt auf, jedoch sind Anzahl und Art der übrigen Symptome in beiden Gruppen unterschiedlich. Zu bedenken ist jedoch, dass die untersuchte Gruppe mit 56 Müttern zu klein ist, um diesbezüglich valide Aussagen zu machen.

Weiterhin wird oft hinterfragt, ob es nach Kokainabusus überhaupt postnatal zu Entzugssyndromen kommt und die bestehenden Symptome nicht vielmehr die langsam abklingenden Symptome nach Kokainexposition sind.

So lauten die hierzu im Jahre 1998 gemachten Feststellungen wie folgt: Abnormalitäten in Kindern nach Kokainexposition in utero scheint eher die noch bestehende Drogenwirkung zu reflektieren als den Entzug des Kokains, denn Kokain lässt sich bis zum 7. Tag nach Geburt im Urin nachweisen (Committee on drugs, 1998).

Die Überlegung, dass, je mehr Drogen von der Mutter konsumiert werden, desto stärker die Entzugssymptome, lässt sich in der vorliegenden Studie nicht bestätigen, da der Finneganscore sowohl in Gruppe IV als auch bei den Polytoxomanen nicht überdurchschnittlich hoch ist. Polydrug abuse verstärkt nicht das Abstinenzsyndrom (Doberczak et al., 1991).

In anderen Studien liessen sich Korrelationen nachweisen:

Die Schwere des Entzugssyndroms korreliert mit der Art und Dosis der Droge, dem Zeitintervall zwischen Einnahme der Droge und Geburt, sowie der Dauer und Schwere der mütterlichen Abhängigkeit (Kattner, 1991). Am längsten und schwersten ist der Entzug bei Kindern, deren Mütter verschiedene Drogen gleichzeitig genommen haben (Kattner, 1991; Maas et al., 1990).

Frage 2: In welchem Maße beeinflusst die Höhe der mütterlichen Substitutionstherapie das Geburtsgewicht, den Finneganscore und die Therapie des neonatalen Entzugssyndroms ?

Frage 2a: Wird bei höherer Methadondosis im Rahmen der mütterlichen Substitutionstherapie ein höheres Geburtsgewicht beim Neugeborenen erreicht ?

Zwischen der Höhe der mütterlichen Substitutionstherapie und dem Geburtsgewicht der Kinder konnte im Rahmen dieser Studie keine signifikante Korrelation gefunden werden.

In der Fachliteratur ist umstritten, ob durch die Methadontherapie bei Schwangeren ein höheres Geburtsgewicht erzielt wird.

In Tierversuchen kann ein direkter Effekt von Methadon auf das Wachstum unabhängig vom Ernährungsstatus festgestellt werden, was wahrscheinlich auf die Störung des Ornithindecaboxylase-Polyamin Systems, das die Nukleinsäuren, die Proteinsynthese und das Gewebewachstum reguliert, zurückzuführen ist (Slotkin, 1983).

In einer Studie aus dem Jahre 1999 wurde festgestellt, dass, je höher die Methadondosis v.a. im ersten Trimester ist, desto höher das Geburtsgewicht. Abgesehen davon sei das Geburtsgewicht unter Methadontherapie höher als bei Heroinkonsum oder gleichzeitigem Methadon- und Heroinabusus (Kandall, 1999).

Methadon im Vergleich zu Heroin verbessere das intrauterine Wachstum (Olofsson et al., 1983; Suffet and Brotman, 1984; Zelson et al., 1973).

Neben den allgemeinen Bemühungen, die Methadondosis Schwangerer möglichst gering zu halten, scheint in Bezug auf das Geburtsgewicht eine höhere Methadondosis eher von Vorteil zu sein.

Es findet sich eine signifikante Korrelation zwischen Methadondosis und Geburtsgewicht (Kandall et al., 1976).

Höhere Methadondosen sind mit einem höheren Geburtsgewicht assoziiert (Hulse et al., 1997; Hagopian et al., 1996).

Eine andere Studie verneint diesen Zusammenhang: Zwischen dem Geburtsgewicht und der mütterlichen Methadondosis gibt es keine Korrelation (Kaltenbach und Finnegan, 1987).

Frage 2b: Nimmt die Häufigkeit und Stärke der Entzugssymptome mit der Höhe der mütterlichen Substitutionstherapie zu ?

In dieser Studie ist trotz der vergleichsweise niedrigen mütterlichen Methadondosen die Inzidenz von Entzugssymptomen bei den Neugeborenen nicht geringer als in anderen Studien.

Folglich besteht keine Korrelation zwischen mütterlicher Methadondosis und Inzidenz des Entzugssyndroms:

Ob die Methadondosis unter oder gleich (a) bzw. über 50 mg (b) liegt, spielt für die Inzidenz neonataler Entzugssymptome keine Rolle (61,5% (a) versus 79%(b) ergibt keinen signifikanten Unterschied) (Brown et al., 1998).

In der Literatur wird jedoch vermehrt die gegensätzliche Meinung vertreten:

Nach Teilnahme am maternalen Methadonentzugsprogramm kommt es zur signifikanten Reduktion in der Häufigkeit des Entzugssyndroms (55 versus 88%)(Maas et al., 1990).

„Wenn eine Woche oder mehr vor Geburt keine Drogen mehr eingenommen wurden, ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Abstinenzsyndroms sehr gering“ (Steg, 1957).

Je höher die Methadondosis in der Spätschwangerschaft, desto höher die neonatalen Konzentrationen und desto wahrscheinlicher sind Entzugssymptome beim Neugeborenen (Harper et al., 1977; Doberzak et al., 1991 und 1993; Rosen und Pippenger, 1975).

Bei Unterschreiten einer bestimmten Methadonkonzentration tritt bei Neugeborenen kein Entzugssyndrom mehr auf.

Nach Teilnahme am Methadonprogramm mit geringer Dosierung zeigt sich eine Reduktion der Häufigkeit des Entzugssyndroms (Kattner, 1991).

Die Häufigkeit des Entzugssyndroms ist signifikant reduziert bei Kindern, deren Mütter eine Methadondosis von weniger als 20 mg beim Zeitpunkt der Geburt eingenommen haben (Madden et al., 1977; Committee on drugs, 1998).

Umgekehrt gibt es bei Müttern mit 30 mg oder mehr Methadonkonsum pro Tag nicht ein Kind mit fehlenden oder milden Entzugssymptomen (Harper et al., 1977).

Wenn man die Intensität des Entzugssyndroms an der benötigten Therapie misst, so lassen sich folgende Beobachtungen machen.

Die vorliegende Studie zeigt sehr deutlich (siehe Tab. 15 im Ergebnisteil 3.1.1.3), dass in Gruppe I, in der die Neugeborenen keiner Therapie bedürfen, die Methadondosis mit 4 mg unter dem Median des Gesamtkollektivs von 8 mg liegt.

Die Mütter, deren Kinder Morphin und Somsanit (Gruppe IV) in höherer Intensität als in der Monotherapie benötigt haben, sind im Median mit der höchsten Methadondosis (13,2 mg) substituiert worden.

Setzt man den Finneganscore als Maß für die Stärke des Entzugssyndroms ein, so kommt man zu folgenden Ergebnissen.

Im Rahmen dieser Studie sind bei höherer Methadondosis der Mutter die durchschnittlich vor der Therapie gemessenen Finneganscores niedriger (weil die Latenzzeit bis zum Symptombeginn wie zuvor beschrieben erhöht ist), aber die Symptome sind in stärkerem Ausmaß aufgetreten.

Eine signifikante Korrelation zwischen mütterlicher Substitutionsdosis und der Höhe des Finneganscores besteht jedoch nicht. Auch andere Studien verneinen das Vorhandensein einer Korrelation dieser Parameter (Brown et al., 1998). Es gibt keine Korrelation zwischen den neonatalen Methadonspiegeln und der Intensität der Entzugssymptomatik (Mack et al., 1991; Rosen and Pippenger, 1975; Blinick et al., 1975a; Stimmel et al., 1983). Die Schwere des Entzugssyndroms korreliert nicht mit der Methadondosis in der Spätschwangerschaft unter Verwendung der Meßparameter Therapiedauer und Höhe der Dosis an Paregoric (Kandall et al., 1977). Eine dosisabhängige Relation zwischen Heroin bzw. Morphin und der Entzugssymptomatik besteht nicht (Ostrea et al., 1976).

Die Inzidenz und Schwere des Entzugssyndroms ist nicht korreliert mit der postnatalen Plasmakonzentration, sondern mit der individuellen Plasmahalbwertszeit, welche kürzer ist bei Kindern mit schweren Entzugssymptomen (Rosen and Pippenger, 1976). Bei Serumspiegeluntersuchungen und deren Auswirkungen auf das Abstinenzsyndrom wurden folgende Feststellungen gemacht: Es besteht keine Korrelation zwischen neonatalen Serumkonzentrationen und der Intensität des Entzugssyndroms (Mack et al., 1991). Ebenfalls besteht keine Beziehung zwischen mütterlicher Methadondosis bei Geburt oder mütterlichem Serumlevel von Methadon und den Methadonspiegeln des Neugeborenen (Mack et al., 1991). Des weiteren spielen viele verschiedene umweltbedingte und medizinische Faktoren neben dem einfachen pharmakologischen Effekt eine Rolle, so dass es keine uniforme direkte Relation zwischen Höhe der Methadondosis, Dauer der Methadontherapie und Schwere des Entzugssyndroms sowie der späteren Entwicklung existiert (Johnson et al., 1984).

Andere Studien finden eine Korrelation zwischen der mütterlichen Substitutionsdosis und der Stärke des kindlichen Entzugssyndroms (Doerczak et al., 1993).

Bei Methadontherapie sind die durchschnittlichen Spitzenwerte des Finneganscores größer als 10, während sie ohne Methadon kleiner als 4 sind (Malpas et al., 1995).

Bei einer erhöhten Methadondosis zum Zeitpunkt der Geburt, benötigen die Neugeborenen oft mehr als ein Medikament beim postnatalen Entzug (Mayes and Carroll, 1996).

Die Schwere des kindlichen Entzugssyndroms steht in Relation zu der von der Mutter in den letzten 12 Schwangerschaftswochen eingenommenen Methadongesamtdosis, der Höhe der mütterlichen Methadondosis zum Zeitpunkt der Geburt und dem Methadonserumspiegel unter der Geburt (Harper et al., 1977)

Eine höhere Dosis der Mutter bewirkt schwerere Symptome beim Kind (Doberczak et al., 1991; Malpas et al., 1995; Lee et al., 1985; Ostrea et al., 1976).

Umgekehrt kann man sagen, daß bei < 10 ml Levomethadon die Entzugssymptome milder (Suffet and Brotman, 1984) und kürzer (Olofsson et al., 1983) sind.

Bei Methadondosen von < 20 mg zeigen die Kinder weniger Entzugssymptomatik, weniger Gewichtsverlust und benötigen dementsprechend weniger Therapie. Schon eine Reduktion der Methadondosis unter 20 mg in den letzten 6 Wochen vor der Geburt scheint die Schwere des Entzugssyndroms zu reduzieren (Strauss et al., 1976).

Frage 2c: Unterscheidet sich der Symptom-/Therapiebeginn, die Therapieintensität, die Therapiedauer und die Aufenthaltsdauer in Abhängigkeit von der Höhe der vorgeburtlichen, mütterlichen Substitutionstherapie ?

Bei dieser Fragestellung soll näher untersucht werden, ob folgender Zusammenhang besteht: je mehr Substitutionstherapie von der Mutter benötigt wird, desto intensiverer Therapie bedarf das Neugeborene.

Symptombeginn/Therapiebeginn:

Zwischen dem Symptombeginn sowie dem Beginn der neonatalen Entzugstherapie und der Höhe der mütterlichen Substitutionstherapie konnte anhand des Studienkollektivs keine Korrelation festgestellt werden.

Nicht der Beginn des Entzugssyndroms sondern die Schwere des Entzugssyndroms ist assoziiert mit der totalen Methadondosis während der letzten 12 Schwangerschaftswochen, der mütterlichen Dosis bei Geburt und dem Methadonserumlevel intrapartum (Harper et al., 1977). Vergleicht man die Methadonserumspiegel der Kinder eine Stunde postnatal mit denen 6 - 24 Stunden postnatal, so steigen diese an (Mack et al., 1991). Die Ursache liegt in dem langsamen Herauslösen des Methadons aus extravaskulären Bindungsstellen nach einer fortschreitenden Akkumulation während der Schwangerschaft (Gilman et al., 1980). Zu beachten ist außerdem, daß die fetale Leber ein Viertel bis die Hälfte der Funktion der Leber eines Erwachsenen erfüllt (Pelkonen et al., 1973).

Die aufgrund von Untersuchungsergebnissen anderer Studien formulierte These des späteren Einsetzens der Entzugssymptomatik des Neugeborenen bei höherer Substitutionstherapie der Mutter lässt sich wie folgt erklären:

Es ist zu vermuten, dass höhere Dosen an Methadon höhere Gewebekonzentrationen beim Feten hervorrufen und somit eine längere Latenzzeit besteht, bis es beim Feten zu Entzugssymptomen kommt, da diese erst, wie in der Einleitung beschrieben, ab einer Plasmakonzentration von 0,06 µg/ml auftreten (Rosen and Pippenger, 1975; Committee on drugs, 1998).

Der Beginn, der Verlauf und die Schwere des neonatalen Entzugs spiegeln somit individuelle Unterschiede im mütterlichen, plazentaren und neonatalen Metabolismus wider (Rosen und Pippenger, 1976).

Therapieintensität:

Untersucht man die benötigte Morphin- bzw. Somsanitdosis in Abhängigkeit von der Substitutionsdosis der Mutter, so ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von 0,25 bzw. 0,62.

Bei höherer mütterlicher Substitutionstherapie mit Methadon steigt die Therapieintensität, die zur Unterdrückung der Entzugssymptome des Neugeborenen benötigt wird, signifikant an ($p=0,02$). Leider liegen vergleichbare Studien diesbezüglich nicht vor.

Therapiedauer/Aufenthaltsdauer:

Mit Ausnahme von Gruppe IV (Morphin- und Somsanittherapie) besteht keine signifikante Korrelation zwischen der Dosis der mütterlichen Substitutionstherapie und der Therapiedauer des kindlichen Abstinenzsyndroms.

Betrachtet man den Zusammenhang von mütterlicher Methadondosis und der stationären Aufenthaltsdauer, so besteht in Gruppe I die stärkste Korrelation ($r=0,83$), weil in dieser Gruppe die Aufenthaltsdauer nicht durch eventuelles „Ausschleichen“ der Therapie verlängert werden muß. In Gruppe IV scheint die mütterliche Methadondosis durch die gleichzeitigen, zeitlich nacheinander oder überlappend verabreichten Entzugstherapien mit Somsanit und Morphin am schlechtesten zur Aufenthaltsdauer korreliert zu sein ($r=0,047$). Der Korrelationskoeffizient hat aufgrund der nicht eindeutigen Zuordnung zu einer der beiden Therapien wenig Aussagekraft.

Zu beachten ist ferner, dass andere Gründe (z.B. zusätzliche Erkrankungen) die Dauer des stationären Aufenthaltes maßgeblich verlängern können.

In der vorliegenden Studie hat sich gezeigt, dass bei Auftreten kindlicher Erkrankungen der stationäre Aufenthalt i.d.R. länger ist (Der Korrelationskoeffizient bzgl. der Relation zwischen der Anzahl der Erkrankungen und der Aufenthaltsdauer in Tagen ergab einen Wert von 0,2).

Andere Studien kamen zu folgenden Ergebnissen:

Die Aufenthaltsdauer und die Therapiedauer steigen signifikant mit steigender Methadondosis (Malpas et al., 1995).

Dagegen spricht eine Veröffentlichung aus dem Jahre 1995: Es besteht keine Korrelation zwischen Methadondosis und Therapiedauer (Kempley, 1995).

Frage 3: Welchen Einfluss hat die Therapieform (Somsanit versus Morphin) auf die Therapiedauer, die Aufenthaltsdauer und die Nebenwirkungen ?

Der Vergleich zwischen der Morphintherapie und der Somsanittherapie steht im Mittelpunkt der Betrachtung. In der Studie sind die Kinder nicht randomisiert mit Morphin (Gruppe II) oder Somsanit (Gruppe III) behandelt worden.

Frage 3a: Gibt es Unterschiede in der Therapiedauer zwischen der Morphin- und Somsanitttherapie ?

Bezogen auf das Gesamtkollektiv liegt die Therapiedauer der vorliegenden Studie im Median bei 24 Tagen. Die Therapiedauer beträgt 37 Tage bei Morphintherapie, 10,5 Tage bei Somsanittherapie und 33,2 Tage bei der Doppeltherapie mit Morphin und Somsanit. Die Therapiedauer ist bei der Somsanittherapie signifikant kürzer als bei der Morphintherapie. Eine Studie aus dem Jahre 1992 nennt sogar eine durchschnittliche Therapiedauer von 61 Tagen (Bode et al., 1992).

Frage 3b: Unterscheidet sich die Aufenthaltsdauer bei der Morphin- und Somsanittherapie ?

Die Aufenthaltsdauer des Gesamtkollektivs dieser Studie beträgt 35 Tage, wobei die Kinder ohne Entzugstherapie im Median 18 Tage stationär sind.

In Hinblick auf die Auswertung bzgl. der Aufenthaltsdauer hat die Somsanittherapie mit im Median 26,5 Tagen Aufenthaltsdauer

zu 51 Tagen bei Morphintherapie eine kürzere Verweildauer zur Folge. Bei der Kombinationstherapie hat sich für den stationären Aufenthalt ein Wert von 43 Tagen ergeben. Als Erklärungsansatz dafür, dass die Aufenthaltsdauer der Kombinationstherapie (Gruppe IV) im Vergleich zur Morphintherapie (Gruppe II) kürzer ist, könnte angeführt werden, dass durch die Gabe von beiden Medikamenten eine schnellere Wirkung erzielt werden kann als durch die Monotherapie mit Morphin.

Eine andere Studie aus dem Jahre 1992 kommt zu ähnlichen Ergebnissen: Es wird eine durchschnittliche Aufenthaltsdauer von 45 Tagen angegeben, in dem Falle, dass Entzugssymptome aufgetreten sind (Bode et al., 1992).

Die Verkürzung der Aufenthaltsdauer ist ein wichtiger ökonomischer Gesichtspunkt. Auch in Bezug auf die Mutter-Kind-Bindung ist ein verlängerter Krankenhausaufenthalt nicht zu favorisieren (Soepatmi, 1994).

Frage 3c: Mit welchen Nebenwirkungen muss gerechnet werden ?

In der vorliegenden Studie kommt es bei 25% der mit Somsanit therapierten Kinder zu Krampfanfällen. Bei den nicht therapierten Kindern (Gruppe I) treten weder Zuckungen noch Krampfanfälle auf, welches ein Hinweis dafür sein kann, dass die Krampfanfälle eine therapiebedingte Nebenwirkung sind.

Zu dem interessanten Thema „Krampfanfälle“ gibt es eine Vielzahl von Veröffentlichungen. Im Rahmen dieser Arbeit sollen nur einige, für diese Untersuchung relevanten Feststellungen aufgeführt werden.

Metabolische Störungen im Rahmen des Entzugssyndroms können zu Krampfanfällen führen (Desmond and Wilson, 1975). Sie sind möglicherweise drogenspezifisch oder abhängig von der mütterlichen Methadondosis (Zelson, 1973). Krampfanfälle treten häufiger bei Methadonsubstitution als bei Heroinabusus auf (wobei keine Dosisabhängigkeit besteht), v.a. aber bei Therapie des Entzugssyndroms mit Diazepam (Kandall et al., 1977) und

Phenobarbital (Kandall et al., 1983; Desmond and Wilson, 1975). In der Studie aus dem Jahre 1983 haben 7 von 62 Kindern, deren Entzugssyndrom mit Phenobarbital therapiert wurde, im ersten Lebensmonat gekrampft (Kandall et al., 1983).

Krampfanfälle treten auch bei unerwartetem Entzug von Kokain auf (Chasnoff, 1988).

Als neue Erkenntnis und bisher nicht in der Literatur veröffentlicht ist das vermehrte Auftreten einer metabolischen Alkalose unter Somsanittherapie.

Als Begleitmedikation haben 6 Kinder Phenobarbital erhalten.

Die Phenobarbitaltherapie verstärkt primär die Symptome, da Barbiturate die Inaktivierung von Narkotika durch Induzierung der drogenmetabolisierenden mikrosomalen Enzyme verhindern (Kreek et al., 1967).

Bezogen auf die oben aufgeführte Angabe, dass Krampfanfälle v.a. bei Therapie des Entzugssyndroms mit Phenobarbital auftreten (Kandall et al., 1983), ist zu bemerken, dass 3 der 6 Kinder dieser Studie, die Phenobarbital als Begleitmedikation erhalten haben, Krampfanfälle gezeigt haben.

Beim Vergleich beider Therapieformen (Morphin-/Somsanittherapie) kann man zusammenfassend festhalten:

Bei einer Betrachtung des maximalen Finneganscores (siehe Tab. 22 im Ergebnisteil 3.1.3.2) als Meßgröße dafür, wie gut die einzelnen Therapien die neonatalen Symptome zu unterdrücken vermögen, ergibt sich für die Morphintherapie mit einem maximalen Finneganscore von 15 ein schlechterer Wert als für die Somsanittherapie mit 12 (wobei zu beachten ist, dass der Finneganscore vor Therapiebeginn bei den Kindern aus Gruppe III (Somsanittherapie) bereits niedrigere Werte aufwies als bei den Kindern aus Gruppe II (Morphintherapie)).

Der Unterschied in Bezug auf den maximalen Finneganscore zwischen der Morphin- und der Somsanittherapie ist mit einem p-Wert (t-Test) von 0,088 nicht signifikant.

Ein Vorteil der Somsanittherapie ist die signifikant kürzere Therapiedauer.

Trotz der verlängerten Therapiedauer und den höheren Finneganscores kann die Morphintherapie bei der Behandlung der neonatalen Entzugssymptome positiv bewertet werden. Die Gewichtszunahme pro Tag unter der Morphintherapie ist fast doppelt so hoch wie unter der Somsanittherapie (20,1 zu 12,3), d.h. die Kinder gedeihen besser und haben ein höheres Entlassungsgewicht und damit einen größeren Therapieerfolg (siehe Tab. 20 im Ergebnisteil 3.1.3.1).

Der prozentuale Gewichtsverlust bei der Somsanittherapie ist mit 8,1 % am größten. Des Weiteren ist bei der Somsanittherapie zu bedenken, dass mehr Nebenwirkungen wie Krämpfe und metabolische Alkalose auftreten können.

Frage 4: Wie wirkt sich die Frühgeburtlichkeit auf das neonatale Entzugssyndrom aus?

Wie aus der Beschreibung des Studienkollektivs deutlich wird, ist die Frühgeburtenrate hoch (29%).

In der vorliegenden Studie waren 3 von 8 Kindern mit Hyperbilirubinämie Frühgeborene (37,5%) und 6 von den 13 beatmeten bzw. auf CPAP angewiesenen Kindern waren vor 37 SSW geboren (46%). In Anbetracht der hohen Frühgeborenenrate ist auch verständlich, daß diese Kinder ein Geburtsgewicht aufweisen, das unter dem medianen Geburtsgewicht des Gesamtkollektivs liegt (Hyperbilirubinämie 2.467 g, respiratorische Zwischenfälle 2.562 g). Bezogen auf das Gesamtkollektiv beträgt das Geburtsgewicht der termingeborenen Kinder im Durchschnitt 2973 g, das der Frühgeborenen 2752 g.

Denkbar wäre es, dass in anderen Studien nur deshalb vermehrt untergewichtige Kinder von drogenabhängigen Müttern geboren werden, weil die Frühgeburtenrate dieses Kollektivs erhöht ist. In der vorliegenden Studie konnte festgestellt werden, dass der Finneganscore bei höherem Geburtsgewicht tendenziell höhere Maximalwerte annimmt (Korrelationswert: 0,39).

Im Vergleich zu den Reifgeborenen nimmt der Finneganscore bei Frühgeborenen der vorliegenden Studie geringere Werte an, welches auf eine mildere Entzugssymptomatik dieser Kinder hindeutet.

Auch der Beginn der Entzugssymptomatik setzt bei Frühgeborenen später ein, welches durch die Unreife der Leber bedingten verlangsamten Abbau der Drogen und somit späteres Erreichen des Methadonplasmaspiegels von 0,06 µg/ml, ab dem die Entzugssymptomatik einsetzt, erklärt werden kann (vgl. im Diskussionsteil Frage 2c: Rosen und Pippenger, 1975)

Vergleicht man die Symptome des Finneganscores der Frühgeborenen mit dem Gesamtkollektiv, so sind vor allem ein erhöhter Muskeltonus und ein verstärkter Mororeflex typisch für die Frühgeborenen (insbesondere < 35 SSW)(vgl. Ergebnisteil zu Frage 4).

Einer Studie aus dem Jahre 1999 beschreibt: Frühgeborene zeigen oft geringere und 1-2 Tage später auftretende Entzugssymptome durch die noch bestehende Unreife des Gehirns. Bei Frühgeborenen kommt es öfter zu Tremor und hellem Schreien, Tachypnoe, Appetitlosigkeit, aber geringerem Tonus und Reflexreaktionen, seltener zu Fieber, Schlafstörungen und Verdauungs- und Stuhlproblemen (Tran, 1999). Außerdem haben Frühgeborene mehr zentralnervös bedingte Symptome.

„ Frühgeborene < 35 SSW zeigen ein geringeres Risiko des Drogenentzugs wegen des noch unreifen ZNS oder der insgesamt geringeren Drogenexposition. Andererseits ist die Bewertung der Schwere des Entzugssyndroms bei Frühgeborenen schwerer. Sie zeigen vermehrt Tremor, schrilles Schreien, Tachypnoe, schlechtes Füttern und geringere Werte beim Schlafverhalten,

Tonus, Fieber, Stuhlverhalten und Reflexe. Heute therapiert man, wenn das Frühgeborene zu krank ist, um eventuelle Entzugssymptome als solche zu identifizieren oder wenn sie nicht wie erwartet gedeihen." (Committee on drugs, 1998)

Aus einer anderen Untersuchung heißt es bzgl. Kindern von Polytoxomanen, dass Termingeborene 1-2 Tage früher stärkere Entzugssymptome und mehr zentralnervöse Symptome zeigen als Frühgeborene (Doberczak et al., 1991). Als Ursache dafür wird dargelegt, dass Frühgeborene wegen ihrer Unreife der synaptischen Verknüpfung, der Opiatrezeptoren, der Neurotransmitterfunktion und kürzeren totalen Drogenexposition oder verzögerten N-Demethylierung in den hepatischen Mikrosomen (Ostrea et al, 1989a) und dadurch bedingten verlangsamten Eliminationsrate erhöhte Gewebekonzentrationen aufweisen und somit die Entzugssymptome verspätet auftreten. Die Entzugssymptome treten nämlich erst dann auf, wenn viele Opiatrezeptoren vorhanden und die entleerten Neurotransmitterspeicher wieder aufgefüllt sind (Mc Ginty and Ford, 1980; Jaffe and Martin, 1985).

Vielleicht sind die Kriterien des Finneganscores für Frühgeborene inadäquat, da qualitativ andere Symptome auftreten als bei Termingeborenen. Frühgeborene zeigen vermehrt helles Schreien und Tremor und weniger Tonus und Reflexveränderungen sowie Krampfanfälle (Doberczak et al., 1991).

Nicht unerwähnt bleiben soll, dass die Mortalitätsrate bei Frühgeborenen erhöht ist (Kandall et al., 1977).

5) Welche Aussagen können über die poststationäre Entwicklung dieser Kinder gemacht werden ?

In diesem Zusammenhang werden die für die Gesamtbeurteilung relevanten Fakten bzgl. der poststationären **Unterbringung** der Kinder angeführt.

Von 46 Kindern, von denen in dieser Studie diesbezügliche Angaben vorliegen, leben nach Entlassung aus der Geburtsklinik

27 bei ihren Eltern, 11 bei ihren Großeltern und 8 bei Pflegeeltern. Daraus ergibt sich, dass 41 % der Kinder postnatal nicht bei ihren leiblichen Eltern leben.

In der Studie von Van Baar sind in den ersten 30 Lebensmonaten 20% der Kinder bei Pflegeeltern oder Großeltern untergebracht (Van Baar, 1990).

Eine andere Studie kommt zu folgenden Ergebnissen:

Mit einem Jahr leben nur noch 35% der Kinder bei ihren leiblichen Eltern (Bunikowski et al., 1998).

Studien zeigen, dass Mütter, die in der Schwangerschaft mit Methadon substituiert worden sind, ihre Kinder seltener in eine Pflegefamilie geben als heroinabhängige Schwangere ohne Substitutionstherapie. 48 % der Kinder, deren Mütter nicht in das Methadonprogramm eingebunden waren, leben an ihrem ersten Geburtstag nicht mehr bei ihren leiblichen Eltern (Wilson, 1989). Im Vorschulalter leben nur noch 9 % dieser Kinder bei ihren leiblichen Eltern im Vergleich zu 50% der Kinder von methadonsubstituierten Müttern.

Eine Studie aus dem Jahre 1985 beschreibt vergleichsweise, dass mit 3 Jahren 8% der Kinder von Heroinabhängigen und 62% der Kinder von methadonsubstituierten Frauen bei ihren leiblichen Eltern leben.

Oft wird diskutiert, ob Kinder bei Pflegeeltern oder bei ihren leiblichen Eltern sich besser entwickeln.

Der IQ ist am stärksten korreliert mit der Qualität der häuslichen Umgebung (0,4) und nicht abhängig von pränatalen und perinatalen Variablen wie z. B. der Stärke des Entzugssyndroms (Wilson et al., 1981; Hans, 1989).

Für die Unterbringung in einer Pflegefamilie spricht weiterhin: Die Neugeborenen sind aufgrund der erhöhten Irritabilität im Rahmen des Entzugssyndroms schwer zu betreuen und das Risiko einer vernachlässigten Betreuung ist somit erhöht. Oft sind die Eltern auch zu sehr in ihre eigenen Probleme verwickelt, wie

z.B. finanzielle und legale Schwierigkeiten und problematische Beziehungen in der Familie oder unter Freunden.

Adoptierte Kinder heroinabhängiger Mütter unterscheiden sich nicht von der Kontrollgruppe, während nicht adoptierte Kinder Entwicklungsverzögerungen und Verhaltensauffälligkeiten zeigen, welche möglicherweise durch umweltbedingte Deprivation und die Tatsache, dass ein oder beide Elternteile drogenabhängig sind, bedingt sein können (Ornoy et al., 1996).

Die negativen Auswirkungen des Aufwachsens in einer Pflegefamilie werden wie folgt beschrieben: Kinder, die in Pflegefamilien leben, scheinen ein schlechteres Outcome zu haben als solche, die bei ihren leiblichen Eltern leben (Soepatmi, 1994). Die Schulprobleme sind größer bei Kindern, die in Pflegefamilien wohnen (Soepatmi, 1994).

Neben Pro und Contra bzgl. des Aufwachsens in einer Pflegefamilie nehmen einige Autoren eine Zwischenstellung ein.

Es finden sich keine Unterschiede in der Entwicklung zwischen 10 Kindern, die bei ihren leiblichen Eltern aufwachsen und 17 Kindern, die bei Pflegeeltern leben (Bunikowski et al., 1998).

Bei 24 und 30 Monate alten Kindern werden keine signifikanten intellektuellen Unterschiede (MDI/ NDI) gefunden in Abhängigkeit davon, wo diese Kinder aufwachsen (Van Barr, 1990).

Es bestehen keine Unterschiede bzgl. der motorischen Entwicklung, des Verhaltens, der Aktivität, der Sprachentwicklung oder Hörproblemen beim Vergleich des Aufwachsens bei leiblichen Eltern oder bei Pflegeeltern (Van Baar, 1990).

Pflegeeltern weisen zwar i.d.R. ein besseres soziales Milieu auf, jedoch sind die Kinder einer unsicheren Übergangsphase ausgesetzt (Van Baar, 1990) und laufen Gefahr, ausgeschlossen zu werden. So sind eine Reihe von Faktoren beteiligt, die sich gegenseitig kompensieren oder potenzieren (Van Baar, 1990).

Unklar bleibt, ob die Auswirkungen auf die weitere Entwicklung des Kindes genetischer oder umweltbedingter Natur sind (Finnegan, 1990).

Die im Rahmen dieser Studie nachuntersuchten Kinder, zeigen im **Griffiths-Test** durchschnittliche bis überdurchschnittliche Scores.

Dies kann darauf zurückzuführen sein, dass Mütter, die ihre Kinder gut gedeihen sehen, eher an Nachuntersuchungen teilnehmen als Mütter, die mit Schuldgefühlen die möglicherweise bestehenden Entwicklungsdefizite ihrer Kinder beobachten.

Interessant wäre es, die Kinder zu einem späteren Zeitpunkt nachzuuntersuchen, denn dann könnte festgestellt werden, ob die Entwicklungsdefizite möglicherweise erst in einem fortgeschritteneren Stadium der Gehirnreifung sichtbar und meßbar werden.

4.3 Methodenkritik:

4.3.1. Wie valide ist die Stichprobe ?

Die in diese Studie einbezogenen 56 Mütter stellen eine relativ geringe Stichprobengröße dar.

Außerdem wurde keine Kontrollgruppe als Vergleichskollektiv untersucht.

Die bei der Erhebung des Finneganscores getroffenen Beurteilungen über das Verhalten des Neugeborenen sind subjektiver Art und deshalb wissenschaftlich nur unter Vorbehalt verwertbar.

Bezüglich der Sozialanamnese haben viele Mütter nur eingeschränkt Aussagen gemacht, so dass die Ergebnisse in bezug auf das Gesamtkollektiv keine große Aussagefähigkeit besitzen.

Die Ergebnisse können durch die inkomplette Erfassung und die Fehler bei der Kontrolle der potentiell beeinflussbaren Variablen verfälscht sein (Frank et al., 1988).

Des Weiteren sind beim Vergleich der Therapieformen (Morphin- und Somsanittherapie) die Kinder den beiden Therapiegruppen (II und III) nicht randomisiert zugeordnet worden. Die Entscheidung, ob die Symptome so stark waren, dass das Kind eine Doppeltherapie benötigte, lag beim behandelnden Arzt.

Die Zuordnung ist insofern willkürlich getroffen worden, zumal im Zeitraum von Januar 1998 bis August 1999 fast jedes Kind mit Somsanit therapiert worden ist.

Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, kann man nicht davon ausgehen, dass ein Merkmal bei dem Patienten nicht bestanden hat, wenn es nicht erhoben worden ist. Diesen Fehler habe ich durch die Angabe, wie viele Patienten keine Aussage gemacht haben, eliminiert.

Falschaussagen zum Drogenkonsum:

Die Validität wird auch durch die Neigung, im Sinne der sozialen Gewünschtheit zu antworten, eingeschränkt.

Die Aussagekraft der Ergebnisse wird durch die unzureichende Aufrichtigkeit der drogenabhängigen Schwangeren relativiert.

In 8 Fällen stimmen die Ergebnisse der Urinalysen nicht mit den Aussagen der Mütter bzgl. der Art des Drogenabusus überein (vgl. Tab. 14 im Ergebnisteil 3.1.1.2).

Untersuchungsmethoden:

Die Inzidenz von HIV konnte in dieser Studie nicht untersucht werden, da zu wenige Schwangere diesbezüglich Angaben gemacht haben.

Bei 19 Schwangeren ist kein Drogenscreening im Urin durchgeführt worden.

Da nicht routinemäßig Urinscreeninguntersuchungen bei den Schwangeren durchgeführt worden sind, lässt sich der genaue Drogenkonsum der Mütter nicht dokumentieren.

Die vorliegenden Daten sind lediglich als richtungsweisend anzusehen.

Selbst wenn regelmäßige Urinuntersuchungen durchgeführt worden wären, sind diese Tests nicht valide, da viele Drogen aufgrund zu geringer Dosierung, zu kurzer Halbwertszeit und ihrer chemischen Eigenschaften von dem Test nicht erfasst werden.

Die Urinuntersuchung beim Neugeborenen kann nur die kurz vor der Geburt von der Mutter eingenommenen Drogen nachweisen, so dass die Mekoniumuntersuchung i.d.R. aufschlussreicher ist (Ostrea et al., 1989b; Ryan et al., 1994).

Zwei neue Screeningmethoden sind der Haartest bei Müttern und Neugeborenen und die Mekoniumuntersuchung. Jedoch können diese wie auch die Urinuntersuchung keine Information über das Schema, die Häufigkeit und den Zeitverlauf des Drogenabusus geben (Robins and Mills, 1993).

4.3.2: Drop out rate:

Alle 57 Neugeborenen erhielten die benötigte Entzugstherapie. Von den 13 Müttern, die zur Nachuntersuchung eingeladen wurden, nahmen 6 Mütter den Termin wahr.

Die Kinder wurden zudem nicht im gleichen Lebensalter untersucht. Es ist möglich, dass das Nervensystem kompensatorische Mechanismen entwickelt und dass Dysfunktionen zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht nachweisbar sind (Prechtl, 1982).

Die Arbeit erfasst nur die Neugeborenen und gibt keine Auskunft über die Langzeitprognose dieser Kinder.

Derartige Untersuchungen sind wegen mangelnder Kooperationsbereitschaft der Mütter kaum durchführbar. Drogenabhängige sind weniger compliant, mit ihren Kindern zu Nachuntersuchungen zu kommen (Glantz and Woods, 1991).

In einer früheren Studie ist es nicht möglich gewesen, heroinabhängige Mütter aus einer im Rahmen der Studie gebildeten Gruppe für Nachuntersuchungen zu lokalisieren (Connaughton et al., 1977). Als ein Grund wird angesehen, dass Drogenabhängige ein Bevölkerungsanteil sind, der schwer in einer longitudinalen Langzeitstudie einzubeziehen ist, und es nur wenige Daten außerhalb der Neonatalperiode gibt (Hans, 1989).

5) Zusammenfassung:

Im Rahmen dieser Arbeit sind die Auswirkungen des Drogenabusus der Mütter auf deren neugeborene Kinder untersucht worden und neue Erkenntnisse für eine gezieltere Substitutionsbehandlung der Mütter und für notwendige postnatale Entzugstherapien der Neugeborenen gewonnen worden.

Das Gesamtkollektiv besteht aus 57 Neugeborenen, bei denen eine erhöhte Rate an geburtshilflichen Komplikationen und Frühgeburtlichkeit (29%) gefunden worden ist.

Bei deren Müttern, die in der Mehrzahl arbeitslos (52%) und unverheiratet (45%) sind, sind die Abortrate (15%), die Hepatitisinfektionen (33%) und der Nikotinkonsum (68%) stark erhöht. Die geburtshilflichen Komplikationen, das Geburtsgewicht und die Intensität der Entzugssymptome sind nicht signifikant korreliert mit der Art der mütterlichen Droge. Mit der Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten steigt jedoch die Rate der geburtshilflichen Komplikationen.

Die häufigsten neonatalen Entzugssymptome, bei denen an mütterlichen Drogenkonsum gedacht werden sollte, sind ein erhöhter Muskeltonus, schrilles Schreien und schlechtes Trinkverhalten.

Es konnte eine hohe Rate an Falschaussagen (14%) nachgewiesen werden, weshalb stets zusätzlich ein Drogenscreening durchgeführt werden sollte.

Bei Frühgeborenen und Kindern, deren Mütter Kokain konsumiert haben, sind die Entzugssymptome schwächer ausgeprägt als beim Opiatabusus.

Die Höhe der mütterlichen Substitutionstherapie mit Methadon hat einen signifikanten Einfluss auf die Therapieintensität und die Therapiedauer bei der Behandlung des neonatalen Entzugssyndrom. Dies ist die erste Studie, die die Therapie des Neugeborenenentzugssyndroms mit Somsanit untersucht hat. Nebenwirkungen wie Krampfanfälle und metabolische Alkalose werden beschrieben.

Bei der Behandlung des neonatalen Entzugssyndroms zeigt die Morphintherapie gegenüber der Somsanittherapie deutliche Vorteile:

Der längere Therapiedauer (37 Tage zu 10,5 Tage) und Aufenthaltsdauer (51 zu 26 Tage) bei der Morphintherapie stehen ein höheres Entlassungsgewicht (3530g zu 3145g) und ein größerer prozentualen Gewichts - und Längenzuwachs pro Tag (20,1 zu 12,3 g/d bzw. 0,12 zu 0,08cm/d) gegenüber.

Der Griffiths-Test zeigt keine Entwicklungsdefizite bei untersuchten Kinder im Alter von 3 bis 20 Monaten. 41% der Kinder wachsen nicht bei ihren leiblichen Eltern auf.

Die negativen Auswirkungen des mütterlichen Drogenabusus auf das Neugeborene, die in dieser Studie detailliert dargelegt werden, sollten zum Anlass genommen werden, drogenabhängige Schwangere zur Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen zu motivieren sowie deren frühzeitige Einbindung in das Methadonprogramm mit Reduzierung und Fraktionierung der mütterlichen Substitutionsdosis zu unterstützen.

6) Literaturverzeichnis

Abrams CA. Cytogenetic risk to the offspring of pregnant addicts. *Addict. Dis.* 1975; 2: 63-77

Agarwal P, Rajadurai VS, Bhavani S, Tan KW. Perinatal Drug Abuse in KK Women`s and Children`s Hospital, *Ann Acad Med Singapore* 1999; 28: 795-799.

Aghajanian GK. The tolerance of locus coeruleus neurones to morphine and suppression of withdrawal response by clonidine. *Nature* 1978; 276 (9): 186-188

Andres RL. The association of cigarette smoking with placenta previa and abruptio placantae. *Semin Perinatol* 1996; 20: 154-159

Archie C. Methadone in the management of narcotic addiction in pregnancy. *Currrent Opinion in Obstetrics and Gynecology* 1998; 10: 435-440.

Auriacombe M, o´Brian CP, Tignol J. La buprenorphine dans le traitement de la toxicomanie aux opiaces. *Ann Med Interne* 1994; 145 (suppl 3) : 27.

Bandstra ES and Burkett G. Maternal-fetal and neonatal effects of in utero cocaine exposure. *Seminars in Perinatology* 1991; 15 (4): 288-301.

Bateman DA, Ng SKC, Hansen CA and Heagarty MC. The Effects of intrauterine cocaine exposure in newborns. *American Journal of Public Health* 1993; 83: 190-193.

Bauer CR. Perinatal effects of prenatal drug exposure. *Neonatal Aspects Clinics in Perinatology* 1999; 26(1): 87-105.

Bays J. Substance abuse and child abuse. *Ped Clin N Am* 1990; 37: 881-904

Bleger WA and Au WY. Studies on the detection of adverse drug reactions in the newborn: Fetal exposure to maternal medication. *JAMA* 1970; 213: 2046.

Bleyer WA and Marshall RE. Barbiturate withdrawal syndrome in a passively addicted infant. *JAMA* 1972; 221: 185-186.

Blinick G, Jerez E, Wallach RC. Methadone maintenance, pregnancy and progeny. *JAMA* 1975a; 225: 477.

Blinick G, Inturrisi CE, Jerez E, Wallach RC. Methadone assays in pregnant women and progeny. *Am J Obstet Gynecol* 1975b; 121: 617.

Bode H, Fabian T., Rudin C, Nars PW, Heinzl S. Kinder drogenabhängiger Mütter - eigene Erfahrungen und Literaturübersicht. *Klin Pädiatr* 1992; 204: 94-97.

Boutte P, Richelme C, Berard E, Albertini M, Gillet JY, Mariani R. Le nouveau-né de mère droguée. *Presse Med* 1988; 17/27: 1405-1408.

Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. Drugs in Pregnancy and Lactation.* Baltimore: Williams and Wilkins, 1994

Brown HL, Britton KA, Mahaffey D, Brizendine E, Hiett AK and Turnquest MA. Methadone maintenance in pregnancy: A reappraisal. *Am J of Obstet and Gynecol* 1998; 179 (2): 459-463

Brown ER, Cole J, Parker S, Coulter D, Corwin M, and Abozgyne K.

Treatment of newborn narcotic abstinence fails to normalize infant behavior. *Pediatr Res* 1989; 25: 12 A

Brown ER and Zuckerman B. The Infant of the Drug-Abusing Mother. *Pediatric Annals* 1991; 20(10): 555-563

Bunikowski R, Grimmer I, Heiser A, Metze B, Schäfer A, Obladen M. Neurodevelopmental outcome after prenatal exposure to opiates *Eur J Pediatr* 1998; 157: 724-730

Burnstein Y, Giardina PJV, Rausen AR. Thrombocytosis and increased circulating platelet aggregates in newborn infants of polydrug abusers. *J Pediatr* 1979; 94: 895-899

Callahan CM, Grant TM, Phipps P, Clark G, Novack AH, Streissguth AP, Raisys VA. Measurement of gestational cocaine exposure: Sensitivity of infants' hair, meconium, and urine. *J Pediatr* 1992; 120: 763-768

Chaney NE, Franke J, Wadlington WB. Cocaine convulsions in a breastfeeding baby. *J Pediatr* 1988; 112: 134-135

Chang KJ, Miller RJ, Cuatrecasas P. Interaction of enkephalin with opiate receptors in intact cultured cells. *Mol. Pharmacol.* 1978; 14: 961-970

Chang G, Carroll KM, Behr HM, Kosten TR. Improving treatment outcome in pregnant opiate-dependent women. *Journal of Substance Abuse Treatment* 1992; 9: 327-330

Chasnoff IJ. Effect of maternal narcotic versus non narcotic addiction on neonatal neurobehavior and infant development. In: Pinkert TM, ed.. *Consequences of maternal drug abuse*. NIDA, Washington: NIDA, 1985

Chasnoff IJ. Drug Use in Pregnancy: Mother and Child. In: Hingham, Maas, Kluwer Academic ed.. England: MTP Press, 1986.

Chasnoff IJ. Newborn infants with drug withdrawal symptoms Pediatrics in Review 1988; 9: 273-277

Chasnoff IJ and Burns WJ. The moro-reaction: a scoring system for neonatal narcotic withdrawal Dev Med Child Neurol. 1984; 26: 484-489

Chasnoff IJ, Griffith DR, Macgregor S, Dirkes K, Burns KA. Temporal patterns of cocaine use in pregnancy: perinatal outcome. JAMA 1989; 261: 1741-1744

Chasnoff IJ, Hatcher R, Burns WJ. Polydrug- and Methadone-Addicted Newborns:A Continuum of Impairment ? Pediatrics 1982; 70 (2): 210-213

Chasnoff IJ, Hunt CE, Klettner R, Kaplan D. Prenatal cocaine exposure is associated with respiratory pattern abnormalities. Am J Dis Child 1989; 143 (5): 583-587

Chasnoff IJ, Lewis DE, Squires L. Cocaine intoxication in a breast-fed infant. Pediatrics 1987; 80: 836-838

Chaudhuri JD. Alcohol and the developing fetus- a review. Med Sci Monit (Poland)Sept-Oct 2000; 6(5): 1031-42

Chavez CJ, Ostrea EM, Stryker JC, Smialek Z. Sudden infant death syndrome among infants of drug-dependent mothers. J Pediatr 1979; 95 (3): 407-409

Chin MY, Kreutzer RA, Dyer JE. Acute poisoning from gamma-hydroxybutyrate in California. West J Med (US) Apr. 1992: 156 (4): 380-384

Cioffi L. Gamma-Hydroxybutyrate. Clinical toxicology review. 1997;(5): 29

Collaborative Group an Antenatal Steroid Therapy: Effect of antenatal dexamethasone administration on the prevention of respiratory disstress syndrome. Am J Obstet Gynecol 1981; 141: 276-286

Colten M. A comparison of heroin-addicted and non-addicted mothers: Their attitudes, beliefs, and parenting experiences. In: National Institute on Drug Abuse, ed.. Addicted Parents and Their Children: Two Reports. Rockville: MD, 1980.

Connaughton JF, Reeser D, Schut J, Finnegan LP. Perinatal addiction: outcome and management Am J Obstet Gynecol 1977; 129 (6): 679-686

Committee on Drugs. American Psychological Asssocation. Neonatal drug withdrawal. Pediatrics 1983; 72:895-902

Committee on Drugs. American academy of Pediatrics. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 1989; 84: 924-936

Committee on Drugs. American Academy of Pediatrics, Neonatal Drug Withdrawal. Pediatrics 1998, 101 (6): 1079-1088

Cooper JR, Altmann F, Brown BS, Czechowicz. Reasearch on the treatment of narcotic addiction- state of art. US Department of Health and Human Services,ed.. Treatment Reasearch Monograph Series. Maryland: Rockville, NIDA 1983.

Crofford M and Smith AA. Growth retardation in young mice treated with dl-methadone. Science 1973; 181: 947-949.

Curet LB, Rao AV, Zachman RD, Morrison J, Burkett G, Prole WK. Maternal smoking and respiratory distress syndrome. Am J Obstet Gynecol 1983; 147 (4): 446-450

Curshman P. Growth hormone in narcotic addiction. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1972; 35 (3): 532-538.

D'Apollito K. Substance Abuse: Infant and Childhood Outcomes
Journal of Pediatric Nursing 1998; 13 (5) : 307-316

Dattel B. Substance abuse in pregnancy. Seminars in Perinatology 1990; 14 (2): 179-187

Davidson Ward SL, Schuetz SC, Krishna V et al. Abnormal sleeping ventilatory pattern in infants of substance-abusing mothers. Am J Dis Child 1986; 140: 1015-1020.

Davis RC and Chappel JN. Pregnancy in the context of narcotic addiction and methadone maintenance, in Proc. 5 th Nat. Conf. On Methadone Treatment, NAPAN, New York: 1973: 1146-1152.

Day NL and Richardson GA. Prenatal alcohol exposure: A continuum of effects. Sem Perinatol 1991; 15: 271.

DePetrillo PB and Rice JM. Methadone dosing and pregnancy: impact on program compliance. Internatl J Addictions 1995; 30: 207-217

Desmond NM, Schwanecke RP, Wilson GS, Yasunaga S and Burgdorff I. Maternal barbiturate utilization and neonatal withdrawal symptomatology. The Journal of Pediatrics 1972; 80: 190-197

Desmond MM and Wilson GS. Neonatal Abstinence Syndrome: Recognition and Diagnosis, Addictive Diseases: an International Journal 1975; 2(1): 113-121

Dinsmoor MJ. Hepatitis C in pregnancy. *Curr Women Health Rep* 2001; Aug 1(1): 27-30.

Dixon SD. Effects of transplacental exposure to cocaine and methamphetamine on the neonate. *West J Med* 1991; 150: 436-442

Doberczak TM, Thornton JC, Bernstein J, Kandall SR. Impact of maternal drug dependence on birth weight and head circumference of offspring. *Am J Dis Child* 1987; 141: 1163-1167.

Doberczak TM, Shanzer S, Cutler R, Senie RT, Loucopoulos JA, Kandall SR. One-year follow-up of infants with abstinence-associated seizures. *Arch Neurol*. 1988; 45: 649-653

Doberczak TM, Kandall SR, and Wilets I. Neonatal opiate abstinence syndrome in term and preterm infants. *The Journal of Pediatrics* 1991; 118: 933-937.

Doberczak TM, Kandall SR, Friedmann P. Relationships between maternal methadone dosage, maternal-neonatal methadone levels, and neonatal withdrawal. *Obstet Gynecol*. 1993; 81: 936-940.

Dole VP and Nyswander ME. Rehabilitation of heroin addicts after blockade with methadone. *NY State J Med* 1966; 66 (15): 2011-2017.

Dole VP and Kreek MJ. Methadone plasma level: Sustained by a reservoir of drug in tissue. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973; 70: 10.

Dyer JE. Gamma-Hydroxybutyrate: a health-food producing coma and seizurelike activity. *Am J Emerg Med* 1991; 9: 321-324.

Ebrahim SH and Gfroerer J. Pregnancy-related substance use in the United States during 1996-1998. *Obstet Gynecol* 2003; Feb 101 (2): 374-379.

Estler C.-J. *Pharmakologie und Toxikologie*. Schattauer Verlag 1999

Evans AT and Gillogley K. Drug Use in Pregnancy : Obstetric Perspectives. *Clinics in Perinatology* 1991; March 18 (1)

Feigenbaum JJ and Howard SG. Gamma Hydroxybutyrate is not a Gaba agonist. *Progress in Neurobiology* 1996; 50: 1-7

Filipovich AH, Robinson L, Heinitz KJ. Tumors in patients with natural occurring immunodeficiency disorders: Report from the Immunodeficiency Cancer Registry. In: Muller H, Weber W, eds. *Familial Cancer*. Basel: Karger, 1985: 222-225

Finnegan LP. Narcotics dependence in pregnancy. *J Psychedelic Drugs* 1975; 7: 299- 311

Finnegan LP. Clinical effects of pharmacological agents on pregnancy, the fetus and neonate. *Ann NY Acad. Sci.* 1976; 281: 74-89

Finnegan LP. Neonatal abstinence. In: Nelson NM, ed.. *Current Therapy in Neonatal-Perinatal Medicine*. Philadelphia, Pa: BC Decker Inc, 1990: 314-320

Finnegan LP. Perinatal Substance Abuse: Comments and Perspectives. *Seminars in Perinatology* 1991; 15 (4) Aug: 331-339

Finnegan LP, Kron RE, Connaughton JF, Emich JP. Assessment and treatment of abstinence in the infant of drugdependent mother.

International Journal of Clinical Pharmacology and Biopharmacy
1975; 12: 19-32

Finnegan LP and Kandall SR. Maternal and neonatal effects of alcohol and drugs. In: Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB eds.. Substance Abuse: A Comprehensive textbook, ed 2. Baltimore: Williams and Wilkins, 1992

Ford DH and Rhines RK. Prenatal exposure to methadone HCL in relationship to body and brain growth in the rat. Acta neurol. Scand. 1979; 59: 248-262

Frank DA, Bauchner H, Parker S, Huber AM, Kyei-Aboagye K, Cabral H, Zuckerman B. Neonatal body proportionality and body composition after in utero exposure to cocaine and marijuana. J Pediatr 1990; 117: 622-626

Frank DA, Zuckerman BS, Amaro H, Aboagye K, Bauchner H, Cabral H, Fried L, Hingson R, Kayne H, Levenson SM, Parker S, Reece H, Vinci R. Cocaine use during pregnancy: prevalence and correlates. Pediatrics 1988; 82: 888-895

Free T, Russel F, Mills B, Hathaway D. A deskriptive study of infants and toddlers exposed prenatally to substance abuse American journal of Maternal Child Nursing 1990; 15: 245-249

Freier MC, Griffith DR, Chasnoff IJ. In Utero Drug Exposure: Developmental Follow-up and Maternal-Infant Interaction. Seminars in Perinatology 1991; 15(4): 310-316

Fried PA. Marijuana Use During Pregnancy: Consequences for the Offspring. Seminars in Perinatology 1991; Aug 15 (4): 280-287

Fried PA, Innes KS, Barnes MV. Soft use prior to and during pregnancy: a comparison of samples over the four year period. *Drug Alc Dep* 1984; 13: 161

Fried PA, O'Connell CM, Watkinson B. 60-72 Month follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes and alcohol. *Developmental and Behavioral Pediatrics* 1992; 13(6): 383-391

Friedler G and Wheeling HS. Behavioral Effects in Offspring of Male Mice Injected with Opioids Prior to Mating. Protracted Effects of Perinatal Drug Dependence. *Pharmacology and Biochemistry and Behavior* 1979; 11: 23-28

Fulroth R, Phillips B, Duranc DJ. Perinatal outcomes of infants exposed to cocaine and/ or heroin in utero. *Am J Dis Child* 1989; 143: 905-910

Gallimberti L, Canton G, Gentile N, Ferri M, Cibin M, Ferrara SD, Fadda F, Gessa GL. Gamma-hydroxybutyric acid for treatment of alcohol withdrawal syndrome. *Lancet (Engl.)* 1989; 2 (8666): 787-789

Gilman AG, Goodman LS, Gilman A. *The pharmacological basis of therapeutics*, 6 th edn. Macmillan, 1980.

Glantz JC and Woods JR. Obstetrical Issues in Substance Abuse *Pediatric Annals* 1991; 20 (10): 531-539

Glass L, Rajegowda BK, Evans HE. Absence of respiratory distress syndrome in premature infants of heroin-addicted mothers. *Lancet* 1971; 2: 685

Glass L, Rajegowda BK, Kahn EJ, Floyd MV. Effect on heroin withdrawal on respiratory rate and acid-base status in newborn. N Engl J Med 1972; 286 (14): 746-748

Glass L, Rajegowda BK, Mukherjee TK. Effect of heroin on corticosteroid production in pregnant addicts and their fetuses. Am J Obstet Gynecol 1973; 117: 416

Gluck L and Kulovich MV. Lecithin/Spingomyelin ratios in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancy. Am Obstet Gynecol 1973; 115: 539-546.

Graham K, Koren G, Klein J, Schneiderman J, Greenwald M. Determination of gestational cocaine exposure by hair analysis. JAMA 1989; 262 (23): 3328-3330.

Grimmer I, Bühner C, Aust G, Obladen M. Hearing in newborn infants of opiate-addicted mothers. Eur J Pediatr 1999; 158: 653-657

Gross SJ, Kosmetatos N, Grimes CT, Williams ML. Newborn head size and neurological status. Predictors of growth and development of low birth weight infants. Am J Dis Child 1978; 132 (8): 753-756

Gupta S, Grieco MH, Cushman P. Impairment of rosette-forming T lymphocytes in chronic marijuana smokers. N Engl J Med 1974; 291: 874-871

Hack M, Breslau N, Weissman B, Aram D, Klein N, Borawski E. Effect of low birth weight and subnormal head circumference on cognitive abilities at school age. N Engl J Med 1991; 325: 231-237

Hadeed AJ and Siegel SR. Maternal cocaine use during pregnancy: effect on the newborn infant. *Pediatrics* 1989; 84 : 205-210

Hagopian GS, Wolfe HM, Sokol RJ, Ager JW, Wardell JN, Cepeda EE. Neonatal Outcome Following Methadone Exposure In Utero. *The Journal of Maternal- Fetal Medicine* 1996; 5: 348-354

Hamburg M and Tallman JF. Chronic morphine administration increases the apparent number of alpha-2-adrenergic receptors in rat brain. *Nature* 1981; 291: 493-495.

Hans HL. Developmental consequences of prenatal exposure to methadone. *Annals New York Academy of Sciences* 1989; 562: 195-207

Hans SL. Prenatal drug exposure: Behavioral functioning in late childhood and adolescence. *NIDA Res Monogr* 1996; 164: 261

Harper RG, Solish G, Feingold E, Gersten-Woolf NB, Sokal MM. Maternal ingested methadone, body fluid methadone, and neonatal withdrawal syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1977; 129: 417-424

Herzlinger RA, Kandall SR, Vaughton HG. Neonatal seizures associated with narcotic withdrawal. *J Pediatrics* 1971; 91: 638-641

Hingson R, Zuckerman B, Amaro H, Frank DA, Kayne H, Sorenson JR, Mitchell J, Parker S, Morelack S, Timperi R. Maternal marijuana use and neonatal outcome: uncertainty posed by self-reports. *Am J Public Health* 1986; 76 (6): 667-669

Hoder EL, Leckman JF, Ehrenhantz R, Kleber H, Cohen D and Poulsen J. Clonidine treatment of neonatal abstinence syndrome. *Psychiatry Research* 1984; 13: 243-251

Hoegerman G, Wilson CA, Thurmond E, Schnoll SH. Drug-exposed neonates. West J Med 1990; 52: 559-564

Hulse GK, Milne E, English DR, Holman CD. The relationship between maternal use of heroin and methadone and infant birth weight. Addiction 1997; 92: 1571-1579

Innocent Addicts. High Rate of Perinatal Drug Abuse Found. National Association for Perinatal Addiction Research and Education; 1998.

Jaffe JH. Narcotic Analgesics. In: Goodman LS, Gilman A eds.. Pharmacological Basis of Therapeutics, ed 4. New York: Macmillan Co, 1970: 260

Jaffe HJ and Martin WR. Opioid analgesics and antagonists. In: Gilman AG, Goodman LS, Roll TW, Muraol F, eds.. The Pharmacological basis of therapeutics. New York: Macmillan Publishing Co, 1985: 205: 577-586

Johnson HL, Diano A, Rosen TS. 24-Month Neurobehavioral Follow-Up of Children of Methadone-Maintained Mothers, Infant Behavior and Development 1984; 7: 115-123

Johnson K, Gerada C, Greenough A. Treatment of neonatal abstinence syndrome. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed Jan 2003; 88 (1): F2-5

Kalra MA and Hart LL. Gammahydroxybutyrate in narcolepsy. Ann Pharmacother 1992; 26 (5): 647-648

Kaltenbach K and Finnegan LP. Perinatal and Developmental Outcome of Infants Exposed to Methadone In-Utero. Neurotoxicology and Teratology 1987; 9 : 311-313

Kaltenbach K and Finnegan LP. Children exposed to methadone in utero: Assessment of developmental and cognitive ability. The Annals of New York Academy of sciences 1989; 562: 360-363

Kaltenbach K., Berghella V., Finnegan L. Opioid dependence during pregnancy: effects and management, Obstetrics and Gynecology Clinics of North America March 1998; 25 (1): 139-150

Kandall SR. Treatment strategies for drug-exposed neonates Clin Perinatol 1999; 26(1):231-243

Kandall SR. Late complications in passively addicted infants. In: Rementeria JL ed.. Drug Abuse in Pregnancy and the Neonate. St. Louis: CV Mosby, 1977: 116

Kandall SR, Albin S, Gartner LM, Lee K-S, Eidelman A, Lowinson J. The narcotic-dependent mother: fetal and neonatal consequences. Early Hum Dev 1977; 1: 159

Kandall Sr, Albin S, Lowinson J, Berle B, Eidelman AI, Gartner LM. Differential effects of maternal heroin and methasdons use on birth weight. Pediatrics 1976; 58 (5): 681-685

Kandall SR, Doberczak TM, Jantunen M, Stein J. The methadone maintained pregnancy Clin Perinatol 1999; 26(1): 173-183

Kandall SR, Doberczak TM, Mauer KR, Strashum RH and Korts DC. Opiate versus CNS depressant therapy in neonatal drug abstinence syndrome. American Journal of Diseases of Children 1983; 137: 378-382

Kattner E. Befunde bei Neugeborenen nach Drogenabusus bzw.- entzug bei der Mutter. Gynäkologe 1991; 24: 334-338

Kayemba-Kay's S and Lacllyde JP. Buprenorphine withdrawal syndrome in newborns: a report of 13 cases. *Addiction* Nov. 2003; 98 (11): 1599-1604

Kempley S. Methadone maintenance treatment. Pregnant women taking methadone should be warned about withdrawal symptoms in babies. *BMJ (England)* 18. Feb. 1995; 310: 464

Koren G. Fetal toxicology of environmental tobacco smoke. *Curr Opin Pediatr* 1995, 7: 128-131

Kreek MJ. Plasma and urine levels of methadone. *N Y St J Med* 1973; 23: 2773-2777

Kreek MJ. Methadone Disposition During the Perinatal Period in Humans. *Protracted Effects of Perinatal Drug Dependence. Pharmacology and Biochemistry and Behavior* 1979; 11: 7-13

Kreek MJ, Sleisenger MH, Jeffries GH. Recurrent cholestatic jaundice of pregnancy with demonstrated estrogen sensitivity. *Am. J. Med.* 1967; 43: 795-803

Kreek MJ, Schechter A, Gutjahr CL, Bowen D, Field F, Queenan J, Merkatz I. Analyses of Methadone and Other Drugs in Maternal and Neonatal Body Fluids: Use in Evaluation of Symptoms in a Neonate of Mother Maintained on Methadone. *Amer. J. Drug and Alcohol Abuse* 1974, 1 (3): 409-419

Lacroix I, Berrebi A, Chaumerliac C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Damase-Michel C. Buprenorphine in pregnant opioid-dependent women : first results of a prospective study, *Addiction (England)* Feb. 2004; 99 (2): 239-244.

Laken MP, McComish JF, Ager J. Predictors of Prenatal Substance Use and Birth Weight During Outpatient Treatment. *Journal of Substance abuse Treatment* 1997; 14 (4) : 359-366

Laskus T, Radkowski M, Lupa E, Cianciara J, Slusarczyk J. Markers of hepatitis A infection in drug addicts. *Pol Tyg Lek* 1993 Mar 15-29; 48 (11-13): 261-262.

Latt NC, Spencer JD, Beeby PJ, Mc Caughan GW, Saunders JB, Collins E, Cossart YE. Hepatitis C in injecting drug-using women during and after Pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15 (2): 175-181.

Lee MI, Stryker JC, Sokol RJ. Perinatal care for narcotic-dependent gravidas. *Perinatal* Nov-Dez. 1985; 35-40

Legido A. Exposicion intrauterina a drogas, *Rev. Neurol.* May 1997; 25 (141): 691-702

Levy M and Koren G. Obstetric and neonatal effects of drug of abuse. *Emerg Med Clin North Am* 1990; 8: 633

Lewy M and Spino M. Neonatal withdrawal syndrome: Association drugs and pharmacologic management. *Pharmacotherapy* 1993; 13: 202-211

Lewis EG, Dustman RE, Beck EC. The effects of alcohol on visual and somato-sensory evoked responses. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1970; 28 (2): 202-205

Lewis KD, Bennett B, Schmeder NH. The care of infants menaced by cocaine abuse. *Am J Matern Child Nurs* 1989; 14: 324

Lifschnitz MH, Wilson GS, O'Brian Smith E, Desmond MM. Fetal and postnatal growth of children born to narcotic-dependent women *The Journal of Pediatrics* 1983; 102 (5): 686-691

Lifschnitz MH, Wilson GS, O'Brian Smith E, Desmond MM. Factors Affecting Head Growth and Intellectual Function in Children of Drug Addicts. Pediatrics 1985; 75 (2) : 269-274

Lifschnitz MH, Wilson GS, Smith EO, Desmond MM. Factors affecting head growth and intellectual function in children of drug addicts. Pediatrics 1985; 75: 269-274

Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR, Rosner R, Stubblefield PC, Ryan KJ. The association of marijuana use with the outcome of pregnancy. Am J Public Health 1983; 73: 1161-1164.

Lipper E, Lee K., Gartner LM, Grellong B. Determinants of neurobehavioral outcome in low birth weight infants Pediatrics 1981; 67 (4): 502-505

Little BB, Snell LM, Gilstrap LC. Methamphetamine abuse during pregnancy: outcome and fetal effects. Obstet Gynecol. 1988; 72: 541-544

Little BB, Snell LM, Rosenfeld CR, Gilstrap LC, Gant NF. Failure to recognize fetal alcohol syndrome in newborn infants. Am J Dis Child 1990; 144 (10): 1142-1146

Livesay S, Ehrlich S, Finnegan LP. Cocain and Pregnancy: Maternal and Infant Outcome. Pediatr. Res. 1987; 21: 387.

Lodge A, Marcus MM, Ramer CM. Part 2 Behavioral and Electrophysiological Characteristics of the Addicted Neonate Addictive Diseases: an International Journal 1975; 2(2): 235-255

Loustauneau A, Auricombe M, Daulouede JP and Tignol J. La buprenorphine est-elle une alternative potentielle a la methadone pour le traitement de la femme enceinte toxicomane ? Ann Med Interne Nov. 2002, 153 (7): 2S31-2S36

Lovell RA. Some neurochemical aspects of convulsions. In: Lajtha A ed.. Handbook of neurochemistry. New York: Plenum Press, 1971: 6: 63-102

Maas U, Kattner E, Koch S, Schäfer A, Obladen M. Pränatale Entwicklung und postnatale Morbidität bei neugeborenen HIV-positiver Mütter. Monatsschr Kinderheilkd 1990a; 138: 799

Maas U, Kattner E, Weingart-Jesse B, Schäfer A, Obladen M. Infrequent neonatal opiate withdrawal following maternal methadone detoxification during pregnancy J Perinat Med 1990b; 18: 111-118

Mack G, Thomas D, Giles W, Buchanan N. Methadone levels and neonatal withdrawal in the newborn. J Paediatr Child health 1991; 27: 96-100

Madden JD, Chappel JN, Zuspan F, Gumpel J, Mejia A, Davis R. Observation and treatment of neonatal narcotic withdrawal. Am J Obstet Gynecol 1977; 127: 199-201

Malpas TJ, Darlow BA, Lennox R, Horwood LJ. Maternal Methadone Dosage and Neonatal Withdrawal. Australian NZ. J Obstet Gynaecol 1995; 35 (2): 175-177

Martin Mardomingo MA, Solis Sanchez G, Malaga Guerro S, Cuadrillero Quesada C, Perez Mendez C, Matesanz Perez JL. Drug abuse in pregnancy and neonatal morbidity: epidemiologic changes in the last ten years. An Pediatr (Barc) 2003; Jun 58(6): 574-579.

Mayes LC and Carroll KM. Neonatal Withdrawal Syndrome in Infants Exposed to Cocaine and Methadone. Substance Use and Misuse 1996; 31 (2): 241-253

McGinty JF and Ford DH. Effects of prenatal methadone on rat brain catecholamines. Dev. Neurosci. 1980; 3: 224-234.

Mills JL, Graubard BI, Harley EE, Rhoads GG, Berendes HW. Maternal alcohol consumption and birth weight. JAMA 1984; 252: 1875-1879

Milochik JA. The effects of smoking on drug metabolism. The Canadian Journal of Hospital Pharmacy 1981; 24: 144-149.

Mitchell AA, Louik C, Lacouture P, Slone D, Goldman P, Shapiro S. Risks to children from computed tomographic scan premedication. JAMA 1982; 247 (17): 2385-2388

Mitchell M, Sabbagha RE, Keith L, MacGregor S, Mota JM and Minoque J. Ultrasonic growth parameters in fetuses of mothers with primary addiction to cocaine. Am J Obstet Gynecol. 1988; 159: 1104-1109

Moore TR, Song J, Miller L, Key TC, Resnik R. hemodynamic effects of intravenous cocaine on the pregnant ewe and fetus. Am J Obstet Gynecol. 1986; 155: 883.

Murison G, Chubb CBH, Maeda S, Gemmell MA, Huberman E. Cannabinoids induce incomplete maturation of cultured human leukemia cells. Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84: 5414-5418

Naeye RL. Malnutrition, a probable cause of fetal growth retardation. Arch. Pathol. 1965; 79: 284-291

Naeye RL and Blanc WA. Maternal nutrition and fetal growth. Pediatr Res 1973a; 7 : 307

Naeye RL, Blanc WA, LeBlanc W. Heroin and the fetus. Pediatr Res 1973b; 7 : 321

Naeye RL, Blanc W, Leblanc W, Khatamee MA. Fetal complications of maternal heroin addiction: Abnormal growth, infections, and episodes of stress. *J Pediatr* 1973c; 83: 1055-1061

Nassogne MC, Gressens P, Evrard P, Courtoy PJ. In contrast to cocaine, prenatal exposure to methadone does not produce detectable alterations in developing mouse brain, *Developmental Brain Research* 1998; 110: 61-67

Nelson LB, Ehrlich S, Calhoun JH, Matteucci T, Finnegan LP. Occurrence of strabismus in infants born to drug dependent women. *Am J Dis Child* 1987; 141: 175

Nielsen HC, Wiriyathian S, Rosenfeld R, Leveno K and Garriott JC. Chlorpromazine excretion by the neonate following chronic in utero exposure. *Pediatric Pharmacology* 1983; 3: 1-5

Olofsson M, Buckley W, Andersen GE, Friis-Hansen B. Investigation of 89 children born by drug- dependent mothers.I. Neonatal Course. *ACTA Pediatr Scand* 1983; 72 : 403-406.

Olsen GD. Methadone binding to human plasma proteins. *Clin. Pharm. Ther.* 1973; 14: 338-343.

Ornoy A, Michailevskays V, Bar-Hamburger R, Harel S. The Developmental outcomes of children born to heroin-dependent mothers, raised at home or adopted. *Child Abuse and Neglect* 1996; 20(5): 385-396

Ostrea EM. Testing for Exposure to illicit drugs and other agents in the neonate: a review of laboratory methods and the role of meconium analysis. *Curr Probl Pediatr* 1999; Feb 29 (2): 37-56

Ostrea EM, Chavez CJ, Strauss ME. A study of factors that influence the severity of neonatal narcotic withdrawal. *J Pediatr.* 1976; 88(4):642-645

Ostrea EM and Chavez CJ. Perinatal problems (excluding neonatal withdrawal) in maternal drug addiction : A study of 830 cases. *J Pediatr* 1979; 94: 292-295

Ostrea EM, Porter T, Balum J, Wardell JN, Bottoms S. Effect of chronic maternal drug addiction on placental drug metabolism. *Dev Pharmacol Ther* 1989a; 12: 42

Ostrea EM, Brady MJ, Parks PM, Asenio DC, Naluz A. Drug screening of meconium in infants of drug-dependent mothers: an alternative to urine testing. *J Pediatr.* 1989b; 115: 474-477

Ostrea EM, Ostrea AR, Simpson PM. Mortality within the first 2 years in infants exposed to cocaine, opiates, or cannabinoid during gestation. *Pediatrics* 1997; 100: 79

Othman BM and Monem FS. Prevalence of hepatitis C virus antibodies among intravenous drug abusers and prostitutes in Damascus, Syria. *Saudi Med J* 2002 Apr; 23(4): 393-395.

Papoz L, Eschwege E, Pequignot G, Barrat J and Schwartz D. Maternal smoking and birth weight in relation to dietary habits 1982; 142: 870-876

Pedersen J and Bandstrup E. Foetal mortality in pregnant diabetics. *Lancet* 1956; 1: 607

Pelkonen O, Kaltiala E, Larmi T, Kaarki N. Comparison of activities of drug metabolizing enzymes in human fetal and adult livers. *Clin Pharmacol. Ther.* 1973; 14: 840-846

Perlmutter JF. Heroin addiction and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1974; 29: 439- 446

Peters MA. The effect of maternally administered methadone on brain development in the offspring. *J Pharmacol Exp Ther* 1977; 203: 340-346

Pierson PS, Howard P, Klaber HD. Sudden death in infants born to methadone maintained addict. *JAMA* 1972: 1733

Pinto F, Torrioli MG, Casella G, Tempesta E, Fundaro C. Sleep in babies born to chronically heroin addicted mothers: a follow up study. *Drug Alcohol Depend* 1988; 21: 43-47

Pond SM, Kreek MJ, Tong TG, Raghunath J, Benowitz NL. Altered methadone pharmacokinetics in methadone- maintained women. *J Pharmacol Exp Ther (United States)* 1985; 233 (1): 1-6

Post RM. Cocaine psychoses: a continuum model. *Am J Psychiatry* 1975; 132: 225

Prechtl HFR. Assessment methods for the newborn infant a critical evaluation. In: Stratton P ed.. *Psychobiology of the human newborn*. New York: John Wiley, 1982: 21-52

Reisine T and Pasternak G. Opioid analgesics and antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE eds.. *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed 9. New York: Mc Graw-Hill, 1996: 544

Rementeria JL and Bhatt K. Withdrawal symptoms in neonates from intrauterine exposure to diazepam. *J Pediatr* 1977; 90: 123-213

Resnik R, Brink GW, and Wilkes M. Catecholamine- medicated reduction uterine blood flow after nicotine infusion in the pregnant ewe. J Clin Invest 1979; 63: 1133-1136

Reynolds JEF: Martindale- The Extra Pharmacopoeia. 31st ed. Royal Pharm Soc London, UK 1996: 1264

Richardson BS, O`Grandy JP, Olsen GD. Fetal breathing movements and the response to carbon dioxide in patients on methadone maintenance. Am J Obstet Gynecol 1984; 150 (4): 400-405

Ritchie JM and Greene NJ. Localanesthetics. In: Gilman AG, Goodman LS eds.. The pharmacologic basis of therapeutics. 6 th ed. New York: MacMillan, 1980: 300-320

Ritchie JM and Greene NJ. Localanaesthetics: In: Goodman LS, Gilman AG, Rall TW, Murad R eds.. The pharmacologic basis of therapeutics. 7 th edition. New York: MacMillan, 1985: 309

Robins L and Mills J. Effects of in utero exposure to street drugs. Am J Public Health 1993; 83: 2-32

Robinson LL, Buckley JD, Kaigle AE. Maternal drug use and risk of childhood nonlymphoblastic leukemia among offspring Cancer 1989; 63: 1904-1910

Robinson SE, Guo H, Spencer RF. Prenatal exposure to methadone delays the development of striatal cholinergic neurons. Dev. Brain Res. 1993; 76: 239-248

Rohrmeister K, Bernet G, Langer M, Fischer G, Weninger M, Pollak A. Opiatabhängigkeit in der Schwangerschaft- Konsequenzen für das Neugeborene, Z Geburtsh Neonatol 2001; 205: 224-230

Rommelspacher H. Pharmakologie der Drogen (Heroin, L-Methadon, Kokain, Haschisch) und deren Auswirkungen auf Schwangere, Fetus und Neugeborenes. Gynäkologe 1991; 24: 315-321

Ronkin S, FritzSimmons J, Wagner R, Finnegan L. Protecting mother and fetus from narcotic abuse. Contemporary Obstetrics and Gynecology. 1988; 31: 178-187

Rosen TS and Johnson HL. Children of methadone-maintained mothers: Follow-up to 18 months of age, Journal of Pediatrics 1982; 101: 192-196

Rosen MI, Pearsall HR, Woods SW, Kosten TR. The Effect of Gamma Hydroxybutyric Acid on Naloxone- Precipitated Opiate Withdrawal Neuropsychopharmacology 1996; 14 (3): 187-193

Rosen TS and Pippenger CE. Pharmacologic observations on neonatal withdrawal syndrome. J Pediatr 1976; 88: 1044-1048

Rosen TS and Pippenger CE. Disposition of methadon and ist relationship to severity of withdrawal in the newborn. Addictive Diseases 1975: an International Journal (2): 169-178

Rosenman SJ and Smith CB. C-Catecholamine synthesis in mouse brain during morphine withdrawal. Nature 1972; 240: 153

Ryan L, Ehrlich S, Finnegan L. Cocaine abuse in pregnancy: Effects on the fetus and newborn. Neurotoxicol. Teratol. 1987; 9: 295-299

Ryan RM, Wagner CL, Schultz JM, Varley J, Di Preta J, Sherer DM, Phelps DL, Kwong T. Meconium analysis for improved identification of infants exposed to cocain in utero. J Pediatr. 1994; 125: 435-440

Sastry BV. Placental toxicology: tobacco smoke, abused drugs, multiple chemical interactions, and placental function. *Reprod Fertil Dev* 1991; 3 : 355-372

Schardein JL. Chemically induced birth defects. New York: Decker, 1985

Scher MS, Richardson GA, Coble PA, Day NL, Stoffer DS. The effects of prenatal alcohol and marijuana exposure: Disturbances in neonatal sleep, cycling and arousal. *Pediatr Res* 1988; 24 (1): 101-105

Schiff D, Chan G, Stern L. Fixed drug combinations and the displacement of bilirubin from albumin. *Pediatrics* 1971; 48: 139

Schneider JW and Hans SL. Effects of prenatal exposure to opioids on focused attention in toddlers during free play *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics* 1996; 17(4): 240-247

Shan NS, Donald A, Bertolatus JA, et al. Tissue distribution of levo-methadone in non-pregnant and pregnant female and male mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1975; 199: 103

Sherman IA, Saibil FG, Janossy TI. Gamma-Hydroxybutyrate mediated protection of liver function after long-term hypothermic storage. *Transpl (United States)* 1994; 57(1): 8-11

Siddiqi TA and Tsang RC. Babies of Substance-Abusing Mothers: An Overview. *Pediatric Annals* 1991 20 (10): 527-530

Slotkin TA. A critique. In: Research on treatment of narcotic addiction: State of the art. Cooper JR, Altman F, Brown BS and Czechowicz D eds.. National Institute on Drug Abuse. Rockville, MD: 1983

Slotkin TA, Whitmore WL, Savaggio M, Seidler FJ. Perinatal methadone addiction affects brain synaptic development of biogenic amine systems in rat. *Life Sci.* 1979; 24: 1223-1229

Smith BT and Torday JS. Factors affecting lecithin synthesis by fetal lung cells in culture. *Pediatr Res* 1974; 8: 848-851

Soepatmi S. Developmental outcomes of children of mothers dependent on heroin or heroin/methadone during pregnancy. *Acta Paediatr Suppl* 1994; 404; 36-39

Spielmann H, Steinhoff R, Schaefer C, Bunjes R. Taschenbuch der Arzneimittelerordnung in Schwangerschaft und Stillperiode, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1990

Stauber M. und Weingart-Jesse B. Psychosomatische Aspekte der Suchterkrankung während der Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett unter Berücksichtigung des weiteren Verlaufes *Gynäkologe* 1991, 24: 345-348

Steg N. Narcotic withdrawal reactions in the newborn. *Am J Dis Child.* 1957; 94: 286-288

Stewart DJ, Inaba T, Lucassen M, Kalow W. Cocaine metabolism: Cocaine and norcocaine hydrolysis by liver and serum esterases. *Clin Pharmacol. Ther.* 1979; 25: 464- 481

Stimmel B, Goldberg J, Murphy R, Teets K. Fetal outcome in narcotic dependent women: The importance of the type of maternal narcotic used. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1983; 9: 373-395

Strauss ME, Starr RH, Ostrea EM, Chavez CJ, Stryker JC. Behavioral concomitants of prenatal addiction to narcotics. *J Pediatr.* 1976; 89: 842-846

Strauss ME, Lessen M, Firestone JK, Chavez CJ, and Stryker JC.

- Children of methadone-treated women at five years of age
Protracted Effects of Perinatal Drug Dependence, Pharmacology,
Biochemistry and Behavior 1979; 11: 3-6
- Suffet F and Brotman R. A comprehensive care program for
pregnant addicts: obstetrical, neonatal, and child development
outcomes. Int J Addict 1984; 19 (2): 199-219
- Suguihara C and Bancalari E. Substance Abuse During Pregnancy:
Effects on Respiratory Function in the Infant Seminars in
Perinatology Aug 1991; 15 (4): 302-309
- Sutton LR and Hinderliter SA. Diazepam abuse in pregnant women on
methadone maintenance: implications for the neonate. Clin Pediatr
(Phila) 1990; 29: 108-111
- Suzuki K, Minei LJ, Johnson EE. Effect of nicotine upon uterine
blood flow in the pregnant rhesus monkey. Am J Obstet Gynecol
1980; 136: 1009-1013
- Szeto HH. Maternal-fetal pharmacokinetics and fetal dose-
response relationships. Ann NY Acad Sci. 1989; 562: 42-55
- Szeto HH, Umans JG, MacFarland JW. A comparison of morphine and
methadone disposition in the maternal-fetal unit. Am J Obstet
Gynecol 1982; 143: 700
- Taeusch HW, Carson SH, Wang NS, Avery ME. Heroin induction of
lung maturation and growth retardation in fetal rabbits. J
Pediatr 1973; 83: 869-875
- Tanley BW, Fried PA, Mount HTJ. Visual processing in children
prenatally exposed to marijuana and nicotine: A preliminary
report. Can J Public Health 1986; 77: 72

Taylor WA and Gold MS. Pharmacologic approaches to treatment of cocaine dependence West J Med May 1990, 173: 573-577

Theis JGW, Selby P, Ikizler Y, Koren G. Current management of the neonatal abstinence syndrome: a critical analysis of the evidence, Biol Neonate 1997; 71: 345-356

Tran JH. Treatment of Neonatal Abstinence Syndrome
J Pediatr Health Care 1999; 13(6): 295-302

Toubas PL, Duke JC, McCaffree MA, Mattice CD, Bendell D, Orr WC. Effects of maternal smoking and coffee habits on the infantile apnea: A retrospective study. Pediatrics 1986; 78(1): 159-163

Twarog FJ and Leung DYM. Anaphylaxis to a component of isoetharine (sodium bisulfite). JAMA 1982; 248: 2030

Umans JG and Szeto HH. Precipitated opiate abstinence in utero. Am J Obstet Gynecol 1985; 151: 441-444

United States Pharmaceutical Convention, Inc. USP dispensing information. Vol. I. Drug Information for the Health Care Professional, 1994: 3100-3101.

Van Baar AL. Development of Infants of Drug Dependent Mothers
J Child Psychol Psychiat 1990; 31 (6): 911-920

Van Baar AL and Graaff BMT. Cognitive development at preschool-age of infants drug-dependent mothers. Developmental Medicine and Child Neurology 1994; 36: 1063-1075

Van Baar AL, Fleury P, Ultee CA. Behaviour in first year after drug dependent pregnancy. Archives of Disease in Childhood 1989a; 64: 241-245

Van Baar AL, Fleury P, Soepatmi S, Ultee CA, Wesselman PJM. Neonatal behaviour after drug dependent pregnancy. Archives of Disease in Childhood, 1989b; 64: 235-240

Van Baar AL, Soepatmi S, Gunning WB, Akkerhuis GW. Development after prenatal exposure to cocaine , heroin and methadone. Acta paediatr Suppl 1994; 404: 40-46

Vargas GC, Pildes RD, Vidyasagar D, Keith LG. Effect of maternal heroin addiction on 67 liveborn neonates. Clin pediatr 1975; 14: 751-757

Verebely K, Volavka J, Mule S, Resnick R. Methadone in man: Pharmacokinetics and excretion studies in acute and chronic treatment. Clin Pharmacol 1975; 18(2): 180-190

Wagner CL, Katikaneni LD, Cox TH, Ryan RM. The impact of perinatal drug exposure on the neonate Obstetrics and Gynecology Clinics of North America 1998; 25: 169-195

Walsh RA. Effects of maternal smoking on adverse pregnancy outcomes: Examination of the criteria of causation. Hum Biol 1994; 66: 1059-1092.

Wang EC. Methadone Treatment During Pregnancy.
JOGNN Nov.-Dez. 1999; 28 (6): 615-622

Weingart-Jesse B, Stauber M, Hiller K, Jakobs U, Lutz R. Drogensubstitution und Entzug in der Schwangerschaft Gynäkologie 1991; 24: 322-326

Wetherington CL, Smeriglio VL, Finnegan LP. Behavioral Studies of Drug-exposed Offspring: Methodological Issues in Human and Animal Research. Rockville, MD: National Institute of Drug Abuse, National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services, 1996

Wilson GS. Somatic growth effects of perinatal addiction. *Addict Dis.* 1975; 2: 333-345

Wilson GS. Clinical Studies of Infants and Children Exposed Prenatally to Heroin, *Annals New York Academy of Sciences (US)* 1989; 562: 183-194

Wilson GS, Desmond MM, Wait RB. Follow-up of methadone-treated and untreated narcotic-dependent women and their infants: Health, developmental and social implications. *Journal of Pediatrics* 1981; 98 (5): 716-722

Wilson GS, McCreary R, Kean J, Baxter JC. The development of preschool children of heroin-addicted mothers: A controlled study. *Pediatrics* 1979; 63: 135-141

Woods JR, Plessinger MA, Clark KE. Effects of cocaine on uterine blood flow and fetal oxygenation. *JAMA* 1987; 257: 957

Wysowski DK, Flynt JW, Goldfield M, Altman R, Davis AT. Epidemic neonatal hyperbilirubinemia and use of a phenolic disinfectant detergent. *Pediatrics* 1978; 61(2): 165-170

Zagon IS and McLaughlin PJ. Neuronal cell deficits following maternal exposure to methadone in rats. *Experientia* 1982; 38: 1214-1216

Zagon IS and McLaughlin PJ. Perinatal methadone exposure and brain development: biochemical study. *J Neurochem.* 1978; 31: 49-54

Zelson C, Lee SJ, Casalino M. Comparative effects of maternal intake of heroin and methadone. *New Engl J Med* 1973; 289 (23): 1216-1220

Zimmermann EF. Substance abuse in pregnancy: teratogenesis. *Pediatr Ann* 1991; 20(10): 541-544, 546-547

Zuckerman B and Bresnahan K. Developmental and behavioral consequences of prenatal drug and alcohol exposure. *Pediatr Clin North Am* 1991; 6: 1387.

Zuckerman B, Frank DA, Hingson R, Amaro H. Effects of maternal marijuana and cocaine use on fetal growth. *New Engl J Med* 1989; 320: 762-768

Zuspan FS, Gumpel JA, Mejia-Zelaya A, Madden J, Davis R. Fetal stress from methadone withdrawal. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 122: 43-46

7) Danksagung:

Herrn Professor Dr. Dr. Peter Bartmann möchte ich herzlich danken, dass er mir mit der Untersuchung der Auswirkungen beim neonatalen Entzugssyndrom ein interessantes Thema in bezug auf meine künftige berufliche Tätigkeit gegeben hat.

Mein besonderer Dank für die hervorragende Betreuung geht an Herrn Priv. Doz. Dr. Axel Heep, der mir vor allem bei der Ausarbeitung und Konkretisierung der themenspezifischen Fragestellungen mit fachlichen Rat zur Seite gestanden hat und sich stets viel Zeit genommen hat, die Ergebnisse meiner Untersuchungen ausführlich zu besprechen.

Für die zeitweise Überlassung ihres Computers, ihrer großen Hilfsbereitschaft bei der Beschaffung der Patientenakten sowie bei der Korrespondenz mit den Müttern dieser Untersuchung möchte ich Frau Dahmen sehr herzlich danken.

Frau Nicolay aus dem Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie der Universität Bonn möchte ich für die engagierte Beratung und Unterstützung bei der Erstellung der statistischen Auswertungen danken.

Einigen Mitarbeitern der Abteilung für Neonatologie und des Zentrums für Kinderheilkunde der Universität Bonn, danke ich, dass sie mir die Einsicht in die benötigten Krankenakten und Geburtenbücher ermöglicht haben.

Herrn Freiberg vom Sozialdienst der Universität Bonn gilt mein Dank für die bereitwillige Unterstützung bei der zum Teil notwendigen weitergehenden Datenrecherche.

An dieser Stelle möchte ich mich auch bei den Müttern bedanken, die bereit waren, an den für die Gesamtbeurteilung nicht unwichtigen Nachuntersuchungen teilzunehmen.

Nicht zuletzt gilt mein herzlicher Dank meinen Eltern Hartmut und Edda Busse, meinem Freund Imanol Izaola Gonzalez sowie meinen ehemaligen Studienkolleginnen Claudia Passinger und Carola Kenn, die durch ihre freundschaftliche Unterstützung und kritischen Anmerkungen mit zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.