

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Zentrum der Kinderheilkunde
Klinik für Kinderkardiologie
Direktor: Prof. Dr. med. Roland Hofstetter

**Therapie des Neonatalen Entzugssyndroms
mit Clonidin und Chloralhydrat**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von

Anne Kathrin Keinhorst

aus Bochum

Frankfurt am Main 2010

Dekan: Prof. Dr. Josef M. Pfeilschifter
Referent: Prof. Dr. Roland Hofstetter
Korreferent: Prof. Dr. Rolf Schlößer

Tag der mündlichen Prüfung: 21.09.2010

Meinen Eltern

Inhalt

1. Einleitung.....	3
1.1 Das neonatale Entzugssyndrom.....	3
1.2 Pathophysiologie des neonatalen Entzugssyndroms.....	5
1.3 Postnatale Folgeerscheinungen des Drogenabusus beim Neugeborenen.....	7
1.3.1 Geburtsgewicht.....	7
1.3.2 Schlafverhalten.....	7
1.3.3 Einfluss auf das ZNS.....	9
1.3.4 Krampfanfälle.....	10
1.3.5 Hyperphagie.....	10
1.3.6 Frühgeburtlichkeit.....	11
1.4 Evaluierung und Bewertung des neonatalen Entzugssyndroms: der Finnegan-Score.....	11
1.5 Therapie des neonatalen Entzugssyndroms.....	12
1.5.1 Nicht medikamentöse Therapie.....	12
1.5.2 Medikamentöse Therapie.....	13
1.5.2.1 Morphin und Morphinderivate.....	13
1.5.2.2 Barbiturate.....	15
1.5.2.3 Neuroleptika.....	15
1.5.2.4 Adrenorezeptor-Agonisten.....	16
1.5.2.5 Hypnotika.....	17
1.6 Fragestellungen / Ziel der Arbeit.....	18

2. Patienten und Methodik.....	19
2.1 Patienten.....	19
2.2 Gruppenbildung.....	19
2.3 Medikation und Dosierung.....	20
2.4 Untersuchungsverfahren.....	21
2.4.1 Finnegan-Score.....	21
2.5 Statistische Auswertung.....	22
3. Ergebnisse.....	23
3.1 Deskriptive Statistik des Kollektivs.....	23
3.2 Geburtsdaten.....	23
3.3 Maternaler Drogenkonsum.....	25
3.4 Komorbidität.....	26
3.5 Therapievergleich.....	26
4. Diskussion.....	34
5. Zusammenfassung / Summary.....	39
6. Abkürzungsverzeichnis.....	41
7. Literaturverzeichnis.....	42
8. Anhang.....	49
Danksagung.....	49
Lebenslauf.....	50
Schriftliche Erklärung.....	51

1. Einleitung

1.1 Das neonatale Entzugssyndrom

Zum neonatalen Entzugssyndrom kommt es in Folge eines maternalen Drogenabusus, der über den transplazentaren Stoffaustausch eine Abhängigkeitsentwicklung des Feten bewirkt. Die Entzugssymptomatik des Neugeborenen resultiert aus der postnatalen, plötzlichen Drogenabstinenz.

Auslöser des neonatalen Entzugssyndroms sind Drogen, die das zentrale Nervensystem stimulieren (z.B. Kokain und Amphetamine), Opiate (z.B. Heroin und Methadon), Drogen mit sedierender Wirkung (z.B. Barbiturate) sowie Cannabinoide (Tran, 1999).

Die Entzugssymptomatik des Neugeborenen zeigt sich klinisch durch zentralnervöse, gastrointestinale, respiratorische und autonome Dysfunktionen. Die Symptome sind in der folgenden Tabelle ausführlich dargestellt.

Zentralnervöse Symptome	Irritabilität, Hyperaktivität
	Tremor
	Kontinuierliches, schrilles Schreien
	Muskeltonus erhöht
	Saugreflex unkoordiniert
	Krampfanfälle
	Dysphorie
Gastrointestinale Symptome	Diarrhoe
	Erbrechen
	Appetitlosigkeit
Respiratorische Störungen	Atmung irregulär
	Hypersekretion
	Tachypnoe
Allgemeinsymptome	Niesen
	Gähnen
	Schlaf- Wachrhythmus gestört
Autonome Störungen	Fieber
	Verstopfte Nase
	Schwitzen
	Tachykardie

Tabelle 1: Klinische Symptome (American Academy of Pediatrics, 1998)

Zur Anzahl der Schwangerschaften opiatabhängiger Mütter gibt es nur Schätzungen. In Deutschland wird von 3-5 Fällen pro 1000 Geburten ausgegangen (Hessische Landesstelle für Suchtfragen, 2006).

Zwischen 30% (Strauss et al., 1974) und 80% (van Baar et al., 1989) der Neugeborenen drogenabhängiger Mütter entwickeln ein therapiebedürftiges neonatales Entzugssyndrom.

Nach mütterlicher Methadoneinnahme treten die ersten Symptome beim Neugeborenen in der Regel 48 bis 72 Stunden nach der Geburt auf (Tran, 1999) bzw. 3-5 Tage nach der letzten Drogeneinnahme der Mutter (Hoegerman et al., 1990).

Dauer und Schweregrad der Entzugssymptomatik ist abhängig von Art, Eliminationshalbwertszeit, Zeitpunkt und Zeitdauer der mütterlichen Drogeneinnahme (Wagner et al., 1998).

Seit den siebziger Jahren wird Methadon zur Behandlung heroinabhängiger, schwangerer Frauen eingesetzt. Die lange Eliminationshalbwertszeit des Methadon, welche die Fluktuationen des mütterlichen Serumspiegels minimiert, hilft, die Entzugerscheinungen des Neugeborenen zu verhindern (Kaltenbach, Finnegan, 1989). Außerdem sinken Geburtskomplikationen, Neugeborenenmorbidity und –mortalität (Kaltenbach et al., 1998).

Inwiefern die mütterliche Methadondosis in direktem Zusammenhang zu Intensität und Dauer der kindlichen Entzugssymptomatik steht, wird kontrovers diskutiert. Im Jahr 2002 zeigte eine Studie, dass 90 % der Neugeborenen Therapiemaßnahmen benötigten, deren Mütter mehr als 40 mg/d Methadon einnahmen, wohingegen nur 44 % einer Therapie bedurften bei mütterlicher Dosis von 20-39 mg/d und sogar nur 12 % bei einer Dosis unter 20 mg/d (Dashe et al., 2002).

Demgegenüber steht eine Studie, die zeigt, dass sowohl Auftreten als auch Dauer der kindlichen Entzugssymptomatik bei mütterlicher Einnahme von mehr als 80 mg/d und weniger als 80 mg/d Methadon sich nicht unterscheiden (Berghella et al. 2002). Eine dritte Studie untersuchte den Zusammenhang der letzten mütterlichen präpartalen Methadoneinnahme zur kindlichen Behandlungsdauer. Pro 5,5 mg höherer Methadondosis bei der letzten präpartalen Einnahme bewirkt eine um einen Tag längere Behandlungsdauer des Kindes (Lim et al., 2008).

Über die Häufigkeit des neonatalen Entzugssyndroms gibt es keine genauen Daten. Ebenso wenig gibt es evidenzbasierte Behandlungskonzepte. Zahlreiche Medikamente werden zur Behandlung des neonatalen Entzugssyndroms eingesetzt. In sehr wenigen Fällen ist die Effektivität dieser Medikamente durch kontrollierte und randomisierte Studien belegt.

1.2 Pathophysiologie des neonatalen Entzugssyndroms

Die Plazenta ist ein aktives Organ mit vielen metabolischen Funktionen. Sie produziert Hormone, die bei Oxidation, Reduktion, Hydrolyse und Konjugation von Drogen eine wichtige Rolle spielen. Als grobe Regel gilt, dass alle Stoffe, die die Plazenta passieren können, auch die Blut-Hirn-Schranke passieren (Hoegerman et al., 1990). Das sind gewöhnlich lipophile Teilchen mit einer molaren Masse weniger als 1000 g/mol (Chasnoff, 1988).

Um den plazentaren Metabolismus von Methadon besser zu verstehen, untersuchten Nekhayeva et al. den bidirektionalen Transfer der Plazenta zwischen fetalem und maternalem Kreislauf. Es zeigt sich eine höhere Transferrate von fetaler zu maternaler Seite, was mit der unidirektionalen Aktivität des P-Glykoproteins erklärt werden kann. P-Glykoprotein ist ein Genprodukt des MDR1-Gens mit einem Molekulargewicht von 170 kDa. Das Transportprotein ist besonders stark in den apikalen Membranen des plazentaren Syncytiotrophoblasten vorhanden. Seine Funktion besteht in der Elimination von Drogen unter ATP-Verbrauch aus dem plazentaren Gewebe zurück in den maternalen Kreislauf, um den Feten zu schützen (Nekhayeva et al., 2004). Die Konzentration von Methadon im fetalen Kreislauf hängt ab von Expression und Aktivität des P-Glykoproteins, dessen Substrat auch Methadon ist. Die Synthesemenge und Aktivität des P-Glykoproteins steht in direktem Zusammenhang zur Inzidenz und Intensität des neonatalen Entzugssyndroms (Nanovskaya et al., 2005). Expression und Aktivität von plazentarem P-Glykoprotein verändert sich während der Schwangerschaft insofern, dass mit höherem Gestationsalter die Expression des Transportproteins abnimmt. Bei Frühgeborenen liegt also eine höhere Transportrate des Methadon zurück in den maternalen Kreislauf vor, als bei termingerecht Geborenen, was die

niedrigere Inzidenz und die mildere Entzugssymptomatik bei Frühgeborenen erklären kann (Nanovskaya et al., 2008).

Für die Toleranzentwicklung sind zelluläre Vorgänge, die sich an den μ -Rezeptoren abspielen, von Bedeutung. Nach Bindung von Opiatagonisten kommt es zu einer Konformationsänderung des G-Protein-gekoppelten Rezeptors, was zu einer Aktivierung von intrazellulären Enzymen oder Ionenkanälen durch das G-Protein vermittelt führt. Anschließend kommt es zur Endozytose der entkoppelten Rezeptoren mit folgender Rückkehr zur Membran. Während der Internalisierung wird der Rezeptor resensibilisiert, wobei sich die verschiedenen Opiate in der Fähigkeit der Internalisierung des μ -Opiatrezeptors unterscheiden. Bei Morphin ist diese Fähigkeit vergleichbar schwach ausgeprägt, Methadon induziert eine stärkere Rezeptorinternalisierung. Methadon zeigt somit eine geringere Toleranzentwicklung als Morphin. Die Toleranzentwicklung wird außerdem mit der Theorie der Rezeptorreserve erklärt. Opiate mit hoher intrinsischer Aktivität wie z.B. Methadon müssen nur eine geringe Anzahl von Rezeptoren besetzen, um maximale Analgesie zu bewirken. Morphin mit geringer intrinsischer Aktivität muss jedoch für den gleichen Effekt deutlich mehr Rezeptoren besetzen und es kommt zu einer schnelleren Toleranzentwicklung als bei Opiaten mit großer Rezeptorreserve, z.B. Methadon. Zur physischen Abhängigkeit kommt es durch Adaptationsprozesse, wie eine Superaktivierung der Adenylylcyclase infolge chronischer μ -Rezeptoraktivierung, dass schließlich höhere Opiatdosen notwendig sind, die Adenylylcyclase zu hemmen. Kommt es zum Opiatentzug, führt dies über die superaktivierte, ungehemmte Adenylylcyclase im Locus Coeruleus zu einer massiven Freisetzung aus noradrenergen Nervenendigungen im ZNS, die die typischen Entzugssymptome erklärt (Aktories et al., 2009).

1.3 Postnatale Folgeerscheinungen des Drogenabusus beim Neugeborenen

1.3.1 Geburtsgewicht

Die augenscheinlichste Folge nach drogenexponierter Schwangerschaft zeigt sich in Wachstumsretardierung und im kleinen Kopfumfang (Chasnoff, 1986).

Ca. 30 % der Neugeborenen methadonsubstituierter Mütter haben ein Geburtsgewicht von unter 2500g, während bei Neugeborenen nicht drogenabhängiger Mütter die Rate bei 16,7% liegt (Edelin et al., 1988). Verschiedene Studien zeigen, dass das Geburtsgewicht bei Methadon-exponierten Neugeborenen höher ist als bei heroinexponierten Neugeborenen (Vavrinkova und Binder, 2007). Daten von insgesamt 18 Studien von 1966 bis 1996, die in die metaanalytische Untersuchung von Hulse eingehen, ergeben, dass ausschließlicher Heroin-Abusus eine durchschnittliche Reduktion um 489 g des fetalen Geburtsgewichtes zur Folge hat. Demgegenüber hat ausschließliche Methadoneinnahme eine Geburtsgewichtsreduktion um 279 g zur Folge (Hulse et al., 1997). Eine Studie der Universitätsklinik Zürich aus dem Jahr 2005 zeigt, dass das durchschnittliche Geburtsgewicht bei Methadon-exponierten Neugeborenen bei 2662 g liegt, bei polytoxikomanexponierten Neugeborenen niedriger, bei durchschnittlich 2511 g. Außerdem besteht keine direkte Korrelation zwischen höherem Geburtsgewicht und niedriger Methadondosis (Kashiwagi et al., 2005).

1.3.2 Schlafverhalten

Bei neonatalem Entzugssyndrom ist einige Tage nach der Geburt der ruhige Schlaf vermindert und aktive Schlafphasen sind zunehmend. Die gleichen Veränderungen, wenn auch in verminderter Form, bestehen auch weiter im zweiten Lebensmonat, auch wenn keine weiteren Entzugssymptome mehr vorliegen (Pinto et al., 1988).

Die spezifischen zentralen Opiatrezeptoren liegen hauptsächlich im Raphe-Kern und im Locus Coeruleus, die sowohl für den Beginn und die Regulation von Schlaf eine wichtige Rolle spielen, als auch für das Schmerzempfinden.

Enkephalin-Rezeptoren befinden sich ebenso im Raphe-Kern und im Nucleus Coeruleus. So können exogen zugeführte Opiate die Funktion von Enkephalinen, also endogenen Opiaten stören. Außerdem hängt die Produktion von Enkephalinen über einen Feed-Back-Mechanismus vom hohen mütterlichen Serum-Level an Opiaten ab. Nach der Geburt kommt es sowohl zu einem ausbleibenden Angebot an exogenen Opiaten durch den Plazentakreislauf, als auch zu einer verminderten Produktion von Enkephalinen (Pinto et al., 1988). Dieser Mechanismus wird als eine der Hauptursachen für die Schlafstörungen der drogenexponierten Neonaten gesehen. Mitverantwortlich scheint jedoch auch eine Hyperaktivität des ZNS während des Entzugs zu sein. Im Einzelnen sind folgende Schlafcharakteristika betroffen: Neugeborene mit Neugeborenenentzugssyndrom haben einen verminderten ruhigen Schlaf (Schlafmangel). Medikamentös Behandelte haben einen vermehrten unbestimmten Schlaf (Schlafstörung) und häufigeres Aufwachen (Schlafunterbrechung). Die Schlafstörungen hängen von der Schwere des Entzugs ab (O'Brien, Jeffery, 2002).

Ein weiteres Phänomen veränderten Schlafverhaltens sind benigne Schlafmyoklonien. Eine Studie der Universitätsklinik Zürich untersuchte Auftreten, Dauer und mögliche Risikofaktoren von benignen Schlafmyoklonien bei Neugeborenen mit neonatalem Entzugssyndrom. Bei 68 % der Neugeborenen traten benigne Schlafmyoklonien zwischen zweitem und sechsunddreißigstem Lebensstag auf. Demgegenüber steht ein Auftreten von benignen Schlafmyoklonien in der Kontrollgruppe bei 2,6 % der Neugeborenen ohne neonatales Entzugssyndrom. Die benignen Schlafmyoklonien zeichnen sich charakteristisch durch ruckartige Bewegungen einer oder mehrerer Extremitäten während dem Schlafen und sofortigem Sistieren beim Aufwachen aus und können fälschlich als Krampfanfälle fehlgedeutet werden. Die Diagnose wird klinisch gestellt. Bei Ausbleiben weiterer neurologischer Symptome kann von weiteren Untersuchungen wie EEG abgesehen werden. Eine antikonvulsive Therapie ist nicht indiziert. Da die Myoklonien im Alter sistieren, besteht möglicherweise ein ursächlicher Zusammenhang zur Hirnreife. Auch als

Nebenwirkung einiger Pharmaka zur Behandlung des neonatalen Entzugssyndrom wie Phenobarbital, Benzodiazepine und Chlorpromazin sind benigne Schlafmyoklonien beschrieben, jedoch kein Argument gegen deren Einsatz (Held-Egli et al., 2009).

1.3.3 Einfluss auf das ZNS

Zum Einfluss von Methadon auf die zerebrale Entwicklung finden sich in der Literatur unterschiedliche Ergebnisse:

Experimentelle Studien an Mäusen zeigten bei einer Methadongabe von 5 mg/kg/KG ein reduziertes Gehirngewicht, verminderte kortikale Schichtdicke, sowie veränderte Anzahl an neokortikalen Zellen in den ersten drei Wochen (Ford and Rhines, 1979), (Zagon and Mc Laughlin, 1978), (Peters, 1977). Eine spätere Studie dagegen findet bei einer Methadongabe von 40 mg/kg/KG weder ein vermindertes Gehirnwachstum, noch Veränderungen in kortikaler Schichtung (Nassogne et al., 1998).

Eine verzögerte postnatale Entwicklung von striatalen cholinergen Neuronen ist beschrieben worden, wobei zu klären bleibt, ob dies durch die direkte Wirkung des Methadon oder durch die Entzugssymptome bedingt ist (Robinson et al., 1993).

Eine kleine schottische Studie untersuchte die Auswirkungen maternalen Methadonmissbrauchs auf die visuell evozierten Potentiale der Neugeborenen (Mc Glone et al., 2008). Während der ersten vier Lebenstage abgeleiteten visuell evozierten Potentiale zeigten im Vergleich zu nicht Methadon-exponierten Neugeborenen weniger typische Wellen, bzw. mehr unreife Wellen mit niedrigerer Amplitude. Nach acht Tagen zeigten sich mehr typische und weniger unreife Wellen, allerdings weiterhin bestehende niedrige Amplituden, wobei kein Unterschied zwischen Methadon-exponierten Neugeborenen mit oder ohne klinisch manifesten Entzugssymptomen bestanden. Es bleibt zu klären, inwieweit die veränderten visuell evozierten Potentiale eine kurzfristige Momentaufnahme infolge des schwankenden Methadonspiegels ist, oder dauerhafte Einschränkung der visuellen Funktion infolge teratogener Exposition (Mc Glone et al., 2008).

1.3.4 Krampfanfälle

Die Inzidenz von Krampfanfällen bei Methadon-exponierten Neugeborenen liegt bei 7,8 %, im Vergleich zu Heroin-exponierten Neugeborenen bei 1,2 %. Alle Patienten zeigten vor Auftreten der Krampfanfälle andere Entzugssymptome. Hauptsächlich treten die Anfälle um den zehnten postnatalen Tag auf, können sich seltener auch ab dem dritten bis zum 34. Tag manifestieren. Die häufigsten Anfallsformen sind myoklonische Konvulsionen und generalisierte motorische Anfälle, es zeigen sich jedoch nicht immer Veränderungen im EEG. Es besteht kein Zusammenhang zwischen maternaler Methadondosis und Häufigkeit bzw. Intensität der Krampfanfälle. Es scheint, dass die strukturelle und/oder biochemische Unreife des neonatalen Gehirns pathogenetisch eine Rolle spielt, wie auch das niedrige Niveau an Katecholaminen (Herzlinger et al., 1977).

1.3.5 Hyperphagie

Exzessive orale Aufnahme, oder Hyperphagie, wird als klinisches Symptom bei Neugeborenen mit Opiatentzug beschrieben. Eine amerikanische Studie untersuchte retrospektiv die tägliche Nahrungsmenge, Kalorienzufuhr und Gewichtszunahme von 44 Neugeborenen mit intrauteriner Methadonexposition. Bei dieser Untersuchung wird von Hyperphagie gesprochen ab einer gesteigerten oralen Nahrungsaufnahme von mehr als 190 ml/kg/d. Die Inzidenz von Hyperphagie lag bei 26% am achten Lebenstag und bei 56% am sechzehnten Lebenstag. Trotz vermehrter täglicher oraler Nahrungsaufnahme verloren die Neugeborenen mit Hyperphagie mehr Gewicht während der ersten Lebenswoche. Es zeigten sich keine gastrointestinalen Symptome wie Durchfall, Erbrechen, vermehrter Speichelfluss oder Blähungen, was auf einen höheren Stoffwechsel, bzw. Kalorienverbrauch hinweist. Ferner wurde kein Zusammenhang zwischen mütterlicher Methadondosis und Auftreten von Hyperphagie gefunden (aus Martinez et al., 1999).

1.3.6 Frühgeburtlichkeit

Das neonatale Entzugssyndrom verläuft bei Frühgeborenen und termingerecht Geborenen oftmals sehr unterschiedlich.

Die klinischen Symptome des neonatalen Entzugssyndroms bei Frühgeborenen beginnen 1-2 Tage später und zeigen eine mildere Intensität als bei termingerecht Geborenen. Bei Frühgeborenen kommt es öfter zu Tremor und schrillum Schreien, Tachypnoe, Appetitlosigkeit sowie zu geringerem Tonus und verminderten Reflexreaktionen, seltener zu Fieber, Schlafstörungen und Verdauungsproblemen (Tran, 1999).

Termingerecht Geborene haben eine längere Hospitalisierungs- und medikamentöse Behandlungsdauer und bedürfen höherer Medikamentendosen im Vergleich zum wesentlich milderem Verlauf bei Frühgeborenen (Dysart et al., 2007), (Doberczak et al., 1991).

Eine Begründung könnte sein, dass Methadon in der Leber vom Cytochrom-P450-System metabolisiert wird, wobei die entsprechenden Enzyme noch unreif bei Frühgeborenen sind. Diese funktionelle Unreife könnte die Demethylierung von Methadon in seine inaktiven Metaboliten verzögern, bzw. seine Halbwertszeit verlängern und den Abfall der Serumkonzentration verzögern, so dass die Entwöhnung langsamer verläuft (Dysart et al., 2007).

1.4 Evaluierung und Bewertung des neonatalen Entzugssyndroms: der Finnegan-Score

Der Finnegan-Score ist ein von Loretta Finnegan entworfener Bewertungsmaßstab, um Art und Intensität des neonatalen Entzugssyndroms zu validieren. Im modifizierten Finnegan-Score werden 21 typische Entzugssymptome in Abhängigkeit vom klinischen Schweregrad bewertet. Es können Punktzahlen von 1-5 je Symptom vergeben werden, wobei stärkere Symptome höher bewertet werden, z.B. Krampfanfälle mit 5 Punkten, Gähnen mit 1 Punkt.

Folgende Symptome sind im Finnegan-Score enthalten:

1) Zentralnervöse Symptome:

schrilles, anhaltendes Schreien, Schlaflosigkeit nach dem Füttern, Irritabilität, hyperaktiver Moro-reflex, Tremor, erhöhter Muskeltonus, Hautabschürfungen, myoklonische Muskelzuckungen und generalisierte Krampfanfälle

2) Gastrointestinale Symptome:

exzessives Nuckeln, schwieriges Füttern, Regurgitationen / Erbrechen, wässrige Durchfälle

3) Respiratorische und autonome Symptome:

Schwitzen, Fieber, häufiges Gähnen, verstopfte Nase, Niesen, Nasenflügeln, Tachypnoe

Der Finnegan-Score wird bei Neugeborenen mit Entzugssymptomatik während der ersten 48 Stunden vergeben und dient zur Steuerung und Einleitung der Therapie. In den nächsten Tagen wird drei Mal pro Tag bewertet. Eine Indikation zur medikamentösen Therapie besteht ab einem Finnegan-Score von 10. Wenn möglich sollte der Finnegan-Score eine halbe Stunde nach dem Füttern bewertet werden, um ihn nicht durch andere Einflüsse zu verfälschen, wie z.B. Hunger des Kindes.

1.5 Therapie des neonatalen Entzugssyndroms

1.5.1 Nicht medikamentöse Therapie

Primär sollte die Therapie durch supportive Maßnahmen bestimmt sein. So sollte z.B. versucht werden, das Neugeborene durch das Abdunkeln des Zimmers, Lärmabschirmung, auf den Arm nehmen oder häufiges Wechseln der Windel zu beruhigen. Häufige, kleine, hochkalorische Mahlzeiten, mit 150-250 cal/kg pro Tag sind empfohlen für eine angemessene Gewichtszunahme, um den gesteigerten Kalorienbedarf und evtl. Nahrungs- und Flüssigkeitsverluste durch Erbrechen und Durchfälle auszugleichen, um so den Allgemeinzustand zu stabilisieren.

Schlafgewohnheiten, Temperaturschwankungen, Gewichtszunahme und –abnahme, sowie klinische Symptome sollten überwacht werden (American Academy of Pediatrics, 1998).

1.5.2 Medikamentöse Therapie

Die Entscheidung zu einer medikamentösen Behandlung der neonatalen Entzugssymptome sollte individuell, basierend auf der Intensität der Symptome unter Berücksichtigung der Vor- und Nachteile der Therapie getroffen werden. Indikationen zu einer medikamentösen Therapie sind Krampfanfälle, Appetitlosigkeit, heftige Durchfälle und Erbrechen, starker Gewichtsverlust, Dehydratation, Schlaflosigkeit und Fieber nicht infektiösen Ursprungs (American Academy of Pediatrics, 1998). Gewöhnlich wird bei einem Finnegan-Score von 10 mit einer medikamentösen Therapie begonnen.

Annähernd 50-70% opiatexponierter Neugeborener bedürfen einer medikamentösen Therapie (Tran, 1999).

1.5.2.1 Morphin und Morphinderivate

Morphin

Die verfügbare oral zu verabreichende Lösung enthält Konzentrationen von 2 und 4 mg/ml Morphin. Verglichen mit Tinctura opii besteht der Vorteil im geringeren Alkoholgehalt (10%) und weniger Zusätzen. Es existieren weder Studien zur therapeutischen Anwendung beim neonatalen Entzugssyndrom, noch eine vergleichende Studie mit Tinctura opii (Tran, 1999).

Tinctura opii

Tinctura Opii ist die zur Zeit am häufigsten angewendete Medikation zur Behandlung des neonatalen Entzugssyndroms. Tinctura opii ist eine aus pulverisiertem Opium hergestellte Flüssigkeit mit 0,4 bis 10 mg/ml Morphin verschiedener Alkaloide und ca. 20% Alkohol, die zwei Wochen haltbar ist (Tran, 1999). In einer kleinen kontrollierten Studie konnte gezeigt werden, dass

die Kombinationstherapie aus Tinctura Opii und Phenobarbital mit einer kürzeren Behandlungsdauer sowie einem weniger schweren Entzug einhergeht, als bei einer Monotherapie mit Tinctura Opii (Coyle et al., 2002). Paregoric ist eines der ersten Mittel zur Behandlung der neonatalen Entzugssymptome gewesen, die eher in Amerika angewandt wurde und eigentlich der Tinctura opii weitgehend entspricht. Krampfanfälle treten unter Therapie mit Paregoric bei nur zwei von 48 Neugeborenen auf, im Vergleich bei fünf von zwölf Neugeborenen unter Therapie mit Diazepam (Herzlinger et al., 1977). Außerdem wird durch verbessertes Saugen ein höherer Nahrungsumsatz mit höherer Gewichtszunahme als unter Behandlung mit Diazepam und Phenobarbital erzielt (Kron et al., 1976). Paregoric enthält anhydriertes Morphin (0,4 mg/ml), wird jedoch aufgrund seiner potentiell toxischen Inhaltsstoffe nicht mehr so häufig angewendet. Paregoric enthält zusätzlich zum Morphin Noscarpin und Papaverin (Spasmolytika), Camphor (ZNS-Stimulanz, welches nur sehr langsam vom Körper eliminiert wird), 45%-igen Alkohol (ZNS-Depressor), Anisöl (Abhängigkeitsentwicklung), Benzoesäure (Atemnotsyndrom, schwere Azidose, ZNS-Depression, Hypotension und Nierenversagen) und Glycerin (Diarrhoe, pulmonale Ödeme). Die Therapiedauer beträgt bei Paregoric 23-45 Tage (American Academy of Pediatrics, 1998).

Methadon

Die Flüssigkeit zum oralen Gebrauch enthält 8% Alkohol, also weniger als in Paregoric, Morphin und Tinctura Opii. Der Einsatz zur Behandlung des neonatalen Entzugssyndroms hat sich jedoch aus verschiedenen Gründen nicht bewährt. Als Gründe werden zum einen angeführt, dass Neugeborene nicht mit einer Methadon-Medikation entlassen werden sollten, um einen eventuellen Missbrauch durch die Mütter zu vermeiden. Ein weiterer Kritikpunkt liegt in der langen Halbwertszeit bei Neugeborenen von über 26 Stunden, und der daraus entstehenden schwierigen Dosisanpassung (Tran, 1999).

1.5.2.2 Barbiturate

Phenobarbital

Phenobarbital ist gut wirksam gegen zentralnervöse Symptome wie Hyperaktivität, hat jedoch keinen Effekt auf gastrointestinale Symptome wie Diarrhoe. Nachteile bei hohen Dosen sind Dämpfung des ZNS, gestörter Saugreflex, Toleranzentwicklung im Hinblick auf den sedativen Effekt und Induktion eines beschleunigten Medikamentenabbaus (Tran, 1999).

Wichtig ist es, den Plasmaspiegel nach 24 Stunden zu kontrollieren. Die Dosierung sollte dem Plasmalevel (20-30 mg/ml) und dem klinischen Bild angepasst werden. Insgesamt ist Phenobarbital eher Mittel der Wahl bei Nicht-Narkotika-Entzug, als bei Entzug von Narkotika (American Academy of Pediatrics, 1998).

1.5.2.3 Neuroleptika

Chlorpromazin

Chlorpromazin ist wirksam sowohl bei neurologischen, als auch bei gastrointestinalen Symptomen (Kahn et al., 1969). Demgegenüber stehen zahlreiche unerwünschte Nebenwirkungen wie zerebellare Dysfunktion, Senkung der Krampfschwelle, hämatologische Probleme und Hypothermie. Außerdem bedeutet die lange Halbwertszeit von drei Tagen eine schwierige Dosisanpassung (Nielsen et al., 1983).

In Großbritannien ist Chlorpromazin das am häufigsten eingesetzte Medikament zur Behandlung des neonatalen Entzugssyndroms, es wird in 71% der Fälle angewendet (Morrison und Siney, 1996).

Eine retrospektive französische Studie mit insgesamt 37 Neugeborenen beschreibt den Vorteil von Chlorpromazin gegenüber Morphin dahingehend, dass sowohl Behandlungsdauer als auch Klinikaufenthalt kürzer sind. Die durchschnittliche Behandlungsdauer beträgt 6 Tage, der durchschnittliche Klinikaufenthalt liegt bei 11 Tagen. Begründet wird der Vorteil von Chlorpromazin mit seinen pharmakokinetischen Eigenschaften, wie schnelles Erreichen des therapeutischen Plasmalevels, lange Halbwertszeit und starke

Proteinbindung. Es wurden keine der oben beschriebenen Nebenwirkungen beobachtet (Mazurier et al., 2008).

Diazepam

Diazepam hat sich in Verbindung mit Tinctura opii oder Phenobarbital als effektiv erwiesen. Es vermindert Zitterigkeit, Irritabilität und abnormales Saugverhalten (Kron et al., 1976).

Neugeborene haben eine verminderte Kapazität, Diazepam zu verstoffwechseln und zu eliminieren, was bedeutet, dass die vollständige Elimination von Diazepam und seinen Metaboliten länger als einen Monat braucht (Morselli et al., 1973). Unerwünschte Nebenwirkungen sind Unterdrückung des Saugreflexes und spät einsetzende Krampfanfälle (Tran, 1999). Da der Zusatzstoff Natriumbenzoat Bilirubin aus seiner Bindung an Albumin löst, ist die Therapie bei Frühgeborenen und bestehendem Ikterus kontraindiziert (Schiff et al., 1971). Propylenglykol, ein weiterer Zusatzstoff, kann zu zerebraler und hepatischer Dysfunktion und zu Hyperosmolarität führen (Levy und Spino, 1993).

1.5.2.4 Adrenorezeptor-Agonisten

Clonidin

Clonidin ist ein zentraler Alpha-2-adrenerger Agonist. Zentral aktiviert Clonidin Alpha-2-Adrenozeptoren in der Medulla oblongata. Dadurch wird die Impulsfrequenz der prä- und postganglionären sympathischen Neurone vermindert und die Impulsfrequenz in den prä- und postganglionären vagalen Neuronen gesteigert. Peripher aktiviert Clonidin präsynaptische Alpha-2-Autorezeptoren und vermindert dadurch die Freisetzung von Noradrenalin pro Aktionspotential.

Die antisymphotone Wirkung beruht auf dieser doppelten Verminderung von Aktionspotentialfrequenz und Noradrenalin-Freisetzung pro Aktionspotential. Dadurch werden die erhöhte noradrenerge Aktivität und die Intensität vegetativer Symptome beim Opiatentzug gedämpft.

Dass auch Alpha-2-adrenerge Agonisten wie Clonidin im Allgemeinen die Entzugszeichen und Beschwerden bei Opiatentzug mildern, ist bereits bei nicht pädiatrischem Patientengut mehrfach untersucht. Im Rahmen einer Cochrane-Abfrage konnten Gowing und Mitarbeiter 22 Studien unter Beteiligung von 1709 Teilnehmern identifizieren, in denen der Opiatentzug entweder mit Alpha-2-adrenergen Agonisten oder mit ausschleichenden Opiatdosen durchgeführt wurde. Diese Studienübersicht zeigt unter anderem, dass der Heroin- oder Methadonentzug mit Clonidin im Vergleich zu kleiner werdenden Methadondosen mit ähnlichen Entzugszeichen und Beschwerden einhergeht. Die Wahrscheinlichkeit für einen erfolgreichen Entzug ist in beiden Gruppen vergleichbar. Unter einer Methadonbehandlung bleiben die Patienten länger in Behandlung, während bei Clonidin mehr die unerwünschten Nebenwirkungen wie niedriger Blutdruck, Schwindel, trockener Mund und Abgeschlagenheit beobachtet werden. Clonidin ist damit eine nicht auf Opiate basierende Alternative bei der Behandlung des Opiatentzugs.

Clonidin als Therapeutikum bei neonatalem Entzugssyndrom wurde bisher nur in wenigen Fällen eingesetzt.

Im Rahmen eines Heilversuchs wird die orale Anwendung von Clonidin bei sieben Neugeborenen mit neonatalem Entzugssyndrom beschrieben. In sechs Fällen konnten Hoder und seine Arbeitsgruppe eine Verbesserung der Entzugssymptomatik, abgesehen von der Schlaflosigkeit bei einer täglichen oralen Gesamtdosis von 3-4 µg/kg/d feststellen, basierend auf einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 13 Tagen (Hoder et al., 1984).

Die einzig randomisierte und kontrollierte Untersuchung führten Aghte und Mitarbeiter durch. Hierbei wurde Clonidin oral als adjuvante Therapie zusätzlich zu den Opiaten bei der Therapie des neonatalen Entzugssyndroms verwendet (Aghte et al., 2009).

1.5.2.5 Hypnotika

Chloralhydrat

Chloralhydrat ist eines der ältesten Schlafmittel überhaupt. Nach schneller gastrointestinaler Resorption entsteht über Reduktion aus dem hydrierten

chlorhaltigen Aldehyd das ebenfalls hypnotisch wirksame Trichlorethanol, dessen Halbwertszeit 8 Stunden beträgt. Die schlafinduzierende Wirkung wird diesem Alkohol zugerechnet; seine Elimination erfolgt als Glukuronsäurekonjugat mit dem Harn. Daneben entsteht Trichloressigsäure. Indiziert ist Chloralhydrat bei Schlafstörungen, Unruhezuständen und Krampfanfällen. Vorteilhaft ist, dass es nur selten zu paradoxen Reaktionen kommt und der normale Schlafverlauf nur gering beeinflusst wird. Beim längerfristigen Einsatz bei Kindern könnte es zu einer Akkumulation seiner Metaboliten Trichlorethanol und Trichloressigsäure kommen, welche depressiv auf das zentrale Nervensystem wirken, Hyperbilirubinämie und eine metabolische Azidose hervorrufen können (American Academy of Pediatrics, 1993).

1.6 Fragestellungen / Ziel der Arbeit

Es ist das Ziel dieser Untersuchung, retrospektiv den klinischen Verlauf des Opiatentzugs bei Neugeborenen drogenabhängiger Mütter, bei denen primär Clonidin zur Behandlung des Opiatentzugs eingesetzt wurde, mit Neugeborenen zu vergleichen, bei denen das neonatale Entzugssyndrom durch das Ausschleichen von Morphin behandelt wurde. Hierdurch soll die Wirksamkeit und Effektivität der Therapie mit Clonidin überprüft werden.

2. Patienten und Methodik

2.1 Patienten

Untersucht wurden 133 Neugeborene drogenabhängiger Mütter, welche in dem Zeitraum zwischen 1998 und 2008 in der Universitätsklinik Frankfurt am Main geboren wurden. Alle Mütter wurden während der Schwangerschaft mit Methadon substituiert. Berücksichtigt wurden lediglich Neugeborene, bei denen der Entzug entweder mit Morphin bzw. Morphin und Phenobarbital (im Folgenden als Morphingruppe bezeichnet) oder mit Clonidin bzw. Clonidin und Chloralhydrat (im Folgenden als Clonidingruppe bezeichnet) durchgeführt wurde.

Die zu untersuchenden Parameter wie Gestationsalter, Geburtsgewicht, Gewichtsverlauf, Apgar-Werte, Behandlungsdauer, Aufenthaltsdauer und Finnegan-Scores wurden mit Hilfe der archivierten Patientenakten ausfindig gemacht. Bei allen Müttern wurde die Menge des täglichen Methadonkonsums und des möglichen Beikonsums anamnestisch erfragt.

2.2 Gruppenbildung

Alle Patienten wurden unmittelbar postpartal auf zwei unterschiedlichen Stationen aufgenommen, auf denen unterschiedliche Therapieregime zur Behandlung des neonatalen Entzugssyndroms angewendet werden. Die Zuweisung auf die Stationen und die damit verbundene jeweilige Therapiegruppe war lediglich abhängig von der Belegungssituation dieser Stationen bzw. von der Verfügbarkeit eines Platzes und damit bezüglich des Therapiemodus rein zufällig.

Die Therapie mit Clonidin wurde ausschließlich auf einer der beiden Stationen veranlasst. Auf der Station mit dem Schwerpunkt pädiatrische Kardiologie wurden bereits zuvor Neugeborene und Säuglinge, welche nach kardiochirurgischen Eingriffen und nach protrahierten Analgetikagaben einen

Opiatentzug entwickelt hatten, erfolgreich mit Clonidin behandelt. Aus diesem Grund erfolgte hier die Erweiterung der Therapieindikation mit Clonidin bei fehlenden evidenzbasierten Therapiestandards auch auf Neugeborene mit neonatalem Entzugssyndrom.

Auf der anderen neonatologischen Station wurde der Entzug mit Morphin therapiert. Diese Art, das neonatale Entzugssyndrom zu behandeln, ist die in Deutschland übliche.

2.3 Medikation und Dosierung

Die medikamentöse Therapie des neonatalen Entzugssyndroms erfolgte in beiden Gruppen ab einem Finnegan-Score von 10.

Clonidin

In der Clonidgruppe wurde zunächst eine kontinuierliche intravenöse Applikation von Clonidin mit einer Dosierung von 0,5 µg/kg/h eingeleitet, welche bei fehlender klinischer Verbesserung schrittweise bis maximal 3µg/kg/h erhöht wurde.

Bei weiterhin erhöhten Finnegan-Scores wurde dann zusätzlich Chloralhydrat mit einer Dosierung von 30-50 mg/kg zunächst als Bedarfsmedikation und dann fest bis maximal drei Gaben pro Tag oral über eine Magensonde verabreicht.

Morphin

In der Morphingruppe wurden die Patienten ab einem Finnegan-Score von 10 mit einer oralen Morphin-Lösung behandelt. Die verabreichte Morphindosis betrug initial 0,3 mg/kg/d Morphin in drei Dosen. Bei Persistenz der Entzugssymptomatik wurde die Dosierung bis 0,8 mg/kg/d erhöht.

Bei weiterhin erhöhten Finnegan-Scores wurde zusätzlich Phenobarbital mit einer Dosierung von 20 mg/kg/d initial verabreicht und dann mit 5 mg/kg/d in zwei Dosen fortgeführt. Bei Nichtansprechen wurde die Dosis auf 10 mg/kg/d in zwei Dosen erhöht.

2.4 Untersuchungsverfahren

Bei allen Müttern wurde ein Drogenscreening des Urins durchgeführt, um Patienten mit Beikonsum zu identifizieren.

Zur Bewertung der Intensität des neonatalen Entzugssyndrom und zur Steuerung der Therapie wurde der Finnegan-Score von Schwestern und Ärzten nach untenstehendem Schema eingesetzt.

2.4.1 Finnegan-Score

Punkteplan bei Kindern drogenabhängiger Mütter

Punkte	1	2	3	4	5
Klinische Symptome					
Schwitzen	ja				
häufiges Gähnen	ja				
marmorierte Haut	ja				
Niesen	ja				
Hautabschürfungen	ja				
übermäßiges Saugen	ja				
Trinkschwäche		ja			
verstopfte Nase		ja			
Muskeltonus in Ruhe		erhöht			
Myokloni			ja		
Krampfanfälle					ja
Atemzüge	> 60/min	> 60/min + Dyspnoe			
Fieber	37,2°- 38,2°	> 38,3°			
Mororeflex		verstärkt	extrem		
Erbrechen		Regurgitation	im Schwall		
Stühle		dünn	wässrig		
Tremor bei Störung	leicht	mäßig			
Tremor in Ruhe			leicht	mäßig	
Schreien	kein	häufig, schrill	ständig, schrill		
Schlafen nach Mahlzeit	< 3 Std.	< 2 Std.	< 1 Std.		

Tabelle 2: Finnegan-Score

2.5 Statistische Auswertung

Alle statistischen Tests sowie die graphischen Darstellungen wurden mit Hilfe des Statistikprogramms Bias für Windows Version 9.01-03/2009, www.bias-online.de, sowie des Statistikprogramm GraphPad Prism Version 5.0 für Windows, Graph Pad Software, San Diego California USA, www.graphpad.com durchgeführt. Zudem wurden einige graphische Darstellungen mit Excel 2007, Microsoft Corporation wiedergegeben. Der statistische Vergleich der Gruppen erfolgte mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test. Für das Signifikanzniveau gilt $\alpha = 0,05$. Eine statistische Beratung fand bei Dr. Ackermann im Institut für Biostatistik und mathematische Modellierung der Universitätsklinik Frankfurt statt.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik des Kollektivs

Von den 133 untersuchten Neugeborenen entwickelten 14 keine Entzugssymptome, so dass eine Therapie nicht notwendig war. Bei 24 Patienten war eine eindeutige Zuordnung in eine bestimmte Therapiegruppe nicht möglich, z.B. weil Patienten der Clonidgruppe aufgrund einer anderen Diagnose Morphin erhielten oder durch Stationsverlegung beide Therapieregime nacheinander angewandt wurden. Bei zwei Patienten erfolgte eine Verlegung in eine andere Klinik, sodass der Verlauf der Therapie nicht verfolgt werden konnte.

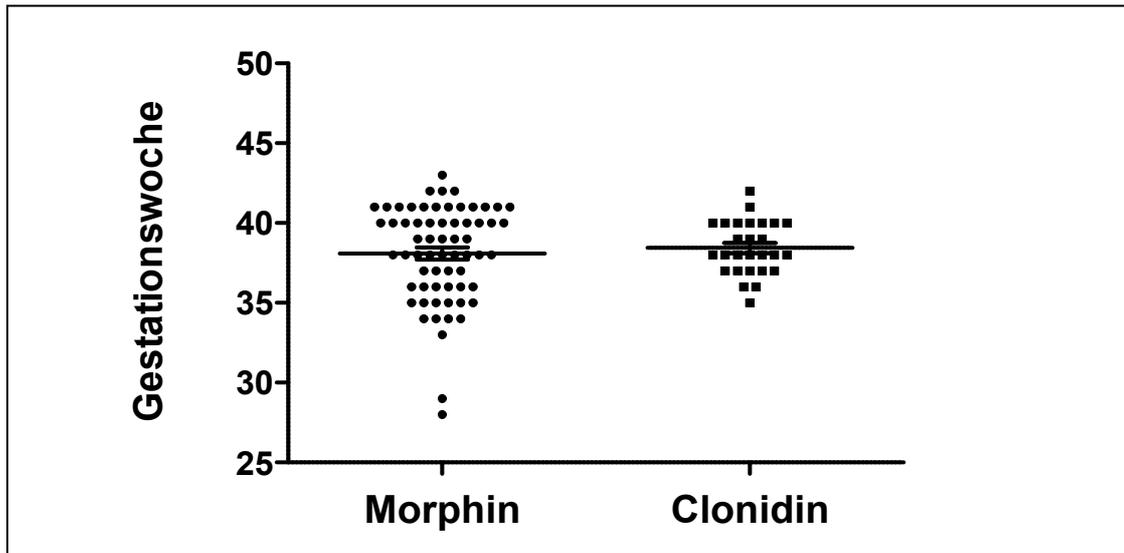
Nach Berücksichtigung dieser Ausschlusskriterien gehen dementsprechend in die deskriptive Statistik des Kollektivs die erhobenen Daten für das Gesamtkollektiv von $n=93$ ein. Aufgeteilt nach Untergruppen entsprechend der Entzugstherapie gilt für Gruppe I der Entzugstherapie mit Clonidin, $n=29$ und für Gruppe II der Entzugstherapie mit Morphin, $n=64$.

Sollten die jeweiligen Daten nicht komplett für alle Neugeborenen des Gesamtkollektivs vorliegen, ist die jeweilige Datenanzahl ausdrücklich erwähnt.

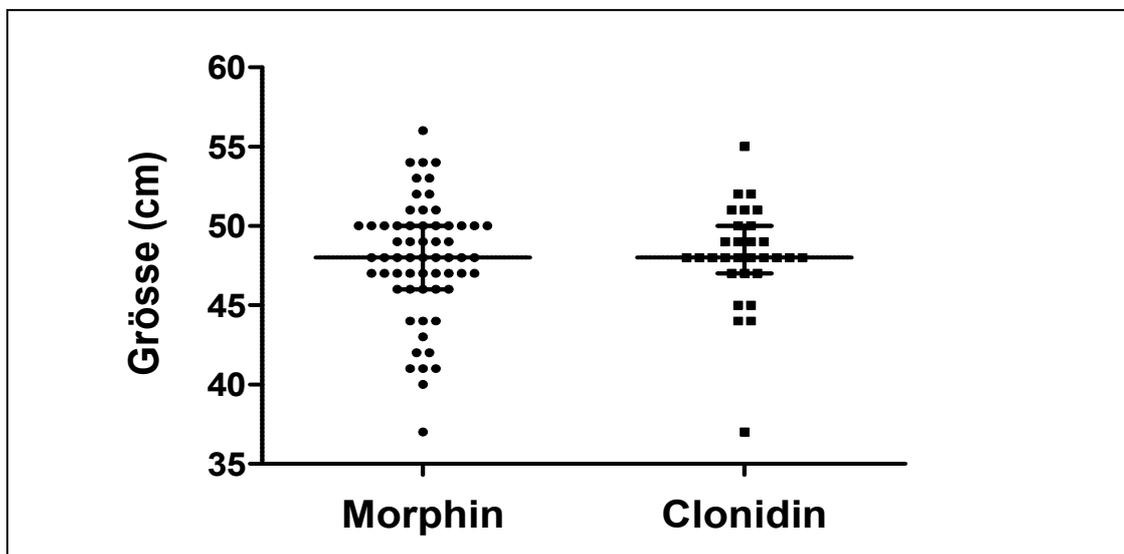
3.2 Geburtsdaten

Es gab zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied bezüglich Gestationsalter (Median Gruppe I: 38 Wochen vs. Median Gruppe II: 38,5 Wochen; $p=0,5744$) und Geburtsgewicht (Median Gruppe I: 2770 g vs. Median Gruppe II: 2710 g; $p=0,3035$). In beiden Gruppen lag die Geburtsgröße im Median bei 48 cm; $p=0,7398$.

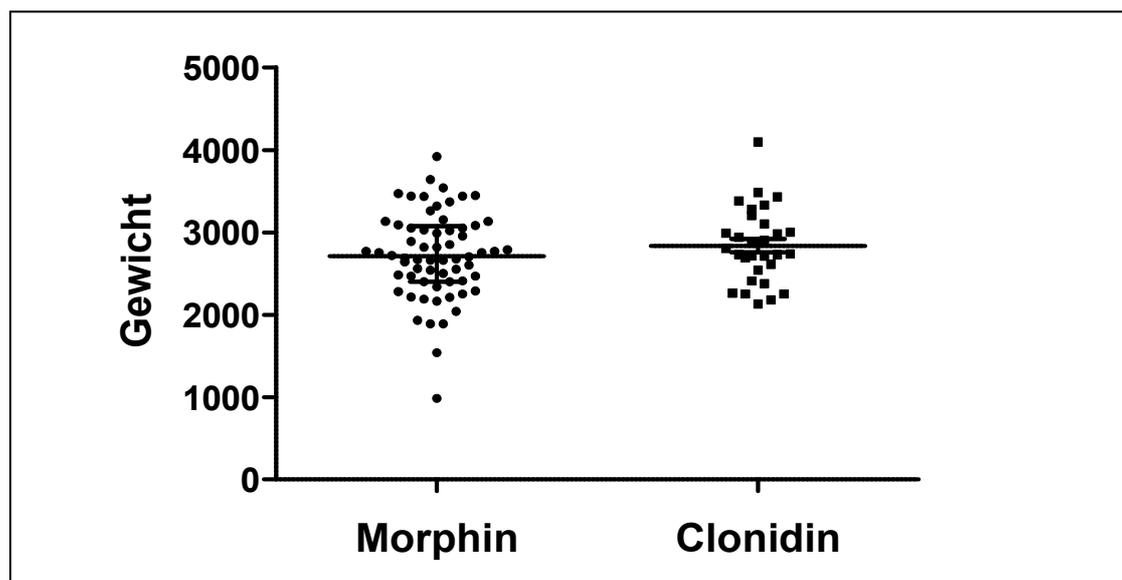
Des Weiteren gab es weder einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich des ersten Apgar-Scores (Median Gruppe I und II: 9; $p=0,9413$), noch des zweiten Apgar-Scores (Median Gruppe I: 9,5 vs. Median Gruppe II: 10; $p=0,7518$), noch des dritten Apgar-Scores (Median Gruppe I und II: 10; $p=0,8094$).



Grafik 1a: Vertikales Streudiagramm mit Median und Quartilen. Vergleichende Darstellung der Gestationswoche der beiden Gruppen



Grafik 1b: Vertikales Streudiagramm mit Median und Quartilen. Vergleichende Darstellung der Körpergröße der beiden Gruppen



Grafik 1c: Vertikales Streudiagramm mit Median und Quartilen. Vergleichende Darstellung des Körpergewichts der beiden Gruppen

3.3 Maternaler Drogenkonsum

Die Methadondosis der Mütter war in beiden Gruppen vergleichbar. In der Clonidingruppe betrug der Median der Methadondosis 69 mg/d und in der Morphingruppe 60 mg/d ($p=0,9814$).

Auch bezüglich des Drogenbeikonsums konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. In der Clonidingruppe konnte bei vierzehn (48,3%) Müttern anamnestisch oder mittels Urin-Screening ein Beikonsum nachgewiesen werden. In der Morphingruppe war ein Beikonsum bei 27 (42,2%) Müttern nachweisbar. Die genaue Substanzauswahl des Beikonsums ist aus der Tabelle 1 zu entnehmen.

	Opiate	Kokain	Cannabis	Benzo- diazepine	Kokain+ Cannabis	Kokain+ Opiate	Kokain+ Benzodiazepine	Poly- toxikomanie
Clonidin	4	3	2	0	0	1	3	1
Morphin	2	8	6	3	2	1	2	3

Tabelle 3: Mütterlicher Beikonsum

3.4 Komorbidität

Die Verteilung der Komorbidität der Neugeborenen in beiden Gruppen war vergleichbar.

Erwartungsgemäß war der Anteil der HIV-Exponierten in beiden Gruppen mit 10,3% in der Clonidin- und 12,5% in der Morphingruppe hoch.

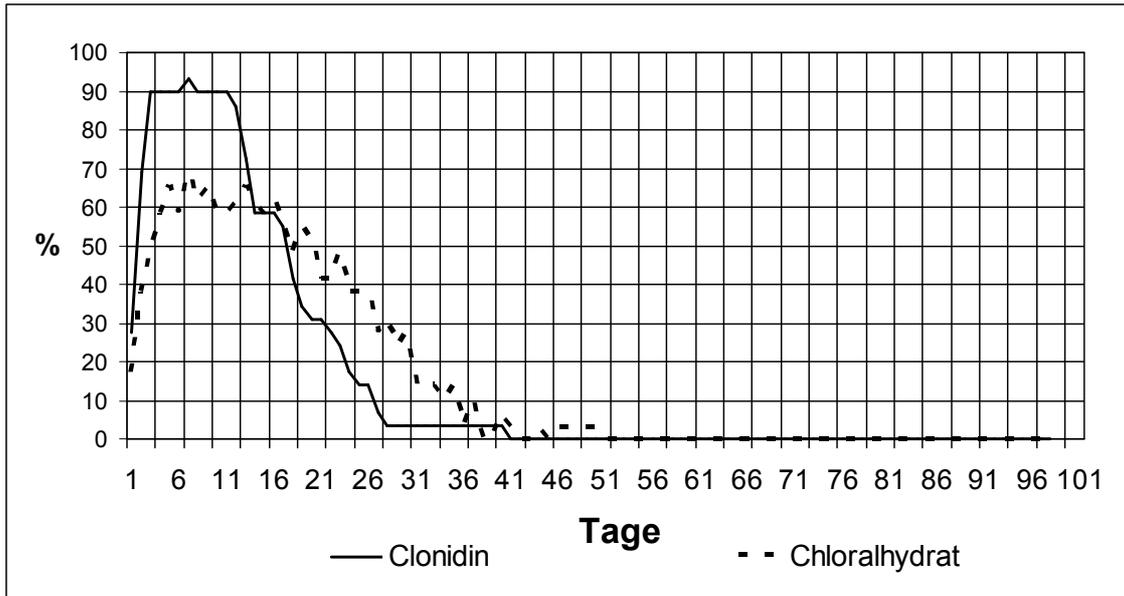
	HIV-Exposition	HCV-Exposition	HBV-Exposition	Konnatale Infektion	VSD	AGS	Komplexe Fehlbildungen
Clonidin	3	2	2	4	0	0	0
Morphin	8	14	6	6	1	1	1

Tabelle 4: Komorbidität der Neonaten

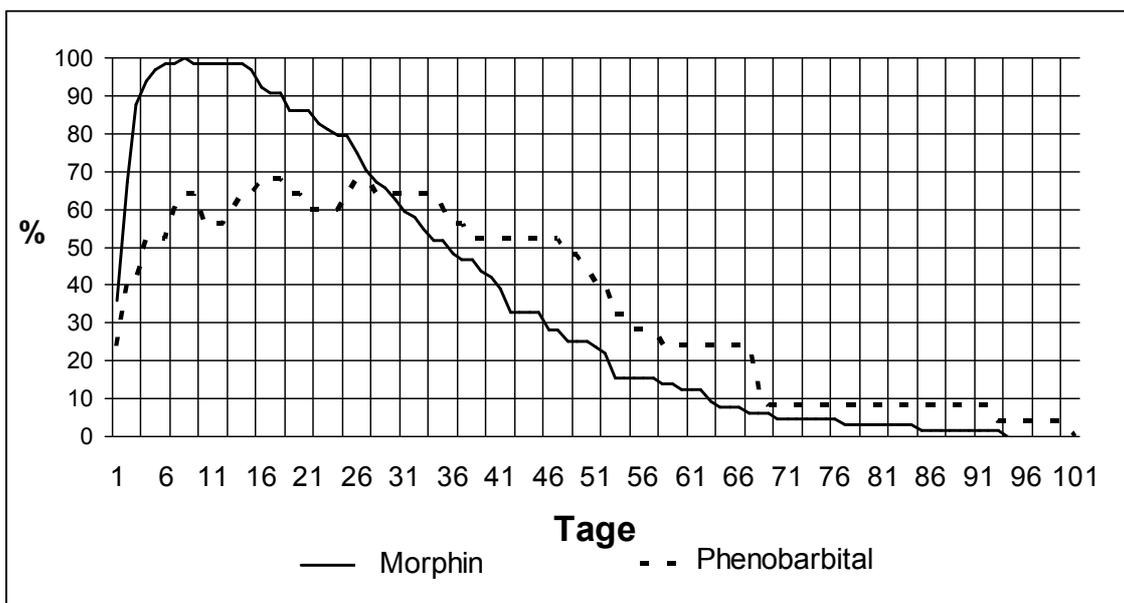
Insgesamt entwickelten 11,8 % des Gesamtkollektivs im Verlauf eine Infektion. In der Clonidingruppe trat bei 17,2 % der Patienten eine Sepsis auf, in der Morphingruppe jedoch bei nur 9,4%. In Patientenzahlen ausgedrückt, entwickelten insgesamt 11 von 93 Patienten eine Sepsis, wovon 5 in die Clonidingruppe und 6 in die Morphingruppe fallen.

3.5 Therapievergleich

In beiden Gruppen war der Zeitpunkt für die Einleitung der Therapie vergleichbar. Während in der Morphingruppe bei 36% der Patienten bereits am ersten Lebenstag die Einleitung der Therapie notwendig war, betrug dieser Anteil in der Clonidingruppe 28%. Ab dem dritten Lebenstag war die Notwendigkeit für eine medikamentöse Therapie bei 90% der Neugeborenen beider Gruppen gegeben.



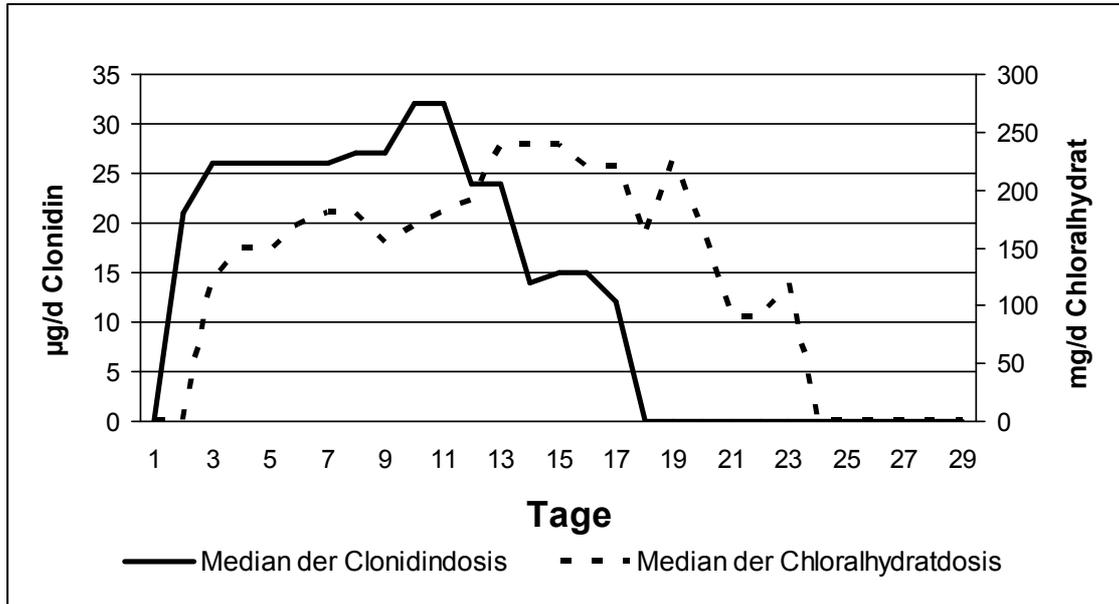
Grafik 2a: Prozentualer Anteil der Patienten, bei welchen eine Therapie mit Clonidin und Chloralhydrat eingeleitet wurde.



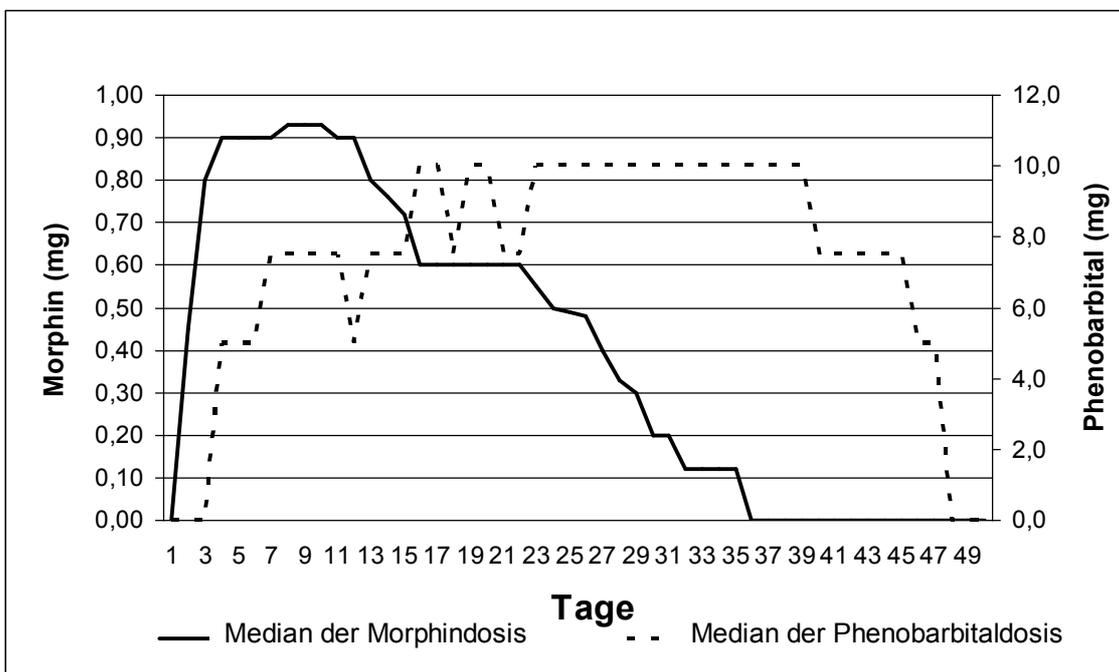
Grafik 2b: Prozentualer Anteil der Patienten, bei welchen eine Therapie mit Morphin und Phenobarbital eingeleitet wurde.

In den Grafiken 3 und 4 ist der Verlauf der Dosierung der Entzugsmedikamente dargestellt. In beiden Grafiken wurde der Median der Dosis gegen die Behandlungsdauer aufgetragen. Es wird ersichtlich, dass das Maximum der Dosierung in beiden Gruppen relativ rasch nach ca. 3 Tagen erreicht wird und nach einer Plateau-Phase langsam abklingt. Während die Anstiegsphase in

beiden Gruppen vergleichbar ist, dauert sowohl die Plateau- als auch die anschließende Abklingphase in der Morphingruppe deutlich länger.

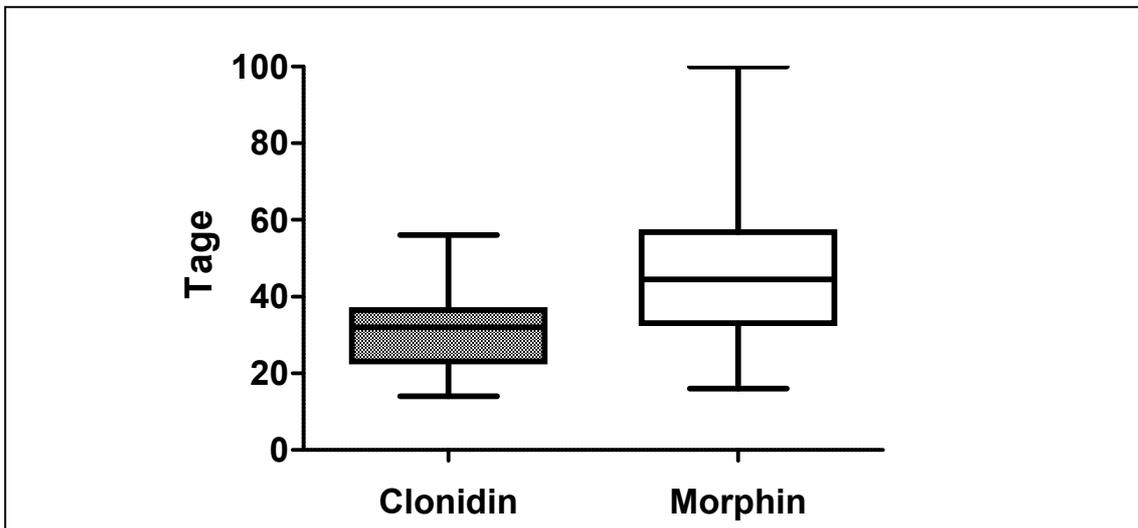


Grafik 3: Median der Clonidin- und Chloralhydratdosis bezogen auf Behandlungstage



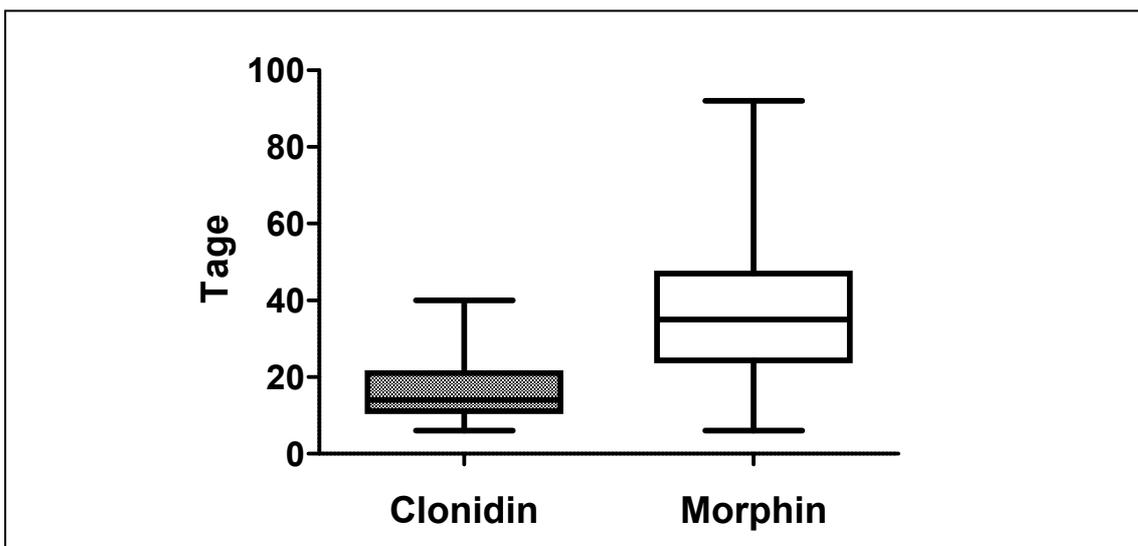
Grafik 4: Median der Morphine- und Phenobarbitaldosis bezogen auf Behandlungstage

Wie in Grafik 5 abgebildet, betrug der Median der Hospitalisierungsdauer für die Morphingruppe 44 Tage (Spektrum: 16-100 Tage) und für die Clonidingruppe 32 Tage (Spektrum: 14-56 Tage). Damit war die Hospitalisierungsdauer für die Clonidingruppe signifikant kürzer ($p < 0,00001$).



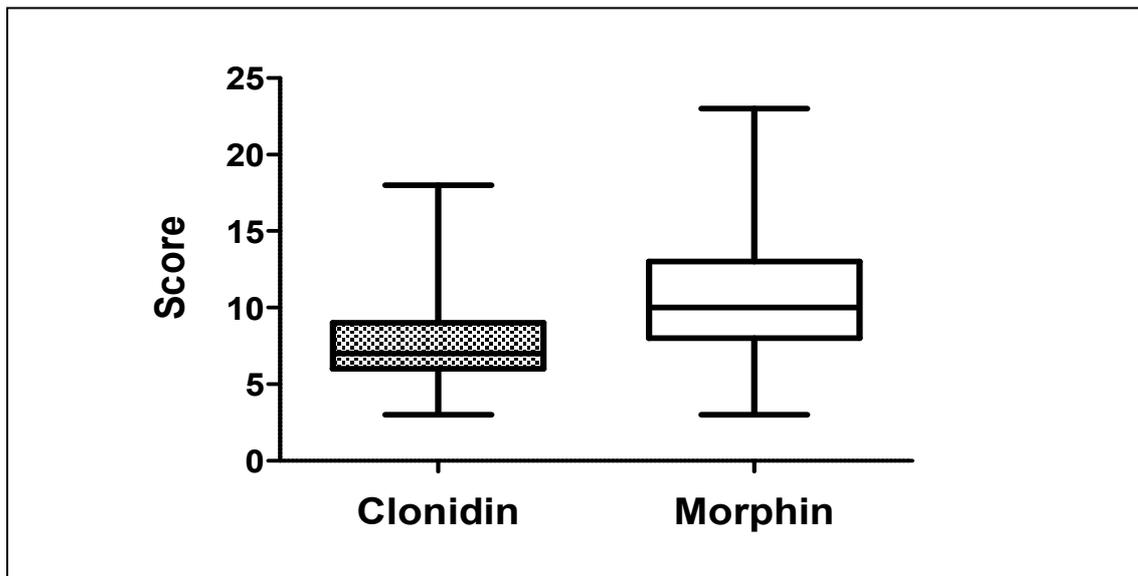
Grafik 5: Boxplot mit Median und Quartilen. Darstellung der Hospitalisierungsdauer der Vergleichsgruppen in Tagen

Die Boxplots zum Median der Therapiedauer für beide Gruppen sind in Grafik 6 abgebildet. Für die Morphingruppe betrug die Therapiedauer 35 Tage (Spektrum: 6-92 Tage), während diese in der Clonidingruppe lediglich 14 Tage (Spektrum: 6-40 Tage) betrug und damit in der Clonidingruppe ebenfalls signifikant kürzer war ($p < 0,00001$).



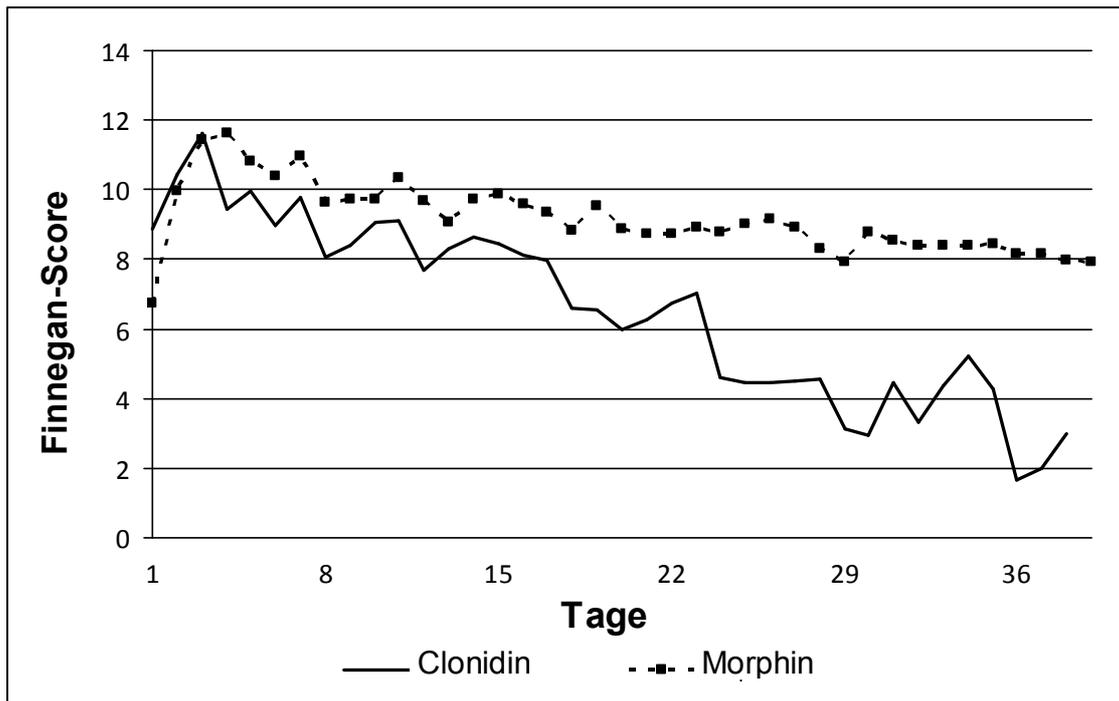
Grafik 6: Boxplot mit Median und Quartilen. Darstellung der medikamentösen Behandlungsdauer der Vergleichsgruppen in Tagen

Zur Beurteilung der Schwere des Entzuges wurden die Finnegan-Scores beider Gruppen verglichen. Am ersten Therapietag lag der Finnegan-Score in der Clonidingroupe (n=25) im Median bei 13, bei der Morphingruppe (n=47) im Median bei 11 (p=0,05806). Wie aus Grafik 7a ersichtlich wird, beträgt der Median des Finnegan-Scores in der Clonidingroupe nach einer Woche Behandlung 7 Punkte, während der Median des Finnegan-Scores in der Morphingruppe nach einer Woche medikamentöser Therapie 10 Punkte betrug und damit signifikant höher war (p=0,010524). Dementsprechend hat sich der Finnegan-Score in der Clonidingroupe innerhalb der ersten Behandlungswoche um 6 Punkte verbessert, also auf fast die Hälfte, während er sich in der Morphingruppe nur um 1 Punkt verbessert hat.



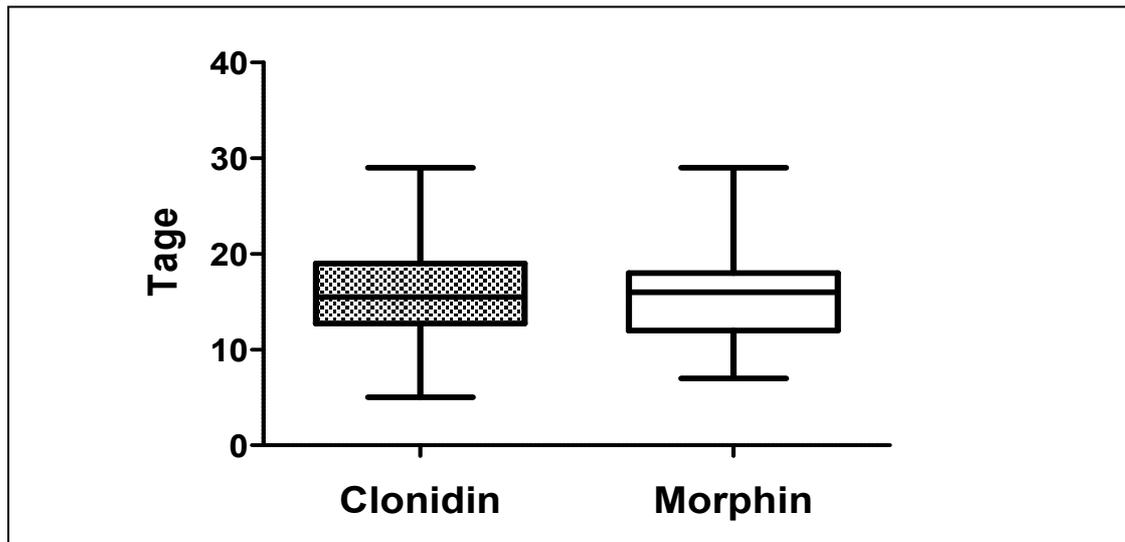
Grafik 7a: Boxplot mit Median und Quartilen. Darstellung des Finnegan-Scores nach der ersten Therapiewoche

In Grafik 7b wird der Verlauf des Mittelwerts aller Finnegan-Scores der Patienten in beiden Grafiken während der gesamten Therapiedauer miteinander verglichen. Auch hier ist die eindeutig steiler fallende Kurve in der Clonidingroupe deutlich nachweisbar.



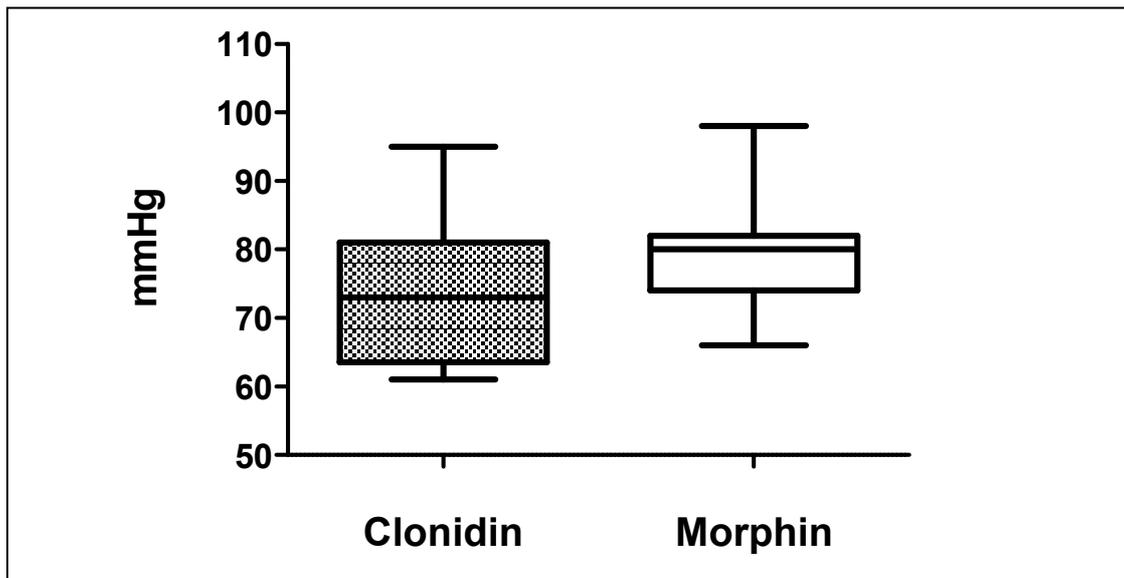
Grafik 7b: Darstellung des Mittelwertverlaufs der Finnegan-Scores aller Patienten während der Therapiedauer

Als ein weiteres Maß für die Beurteilung der Schwere der Entzugssymptomatik wurde der Gewichtsverlauf in beiden Gruppen näher betrachtet. Dabei wurde die Zeitspanne bis zum Wiedererreichen des Geburtsgewichts nach postpartaler Gewichtsabnahme in beiden Gruppen miteinander verglichen. Hierbei konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden ($p=0,577053$). Das Geburtsgewicht wurde in der Clonidingruppe im Median nach 15 Tagen (5-29 Tage) und in der Morphingruppe im Median nach 16 Tagen (7-29 Tagen) wieder erreicht.

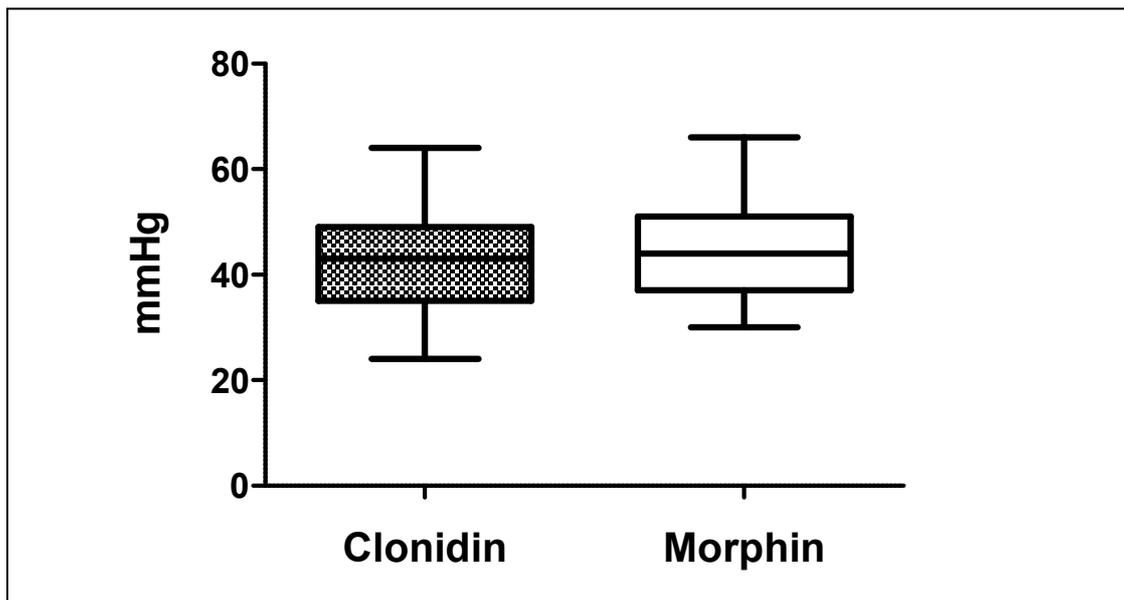


Grafik 8: Boxplot mit Median und Quartilen: Darstellung der Dauer bis zum Wiedererreichen des Geburtsgewichts in Tagen

Unerwünschte Nebenwirkungen im Sinne einer arteriellen Hypotonie sind in der Clonidingruppe nicht aufgetreten. In den Grafiken 9a und 9b werden die Ergebnisse aus dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte am Ende der ersten Therapiewoche gezeigt. Die systolischen Blutdruckwerte waren in der Clonidingruppe mit einem mittleren systolischen Blutdruck von 74,6 mmHg vs 78,58 mmHg nicht signifikant niedriger ($p=0,0731$). Ein signifikanter Unterschied bei dem Vergleich der diastolischen Werte konnte ebenso wenig festgestellt werden ($p=0,367$). Der mittlere diastolische Druck in der Clonidingruppe betrug 42,6 mmHg und in der Morphingruppe 44,7 mmHg.



Grafik 9a: Boxplot mit Median und Quartilen. Darstellung der systolischen Blutdruckwerte beider Gruppen



Grafik 9b: Boxplot mit Median und Quartilen. Darstellung der diastolischen Blutdruckwerte beider Gruppen

4. Diskussion

Um die Ähnlichkeit der beiden Gruppen als Grundvoraussetzung für einen sinnvollen Vergleich in dieser Studie zu gewährleisten, sollen zuerst die anthropometrischen Daten miteinander verglichen werden.

Das Gestationsalter beträgt in beiden Gruppen im Median 38 Wochen, wobei in der Morphingruppe 12,16 % der Neugeborenen Frühgeborene sind, in der Clonidingruppe 1,16%. Der Anteil an Frühgeburtlichkeit im Gesamtkollektiv dieser Studie ist mit insgesamt 21,39%, bzw. 23 von 93 Kindern vergleichsweise hoch, wenn man bedenkt, dass der Anteil an Frühgeburten aller Geburten in Deutschland bei ca. 6% liegt. Hier stellt sich die Frage, ob die hohe Frühgeburtlichkeitsrate direkt durch die Methadoneinnahme oder aber eher durch weitere Risikofaktoren der Mutter (z.B. Nikotin, Infektionen, Lebenswandel) bedingt ist.

Im Hinblick auf das Geburtsgewicht, welches in der Clonidingruppe im Median bei 2710g liegt und in der Morphingruppe bei 2770g, besteht kein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen, so dass die Vergleichbarkeit auch hier gegeben ist. Obwohl der Anteil der Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht von unter 2500g in der Morphingruppe 31% und in der Clonidingruppe 17% beträgt, wird dies innerhalb der beiden Gruppen ausgeglichen, so dass dies letztendlich keine Auswirkungen auf das durchschnittlich ähnlich gemessene Geburtsgewicht der beiden Gruppen hat ($p=0,3035$). Ein Anteil von 30% Neugeborener methadonsubstituierter Mütter, mit einem Geburtsgewicht von unter 2500g wurde ebenfalls von Edelin 1988 beschrieben.

Die Geburtslänge liegt sowohl in der Clonidingruppe als auch in der Morphingruppe im Median bei 48 cm.

Die Apgar-Bewertung zur Beurteilung der Vitalität nach der Geburt liegt bei allen 93 untersuchten Neugeborenen dieser Studie im Median im Normbereich. Im Median konnten Apgar-Werte von 9/10/10 in beiden Gruppen vergeben werden, so dass ähnliche Bedingungen der Vitalität in beiden Gruppen bestehen. Als niedrigster Wert wurde eine Minute nach der Geburt ein Apgar-Wert von 2 vergeben bei einem Neugeborenen aus der Morphingruppe.

Die tägliche maternale Methadondosis lag im Median in beiden Gruppen zwischen 60 und 70 mg/d. Im Vergleich mit anderen Studien ist die tägliche eingenommene Methadondosis im oberen Bereich: z.B. durchschnittliche Dosis von 39 mg/Tag, bei einer Spannweite von 5-85 mg (Kaltenbach und Finnegan, 1987), sowie durchschnittliche Methadondosis von 5-80 mg/Tag, mit 50% über 30mg/Tag (Van Baar et al., 1989). Zu den Angaben bezüglich der täglichen maternalen Methadonmenge und Beikonsum muss gesagt werden, dass der Drogenkonsum der Mütter mittels Urinscreening in einigen Fällen nachgewiesen wurde, die Angaben hauptsächlich jedoch anamnestisch durch Befragung der Mütter erkannt wurden. Ob diese Angaben letztendlich der Wahrheit entsprechen oder zu Gunsten des mütterlichen Verhaltens beschönigt wurden, kann nicht sicher überprüft werden. Die vorliegenden Daten bezüglich maternaler Methadonmenge und Beikonsum sind also lediglich als richtungsweisend anzusehen. Laut einer Studie verleugnen ca. 50% der Schwangeren den Drogenkonsum trotz positiver Urintestung (Glantz und Woods, 1991). Selbst wenn ein Urinscreening durchgeführt worden ist, sind die Aussagen nicht unbedingt valide erfasst, da einige Drogen aufgrund ihrer geringen Halbwertszeit, zu geringer Dosierung oder chemischer Eigenschaften nicht zu erfassen sind.

Dass der Anteil an HIV-exponierten Neugeborenen in diesem Patientenkollektiv mit 10% in der Clonidin- und 12% in der Morphingruppe sehr hoch liegt, lässt sich vermutlich mit den Risikofaktoren, die für drogenabhängige Frauen verbunden sind, begründen z.B. Verwendung gebrauchter Nadeln, häufig wechselnde Sexualpartner.

Im Vergleich zu anderen Studien ist die HCV- oder HBV-Expositionsanzahl deutlich niedriger. In einer Studie aus der Schweiz lag sowohl der HBV-, als auch der HCV-Expositionsanteil bei über 50% (Kashiwagi et al., 2003). Im vorliegenden Patientenkollektiv lag bei 16 von 93 Neugeborenen eine HCV-Exposition vor, bei 8 von 93 Neugeborenen eine HBV-Exposition. In Prozent ausgedrückt, bedeutet dies also für 14,8% des Kollektivs HCV- und für 7,4% des Kollektivs HBV-Exposition.

Im Rahmen dieser retrospektiven Untersuchung wurde eine der am häufigsten verwendeten Therapien zur Behandlung des Neugeborenenentzugssyndroms, Morphin und Phenobarbital, mit einer alternativen Therapie, bestehend aus

Clonidin und Chloralhydrat, verglichen. Die Intensität der Entzugssymptomatik und die Therapiedauer waren in diesem Zusammenhang die primären Vergleichsparameter.

Die Schwere der Entzugssymptomatik wurde bei allen Patienten an Hand des Finnegan-Scores täglich bestimmt. Die erhobenen Scores zeigten in der Clonidingruppe einen signifikant milderen Verlauf der Symptomatik. Der Finnegan-Score in der Clonidingruppe hat sich bereits innerhalb der ersten Behandlungswoche um 13,3% oder um 6 Punkte verbessert, während der Finnegan-Score in der Morphingruppe sich lediglich um 2,2%, bzw. um nur einen Punkt verbessert hat. Der weitere Verlauf milderer Symptomatik zu Gunsten der Clonidingruppe wird in Grafik 7b durch die deutlich steiler fallende Kurve des Finnegan-Scores dargestellt. Zusammenfassend kann also schlussgefolgert werden, dass eine Therapie des neonatalen Entzugssyndroms mit Clonidin ohne eine Komedikation mit Opiaten nicht nur möglich ist, sondern einer Therapie mit Morphin durchaus gleichgestellt werden kann oder sogar überlegen ist.

An dieser Stelle sollte bezüglich des Finnegan-Scores kritisiert werden, dass der Finnegan-Score kein objektiv messbarer Wert ist, sondern vielmehr von der subjektiven Bewertung nach Einschätzung der jeweiligen Krankenschwester oder des Arztes abhängt. Zudem ist es oftmals nicht einfach, aufgrund der recht unspezifischen Symptome des neonatalen Entzugssyndroms zu differenzieren, zwischen Symptomen, ausgelöst durch das neonatale Entzugssyndrom oder Symptomen, ausgelöst durch andere Faktoren, z.B. Hunger, Sepsis, Hypoglykämie, Hypokalzämie oder Hyperthyreose. Der Finnegan-Score ist deshalb wissenschaftlich nur unter Vorbehalt verwertbar.

Das Geburtsgewicht ist in der Clonidingruppe zwar um einen Tag früher wiedererlangt, nämlich nach 15 Tagen, aber somit nicht übermäßig vorteilhaft gegenüber der Morphingruppe.

Während der Median der Behandlungsdauer in der Morphingruppe mit 35 Tagen mit der bereits in der Literatur angegebenen Therapiedauer bei ähnlichen Therapieregimen (Coyle et al., 2002; Langenfeld et al., 2005) vergleichbar war, betrug der Median der Behandlungsdauer in der Clonidingruppe lediglich 14 Tage und war damit signifikant kürzer. Auch die Hospitalisierungsdauer war mit 32 Tagen in der Clonidingruppe signifikant

kürzer als die Hospitalisierungsdauer von 44 Tagen in der Morphingruppe. Bezüglich der Therapie- und Hospitalisierungsdauer scheint nach den Ergebnissen dieser retrospektiven Untersuchung die Therapie mit Clonidin und Chloralhydrat einer Therapie mit Morphin und Komedikation Phenobarbital zur Behandlung des neonatalen Entzugssyndroms überlegen zu sein.

Als Nachteil dieser Form der Therapie mit Clonidin muss die intravenöse und kontinuierliche Applikationsform erwähnt werden. Diese setzt das Vorhandensein eines ständigen intravenösen Zugangs voraus, welches bei einem neonatologischen Patientengut durchaus ein Problem darstellen kann. Im Falle unserer 29 Patienten, welche mit Clonidin behandelt wurden, musste aber die Therapie in keinem Fall aus diesem Grund beendet oder modifiziert werden. Ebenso wenig traten in der Clonidingruppe arterielle Hypotonien auf, welche als eine mögliche unerwünschte Nebenwirkung des Clonidin hätte auftreten können. Der systolische durchschnittliche Blutdruckwert war mit 74,6 mmHg um 4 mmHg niedriger als in der Morphingruppe. Im diastolischen Wert konnte kein signifikanter Unterschied gemessen werden.

Die in diese Studie nach Berücksichtigung der Ausschlusskriterien einbezogenen 93 Neugeborenen, stellen eine ausreichende Stichprobengröße dar, um signifikante Vergleiche ziehen zu können. Die zahlenmäßige Verteilung in den Gruppen ist jedoch unterschiedlich, in der Morphingruppe befinden sich 64 Neugeborene, in der Clonidingruppe hingegen nur 29 Neugeborene.

Ausschlusskriterien waren keine Entwicklung von Entzugssymptomen oder Verlegung in eine andere Klinik, so dass der Verlauf nicht weiter beobachtet werden konnte. Außerdem wurden lediglich Neugeborene berücksichtigt, die ausschließlich mit einer der beiden Therapieregime behandelt wurden, um genaue Vergleiche ziehen zu können.

Da die Zuweisung eines Neugeborenen lediglich von der Belegungssituation der Stationen abhing, war die Gruppenzuteilung rein zufällig. Da die zu vergleichenden Therapien streng auf unterschiedlichen Stationen von unterschiedlichem Personal angewendet werden, konnte der Fehler der eventuell subjektiven Vorliebe durch den behandelnden Arzt bezüglich einer Therapie und dadurch beeinflussbare Ergebnisse eliminiert werden.

Bei dieser Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive Studie, bei der keine geplanten Nachuntersuchungen zur Verlaufskontrolle vereinbart wurden,

somit sind bei unseren Patienten keine Aussagen bezüglich der Langzeitergebnisse möglich. Hierfür sind prospektive und kontrollierte Untersuchungen notwendig, welche auch die längerfristigen Auswirkungen der Erkrankung und deren medikamentöser Therapie bei den Neugeborenen berücksichtigt.

5. Zusammenfassung

Das Ziel dieser retrospektiven Untersuchung ist, die medikamentöse Therapie des neonatalen Entzugssyndroms mittels Clonidin und Chloralhydrat mit der sehr häufig angewendeten Kombinationstherapie aus Morphin und Phenobarbital zu vergleichen.

Im dem Zeitraum zwischen 1998 und 2008 wurden in unserer Klinik 133 Neugeborene mit einem neonatalen Entzugssyndrom behandelt. Bei allen Patienten handelte es sich um Neugeborene drogenabhängiger Mütter, welche während der Schwangerschaft mit Methadon substituiert wurden. Bei 29 Patienten wurde eine Therapie mit Clonidin und Chloralhydrat und bei 64 Patienten eine Entzugstherapie mittels Morphin und Phenobarbital durchgeführt. In der Clonidgruppe konnte eine signifikant kürzere Behandlungsdauer (Median: 14 d vs. 35 d) festgestellt werden. Entsprechend war auch die gesamte Aufenthaltsdauer in der Clonidgruppe deutlich kürzer (Median: 32 d vs. 44 d).

Außerdem konnte in der Clonidgruppe ein deutlich milderer Verlauf der Entzugssymptomatik festgestellt werden.

Summary

The objective of this retrospective study is to compare the medical treatment of neonatal narcotic abstinence syndrome with clonidine and chloral hydrate with the commonly used combination therapy of morphine and phenobarbital. From 1998 to 2008 a total of 133 newborns suffering from neonatal narcotic abstinence syndrome were treated at our clinic. All of these patients were born to mothers who had received methadone substitution for drug addiction during the course of pregnancy. 29 patients received clonidine and chloral hydrate, and 64 patients were treated with morphine and phenobarbital for abstinence syndrome. The duration of treatment was significantly shorter in the clonidine / chloral hydrate group (median: 14 d vs. 35 d). Correspondingly, the period of hospitalization was also considerably shorter in the clonidine / chloral hydrate group (median: 32 d vs. 44 d). In addition patients in the clonidine / chloral hydrate group exhibited markedly reduced withdrawal symptoms.

6. Abkürzungsverzeichnis

=	entspricht
/	pro
AGS	Adrenogenitales Syndrom
Apgar	Aussehen, Puls, Grimassieren, Aktivität, Respiration
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cal	Kalorien
d	Tag
EEG	Elektroenzephalogramm
et al	et alii/aliae
g	Gramm
HBV	Hepatitis B-Virus
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
kDa	Kilodalton
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Mililiter
mmHg	Quecksilbersäule
mol	Mol
MZ	Mahlzeit
Std.	Stunde / Stunden
vs.	versus
VSD	Ventrikelseptumdefekt
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

7. Literaturverzeichnis

Aghte AG, Kim GR, Mathias KB, Hendrix CW, Chavez-Valdez R, Jansson L, Lewis TR, Yaster M, Gauda EB. Clonidine as an adjunct therapy to opioids for neonatal abstinence syndrome: A randomized, controlled trial.

Pediatrics. 2009 May;123(5):849-856.

Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie.

Elsevier GmbH, München;10.,überarbeitete Auflage,240-241.

American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Neonatal drug withdrawal.

Pediatrics. 1998 Jun;101,1079-1088.

American Academy of Pediatrics Committee on drugs and Committee on Environmental Health: Use of chloral hydrate for sedation in children.

Pediatrics. 1993 Sep;92(3):471-473.

Berghella V, Lim PJ, Hill MK, Cherpes J, Chennat J, Kaltenbach. Maternal methadone dose and neonatal withdrawal.

Am J Obstet Gynecol. 2003 Aug;189(2):312-317.

Chasnoff IJ, Burns KA, Burns WJ, Schnoll SH. Prenatal drug exposure: Effects on neonatal and infant growth and development.

Neurobehav Toxicol Teratol. 1986 Jul-Aug;8(4):357-362.

Chasnoff IJ. Newborn infants with drug withdrawal symptoms.

Pediatr Rev. 1988 Mar;9(9):273-277.

Coyle MG, Ferguson A, Lagasse L, Oh W, Lester B. Diluted tincture of opium (DTO) and Phenobarbital versus DTO alone for neonatal opiate withdrawal in term infants.

J Pediatr. 2002 May;140(5):561-564.

Dashe JS, Sheffield JS, Olscher DA, Todd SJ, Jackson GL, Wendel GD. Relationship between maternal methadone dosage and neonatal withdrawal. *Obstet Gynecol.* 2002 Dec;100(6):1244-1249.

Doberczak TM, Kandall SR, Wilets I. Neonatal opiate abstinence syndrome in term and preterm infants. *J Pediatr.* 1991 Jun;118(6):933-937.

Dysart K, Hsieh HC, Kaltenbach K, Greenspan JS. Sequela of preterm versus term infants born to mothers on a methadone maintenance program: differential course of neonatal abstinence syndrome. *J Perinat Med.* 2007;35(4):344-346.

Edelin KC, Gurganious L, Golar K, Oellerich D, Kyei-Aboagye K, Adel Hamid M. Methadone maintenance in pregnancy: consequences to care and outcome. *Obstet Gynecol.* 1988 Mar;71(3PT 1):399-404.

Ford DH, Rhines RK. Prenatal exposure to methadone HCL in relationship to body and brain growth in rat. *Acta Neurol Scand.* 1979 May;59(5):248-262.

Gowing L, Farrell M, Robert Ali R, White JM. Alpha 2 adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2008;Issue 4.

Held-Egli K, Rüggeger C, Das-Kundu S, Schmitt B, Bucher HU. Benign neonatal sleep myoclonus in newborn infants of opioid dependent mothers. *Acta Paediatr.* 2009 Jan;98(1):69-73. Epub 2008 Sep17.

Herzlinger RA, Kandall SR, Vaughan HG Jr. Neonatal seizures associated with narcotic withdrawal. *J Pediatr.* 1977 Oct;91(4):638-641.

Hessische Landesstelle für Suchtfragen e.V.

Forschungsbrief, Ausgabe 14, Sep 2006, 1.

Hoder EL, Leckman JF, Ehrenhantz R, Kleber H, Cohen D, Poulsen J.
Clonidine treatment of neonatal abstinence syndrome.

Psychiatry Research. 1984;13:243-251.

Hoegerman G, Wilson C.A, Thurmond E, Schnoll S.H. 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.

Kuschel CA, Austerberry L, Cornwell M, Couch R, Rowley RSH. Can
methadone concentrations predict the severity of withdrawal in infants at risk of
neonatal abstinence syndrome?

Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004;89(5):390-393.

Mazurier E, Cambonie G, Barbotte E, Grare A, Pinzani V, Picaud JC.
Comparison of chlorpromazine versus morphine hydrochloride for treatment of
neonatal abstinence syndrome.

Acta Paediatr. 2008 Oct;97(10):1358-1361.

Morselli PL, Principi N, Tognoni G, Reali E, Belvedere G, Standen SM, Sereni
F. Diazepam elimination in premature and full term infants and children.

J Perinat Med. 1973;(2):133-141.

Kahn EJ, Neumann LL, Polk GA. The course of the heroin withdrawal syndrome
in newborn infants treated with phenobarbital or chlorpromazine.

L Pediatr. 1969 Sep;75(3):495-500.

Kaltenbach K, Berghella V, Finnegan L. Opioid dependence during pregnancy: Effects and management.

Obstet Gynecol Clin North Am. 1998 Mar;(1):139-151.

Kaltenbach K, Finnegan L. Children exposed to methadone in utero: Assessment of developmental and cognitive ability.

The annals of New York Academy of sciences. 1989;562:360-363.

Kashiwagi M, Arlettaz R, Lauper U, Zimmermann R, Hebisch G. Methadone maintenance program in a Swiss perinatal center: (I): Management and outcome of 89 pregnancies.

Acta Obstet Gynecol Scand. 2005 Feb;84(2):140-144.

Kron RE, Litt M, Eng D, Phoenix MD, Finnegan LP. Neonatal narcotic abstinence: Effects of pharmacotherapeutic agents and maternal drug usage on nutritive sucking behaviour.

J Pediatr. 1976 Apr;88(4 Pt. 1):637-641.

Langenfeld S, Birkenfeld L, Herkenrath P, Müller C, Hellmich M, Theisohn M. Therapy of the neonatal abstinence syndrome with tincture of opium or morphine drops.

Drug Alcohol Depend. 2005;77(1):33-36.

Levy M, Spino M. Neonatal withdrawal syndrome: associated drugs and pharmacologic management.

Pharmacotherapy. 1993 May-Jun;13(3):202-211.

Lim S, Prasad MR, Samuels P, Garner DK, Cordero L. High-dose methadone in pregnant women and its effect on duration of neonatal abstinence syndrome.

Am J Obstet Gynecol. 2009 Jan;200(1):70.e1-5.

Martinez A, Kastner B, Taeusch HW. Hyperphagia in neonates withdrawing from methadone.

Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1999 May;80(3):F178-182.

McGlone L, Mactier H, Hamilton R, Bradnam MS, Boulton R, Borland W, Hepburn M, McCulloch DL. Visual evoked potentials in infants exposed to methadone in utero.

Arch Dis Child. 2008 Sep;93(9):784-786.

Morrison CL, Siney C. A survey of the management of neonatal opiate withdrawal in England and Wales.

Eur J Pediatr. 1996 Apr;155(4):323-326.

Nanovskaya TN, Nekhayeva IA, Hankins GD, Ahmed MS. Transfer of methadone across the dually perfused preterm human placental lobule.

Am J Obstet Gynecol. 2008 Jan;198(1):126.e1-4.

Nanovskaya T, Nekhayeva I, Karunaratne N, Audus K, Hankins GD, Ahmed Ms. Role of p-glycoprotein in transplacental transfer of methadone.

Biochem Pharmacol. 2005 Jun 15;69(12):1869-1878.

Nassogne MC, Gressens P, Evrard P, Courtoy PJ. In contrast to cocaine, prenatal exposure to methadone does not produce detectable alterations in the developing mouse brain.

Brain Res Dev Brain Res. 1998 Sep 10;110(1):61-67.

Nekhayeva IA, Nanovskaya TN, Deshmukh SV, Zharikova OL, Hankins GD, Ahmed MS. Bidirectional transfer of methadone across human placenta.

Biochem Pharmacol. 2005 Jan 1;69(1):187-197.

Nielsen HC, Wiriyathian S, Rosenfeld R, Leveno K, Garriott JC. Chlorpromazine excretion by the neonate following chronic in utero exposure.

Pediatr Pharmacol (New York). 1983;3(1):1-5.

O'Brien CM, Jeffery HE. Sleep deprivation, disorganisation and fragmentation during opiate withdrawal in newborns.

J Paediatr Child Health. 2002 Feb;38(1):66-71.

Peters MA. The effect of maternally administered methadone on brain development in the offspring.

J Pharmacol Exp Ther. 1977 Nov;203(2):340-346.

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 Feb;21(1):43-47.

Robinson SE, Guo H, Spencer RF. Prenatal exposure to methadone delays the development of striatal cholinergic neurons.

Brain Res Dev Brain Res. 1993 Sep-Oct;15(5):335-344.

Schiff D, Chan G, Stern L. Fixed drug combinations and the displacement of bilirubin from albumin.

Pediatrics. 1971;48:139-141.

Strauss ME, Andresko, M, Stryker JC. Methadone maintenance during pregnancy: pregnancy, birth and neonate characteristics.

Am J Obstet Gynecol. 1974;120:895-900.

Tran JH. Treatment of Neonatal Abstinence Syndrome.

J Pediatric Health Care. 1999;13(6):295-302.

Van Baar AL, Fleury P, Soepatmi S., Neonatal behaviour after drug dependent pregnancy.

Arch Dis Child. 1989;64:235-240.

Vavrinkova B, Binder T. The effect of substitution therapy on the birth weight of the newborn, its postpartum adaptation, trophic and course of the neonatal abstinence syndrome.

Ceska Gynekol. 2007 Aug;72(4):247-253.

Wagner CL, Katikaneni LD, Cox TH, Ryan RM. The impact of perinatal drug exposure on the neonate.

Obstet Gynecol Clin North Am. 1998 Mar;25(1):169-194.Review.

Zagon IS, Mc Laughlin PJ. Perinatal methadone exposure and brain development: a biochemical study.

J Neurochem. 1978 Jul;31(1):49-54.

8. Anhang

Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit zwischen November 2007 und Januar 2010 am Zentrum der Kinderheilkunde im Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main.

Ich danke Herrn Professor Dr. med. R. Hofstetter für die Überlassung des Themas sowie seine kritische Beurteilung dieser Arbeit.

Zu besonderem Dank bin ich Herrn Dr. med A. Esmaeili für die hervorragende Betreuung dieser Arbeit verpflichtet sowie Herrn Dr. Ackermann für die Unterstützung bei der Erstellung der Statistik.

Frankfurt am Main, März 2010

Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Therapie des Neonatalen Entzugssyndroms mit Clonidin und Chloralhydrat

im Zentrum der Kinderheilkunde des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main unter Betreuung und Anleitung von Herrn Prof. Dr. med. R. Hofstetter mit Unterstützung durch Herrn Dr. med. A. Esmaeili ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Esmaeili A, Keinhorst A, Schuster T, Beske F, Schlösser R, Bastanier C., Treatment of neonatal abstinence syndrome with clonidine and chloral hydrate, Acta Paediatrica, Volume 99 Issue 2, S. 209-214, 2009.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)