

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital

Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein

Das neonatale Drogenentzugssyndrom **(Neonatales Abstinenzsyndrom)**

**Eine retrospektive Analyse von 2010 bis 2016
mit Einbeziehung eines
begleitenden homöopathischen Therapie-Ansatzes**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Julia Berghaus
aus Friesoythe
2020

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Joachim-Ulrich Walther

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Christian Sommerhoff

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: Dr. med. Sigrid Kruse

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 23.01.2020

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. <u>Einleitung</u>	8
1.1 Epidemiologie und sozioökonomischer Status bei Substanzkonsum	8
1.1.1 Aktuelle epidemiologische Situation und statistische Daten	8
zum Konsum von Suchtmitteln in Deutschland und weltweit,.....	8
insbesondere in der Schwangerschaft und bei Neugeborenen.....	8
1.1.2 Lebenssituation einer drogenabhängigen, schwangeren Frau.....	10
und ihres Neugeborenen sowie medizinische Gesichtspunkte	10
1.2 Neonatales Drogenentzugssyndrom	12
1.2.1 Definition und klinisches Bild	12
1.2.2 Morbidität und Mortalität	14
1.2.3 Pathophysiologie.....	15
1.2.4 Differentialdiagnosen.....	17
1.2.5 Fetale und postnatale Risiken des Drogenkonsums.....	18
1.2.6 Stillempfehlungen bei Müttern mit Substanzabhängigkeit.....	23
1.3 Diagnostik und Therapie des neonatalen Drogenentzugssyndroms	25
1.3.1 Finnegan Score.....	25
1.3.1.1 Definition und Ursprung	25
1.3.1.2 Anwendung und klinische Bedeutung.....	28
1.3.1.3 Weitere Scores zur Beurteilung des neonatalen Entzugs	30
1.3.2 Medikamentöse Therapie	32
1.3.2.1 Opioide	32
1.3.2.2 Sedativa	34
1.3.2.3 Antihypertensiva	35
1.3.2.4 Begleitender homöopathischer Therapie-Ansatz	36
1.3.3 Supportive und pflegerische Therapiemaßnahmen.....	37
1.4 Schlafmohn	38
1.4.1 Botanik und Namensgebung	38
1.4.2 Opium: Gewinnung, Herstellung und Handelsrouten.....	39
1.4.3 Pharmakologische Eigenschaften von Morphin und Heroin	41
1.5 Homöopathie	43
1.5.1 Definition	43
1.5.2 Historischer Hintergrund.....	44
1.5.3 Begründer der Homöopathie: Samuel Hahnemann	45

1.5.4 Grundprinzipien der Homöopathie	47
1.5.4.1 Ähnlichkeitsregel	47
1.5.4.2 Arzneimittelpfung am gesunden Menschen.....	48
1.5.4.3 Herstellung homöopathischer Arzneien	49
1.5.4.4 Verwendung als Einzelmittel und seine Reaktionen	52
1.5.5 Opium als homöopathische Arznei	53
1.5.5.1 Arzneimittelbild mit typischen Krankheitsmerkmalen	53
1.5.5.2 Arznei-Potenz und Applikationsform	54
1.6 Fragestellungen und Zielsetzung der Patienten-Studie	55
2. <u>Patienten und Methoden</u>	56
2.1 Patientenkollektiv und Betrachtungszeitraum	56
2.2 Daten-Akquirierung	56
2.2.1 Ethikantrag und Datenschutzeinwilligung	56
2.2.2 Datenerhebung und -verarbeitung.....	56
2.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien	57
2.3 Einteilung in Therapie-Gruppen.....	58
2.3.1 Einteilung in 3 Gruppen.....	58
2.3.1.1 Einteilung der Gruppe 1 in 2 Untergruppen	58
2.4 Studien-Parameter.....	60
2.4.1 Daten der Mütter	60
2.4.2 Daten der Neugeborenen.....	61
2.4.3 Daten zum neonatalen Drogenentzugssyndrom.....	61
2.5 Statistische Methoden	63
3. <u>Ergebnisse</u>.....	64
3.1 Daten der Mütter	64
3.1.1 Schwangerschaft und Geburt	64
3.1.2 Substanzkonsum in der Schwangerschaft	65
3.1.2.1 Häufigkeit und Substanzen.....	65
3.1.3 Substitutionstherapie in der Schwangerschaft	66
3.1.3.1 Häufigkeit und Medikamente	66
3.1.3.2 Tagesdosis	66
3.1.3.3 Beigebrauch neben der Substitutionstherapie	67
3.1.3.3.1 Häufigkeit und Substanzen	67
3.1.4 Komplizierende Infektionskrankheiten bei opiatabhängigen Schwangeren.....	68
3.2 Daten der Neugeborenen	69
3.2.1 Geschlecht, Gestationsalter, Geburtsmaße, Apgar-Score	69

3.3 Daten zum neonatalen Drogenentzugssyndrom	70
3.3.1 Epidemiologische Aspekte des Studienkollektivs	70
3.3.2 Prä-und postnatale Faktoren mit Einfluss auf den neonatalen Entzug.....	71
3.3.2.1 Pränatale Levomethadon- versus Buprenorphin-Exposition.....	71
3.3.2.2 Pränatale Hepatitis-C und/oder HIV-Exposition.....	72
3.3.2.3 Formel-versus Muttermilchernährung.....	73
3.3.3 Einfluss der Therapie	74
3.3.3.1 Vergleich der Therapie-Gruppen 1, 2 und 3.....	74
3.3.3.2 Vergleich der Therapie-Gruppen 1.a, 1.b und 2.....	77
3.3.4 Entlassungs-Kategorien	82
3.4 Kasuistik zum neonatalen Drogenentzug.....	83
4. Diskussion.....	85
4.1 Befunde der Mütter	85
4.1.1 Schwangerschaft und Geburt	85
4.1.2 Substanzkonsum in der Schwangerschaft.....	85
4.1.2.1 Häufigkeit und Substanzen.....	85
4.1.3 Substitutionstherapie in der Schwangerschaft	86
4.1.3.1 Häufigkeit und Medikamente.....	86
4.1.3.2 Tagesdosis	86
4.1.3.3 Beigebrauch neben der Substitutionstherapie	87
4.1.3.3.1 Häufigkeit und Substanzen	87
4.1.4 Komplizierende Infektionskrankheiten bei opiatabhängigen Schwangeren.....	88
4.2 Befunde der Neugeborenen	89
4.2.1 Geschlechterverhältnis	89
4.2.2 Gestationsalter, Geburtsmaße, Apgar-Score.....	89
4.3 Befunde zum neonatalen Drogenentzugssyndrom	91
4.3.1 Epidemiologische Aspekte des Studienkollektivs	91
4.3.2 Prä-und postnatale Faktoren mit Einfluss auf den neonatalen Entzug.....	91
4.3.2.1 Pränatale Levomethadon- versus Buprenorphin-Exposition.....	91
4.3.2.2 Pränatale Hepatitis-C und/oder HIV-Exposition.....	92
4.3.2.3 Formel-versus Muttermilchernährung.....	92
4.3.3 Allgemeine Beobachtungen zum Studienkollektiv.....	93
4.3.4 Einfluss der Therapie	93
4.3.4.1 Vergleich der Therapie-Gruppen 1, 2 und 3.....	93
4.3.4.2 Vergleich der Therapie-Gruppen 1.a, 1.b und 2.....	95
4.3.4.3 Übersichtstabelle zum Vergleich aller Therapie-Gruppen.....	99

4.3.4.4 Schlussfolgerung	100
4.3.5 Entlassungs-Kategorien und Gesichtspunkte zur mittel- und langfristigen Entwicklung	101
4.4 Ausblick	102
5. <u>Zusammenfassung</u>	103
6. <u>Anhang</u>.....	106
6.1 Finnegan Score Muster.....	106
6.2 Symptom-Register	107
6.3 Patienteninformation und Einwilligungserklärung	108
6.4 Dokumentationsblatt zum neonatalen Drogenentzug.....	112
7. <u>Verzeichnisse</u>	113
7.1 Abkürzungsverzeichnis	113
7.2 Abbildungsverzeichnis	114
7.3 Tabellenverzeichnis	115
7.4 Literaturverzeichnis	117
8. <u>Danksagung</u>.....	129
9. <u>Eidesstaatliche Versicherung</u>	130

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie und sozioökonomischer Status bei Substanzkonsum

1.1.1 Aktuelle epidemiologische Situation und statistische Daten zum Konsum von Suchtmitteln in Deutschland und weltweit, insbesondere in der Schwangerschaft und bei Neugeborenen

Nationaler und internationaler Drogenkonsum

Laut einer Pressemitteilung der Drogenbeauftragten der deutschen Bundesregierung Marlene Mortler und des Präsidenten des Bundeskriminalamtes Holger Münch, werden in Deutschland wieder mehr Drogen konsumiert - im Jahr 2015 war der registrierte Anstieg erstauffälliger Konsumenten von Heroin (+15%) und Kokain (+7%) nach jahrelang rückläufiger Entwicklung besonders auffällig. Insgesamt erhöhte sich die Anzahl der erstauffälligen Konsumenten harter Drogen um rund 4 Prozent auf 20.890. [45]

Nach Angaben des Drogen- und Suchtberichtes der Bundesregierung von 2017 stieg im vierten Jahr in Folge die Zahl der drogenbedingten Todesfälle: 2016 betrug sie 1.333, 9 Pro-zent mehr als noch im Vorjahr (1.226). Haupttodesursache war der Konsum von Opioiden (natürliche oder synthetische Substanzen mit morphinartigen Wirkungen [65]) bzw. Opiaten (Morphin und andere natürlich im Opium vorkommenden Substanzen [65]) allein oder in Verbindung mit anderen Suchtmitteln. Die Lebenszeitprävalenz zum Konsum von Heroin und anderen Opiaten stieg im Gegensatz zu den Männern bei Frauen (18–59 Jahre) von 0,8 auf 1,0%. [47]

Die Rauschgiftkriminalität verzeichnete im Jahr 2017 ebenfalls einen Anstieg der konsum-nahen Delikte (+10,1%) und der Handelsdelikte (+5,5%). [27]

Die Anzahl der gemeldeten Substitutionspatienten 2016 in Deutschland war mit 78.500 Patienten die höchste seit Registrierungsbeginn 2003 (52.700). [47]

Diese beunruhigenden Zahlen treffen auch international zu.

Laut dem Weltrogenbericht der Vereinten Nationen von 2018 steigt seit 2008 die Anzahl an Drogenkonsumenten (ca. 203 Mio.) jährlich kontinuierlich an. Im Jahr 2016 waren es rund 275 Millionen Menschen (ca. 5,6% der Weltbevölkerung) zwischen dem 15.– 64. Lebensjahr, die illegal Drogen konsumierten. Cannabis ist die am häufigsten konsumierte Droge mit ca. 197 Mio. Drogenkonsumenten, gefolgt von Opioide und Amphetaminen mit ca. 34 Mio., Ecstasy mit 21 Mio., Opiate mit ca. 19 Mio. und Kokain mit ca. 18 Mio. [166]

Legale Drogen

Alkohol gehört oftmals zu den in der Gesellschaft nicht nur akzeptierten, sondern auch zu den meistkonsumierten Substanzen (ca. 11,4 Liter/pro Jahr/pro Person in Deutschland). [178]

Laut dem Drogen- und Suchtbericht der deutschen Bundesregierung von 2017 haben ca. 2,65 Millionen Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren im Laufe ihres Lebens mit einem Elternteil mit der Diagnose Alkoholmissbrauch oder -abhängigkeit zusammengelebt. [47]

Alkoholkonsum während der Schwangerschaft ist zwar in der Gesellschaft stigmatisiert. Dennoch trinken ca. 14% der Schwangeren gelegentlich Alkohol. Die Kinder sind durch den maternalen Alkoholkonsum in der Schwangerschaft von den fetalen Alkoholspektrumstörungen (FASD) bedroht, welche durch angeborene Fehlbildungen, Wachstumsstörungen, hirnorganische Schäden mit geistiger Behinderung, Entwicklungsstörungen und extreme Verhaltensauffälligkeiten gekennzeichnet sind. [46]

In Deutschland leben ca. 0,8 Millionen Menschen, davon 130.000 Kinder mit einer fetalen Alkoholspektrumstörung. [109]

Ebenso wie der Alkoholkonsum ist das Rauchen einer der gesundheitsschädigenden und lebensverkürzenden Risikofaktoren (ca. 120.000 Tote als Folge des Nikotinkonsums). [47] Ein Drittel aller Schwangeren in Deutschland sind Raucherinnen – mit steigender Tendenz. [44] Trotz der allgemein bekannten negativen Auswirkungen des Rauchens, Früh- und Mangelgeburten, Atemwegserkrankungen, erhöhtem Risiko für plötzlichen Kindstod (Sudden Infant Death Syndrome = SIDS) und Verhaltensstörung (Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung=ADHS) gelingt die Abstinenz in der Schwangerschaft gegenwärtig nur 30% der Raucherinnen. [44]

Illegale Drogen

Neben den oben beschriebenen legalen Suchtmitteln, existiert die Klasse der schwerwiegenden illegalen Drogen (u.a. Opioide), die für eine schnelle körperliche und psychische Abhängigkeit verantwortlich sind. In der Öffentlichkeit steht diese Abhängigkeitsform meistens im Mittelpunkt der Aufmerksamkeit und Diskriminierung, assoziiert mit hoher Letalität und Kriminalität. Es existiert das klischeehafte Bild des heroinabhängigen, oftmals kriminellen jungen Mannes am Rande der Gesellschaft. Dennoch gibt es auch eine Anzahl von Frauen im gebärfähigen Alter, die Drogen konsumieren, oft in einer Partnerschaft mit einem Gleichbetroffenen.

Häufig veranlassen männliche Drogenkonsumenten ihre Partnerinnen gezielt oder indirekt zum eigenen Konsum. [59]

Laut einer US-amerikanischen Studie nehmen 4,5% der Schwangeren illegale Drogen. Diese Zahl unterschätzt die realen Verhältnisse erheblich (bekannte Diskrepanz zwischen subjektiven Angaben und biologischen Messwerten). [72]

Für Deutschland liegen keine vergleichbaren Untersuchungen vor. Die Verhältnisse der entsprechenden Risikogruppe drogenbelasteter Schwangerer kann aus methodischen Gründen anhand vorliegender Untersuchungen allenfalls grob geschätzt werden.

In Deutschland leben ca. 50.000 drogenabhängige Frauen. Etwa 33% der drogenabhängigen Frauen haben nach durchschnittlich 10 Jahren intravenöser Drogenabhängigkeit ca. 1–2 Kinder geboren. [9]

Laut dem Drogen- und Suchtbericht von 2017 haben ca. 3 Millionen Kinder und Jugendliche mindestens einen suchtkranken Elternteil. Davon haben 60.000 Kinder einen opiatabhängigen Elternteil, wobei die wirkliche Anzahl der Kinder durch den Dunkelbereich um einiges höher liegen soll. [47]

Die Inzidenz für das neonatale Drogenentzugssyndrom bzw. neonatale Abstinenzsyndrom (NAS) in Deutschland wird auf etwa 2 Fälle pro 1.000 Geburten geschätzt. [49]

Daraus lässt sich folgern, dass von ca. 785.000 Lebendgeburten in Deutschland im Jahr 2017 ca. 1.600 Säuglinge mit einem Drogenentzugssyndrom geboren wurden. [157]

Eine europäische Studie gibt eine durchschnittliche Inzidenz von 7,5 Fällen pro 1.000 Lebendgeburten an. [114] In den USA ist die Inzidenz auf das Vierfache gestiegen (1,5 auf 6 Fälle pro 1.000 Geburten). [94]

Zur alarmierenden Höhe dieser Zahlen drogenexponierter Neugeborener addiert sich das Problem ihres Aufwachsens in suchtblastenden Familien. Fortlaufende epidemiologische Untersuchungen („Monitoring“) sind erforderlich, damit das Ausmaß des Substanzabusus und seine Auswirkung auf Schwangerschaft und Kinder jeweils aktuell analysiert werden und der Erfolg der Maßnahmen zur langfristigen Verbesserung gemessen werden kann.

1.1.2 Lebenssituation einer drogenabhängigen, schwangeren Frau und ihres Neugeborenen sowie medizinische Gesichtspunkte

Die Lebensverhältnisse einer drogenabhängigen, schwangeren Frau basieren auf einer Vielzahl an medizinischen, psychischen und sozialen Schwierigkeiten. Oftmals haben Betroffene zusätzlich eine problembelastete Biografie mit unzureichender, defizitärer Eltern-Kind-Beziehung und auch Erfahrungen körperlicher bzw. sexueller Gewalt. Daraus kann sich eine depressiv-schizoide Persönlichkeitsstruktur entwickeln, die durch mangelndes Selbstwertgefühl, ein negatives Körperbild und Körperempfinden sowie Autoaggression und Selbstdestruktion gekennzeichnet ist. [86, 86]

Mehr als drei Viertel der Frauen berichten über seelische, etwa die Hälfte über körperliche Gewalterfahrungen und mehr als ein Drittel wurde in der Kindheit sexuell missbraucht. Sie stammen oftmals selber aus suchtbelasteten Familienverhältnissen. [53]

In Deutschland sind ca. 85% der abhängigen Personen 20 bis 34 Jahre alt und somit ist der Großteil der abhängigen Frauen im gebärfähigen Alter. [86]

In einer Studie von Kästner et al. hatten die Frauen mit durchschnittlich 16 Jahren den ersten Kontakt zu Drogen und mit ca. 19 Jahren folgte der Konsum mit Opiaten. Während der 7 bis 10-jährigen Opiat- bzw. Drogenabhängigkeit hatten mehr als ein Drittel der Frauen 1–2 Kinder geboren. [91]

Die Frauen konsumieren im Durchschnitt 5–6 psychotrope Substanzen, dazu meist Nikotin: Hauptdrogen sind Cannabis und Alkohol, gefolgt von Opiaten, Kokain, sedierenden und analgetischen Medikamenten sowie weiteren illegalen Drogen. [53]

Dieser gleichzeitige Konsum von verschiedenen psychotropen Substanzen, so genannte Polytoxikomanie (abhängige Einnahme ≥ 3 Suchtmitteln über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten) besteht bei ca. 90% der opiatabhängigen Schwangeren. [142, 134]

Zur Befriedigung ihrer Sucht leben 50% von ihnen in Prostitution, durch die unhygienischen Bedingungen des Drogenkonsums sind bis zu 75% mit Hepatitis C infiziert und ca. 5% sind HIV positiv. [53]

Es besteht die Möglichkeit, dass Betroffene an einem Opioid-gestützten Substitutionsprogramm teilnehmen können, welches als Heroinersatzstoff Methadon-Razemat, Levomethadon oder Buprenorphin anbietet. [15]

Bei einer Datenauswertung an der Universitätsfrauenklinik der LMU München zwischen 1990–2000 waren von 100 abhängigen Schwangeren 52% vor der Schwangerschaft einmal substituiert worden und ca. 30% der Patientinnen wurden unter laufender Substitutionsbehandlung schwanger. [22]

Wenn während der Substitutionstherapie zusätzlich Drogen, Alkohol oder nicht verschriebenen Medikamenten konsumiert werden, dann haben die Patienten einen sog. Beikonsum bzw. -gebrauch. [134]

Neben dem erhöhten Risiko für somatische Erkrankungen zeigen abhängige Personen in signifikantem Ausmaß psychiatrische Komorbiditäten: in 43% Angststörungen, 34% affektive Störungen, 5% an Essstörungen und 4% Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis. [108]

In über 80% der Fälle besteht keine Berufstätigkeit und über 50% haben keine abgeschlossene Berufsausbildung. Weniger als 30% verfügen über eine eigene Wohnung (> 50% leben mit dem Partner oder Eltern) und ca. 14% sind von Obdachlosigkeit betroffen. [91]

Beschaffungskriminalität und Gesetzeskonflikte stehen häufig mit Drogenkonsum im Zusammenhang. Nach Studienangaben von Kästner et al. hatten 78% der drogenabhängigen Schwangeren gegen das Betäubungsmittelgesetz verstoßen und 37% Diebstahldelikte begangen. 32% waren vor der Schwangerschaft und 8% während der Schwangerschaft in Haft. 54% waren auf Bewährung frei. [91]

Trotz der problembehafteten Lebenssituation bei drogenabhängigen Schwangeren, besteht eine hohe Eigenmotivation sich selbst und dem ungeborenen Kind ein drogenfreies Leben zu ermöglichen. [86]

Die Frauen haben Schuldgefühle, weil ihre Kinder abhängig auf die Welt kommen könnten. Die Angst, dass das eigene Kind einen Entzug erleben muss, stellt eine große emotionale Belastung dar.

Die medizinischen Probleme bei Kindern drogenabhängiger Mütter beginnen bereits pränatal. Da die Schwangerschaft meistens erst nach dem ersten Trimenon bemerkt wird, kann der bis dahin unkontrollierte Konsum von mehreren Drogen der vulnerablen Organogenese schaden. [15]

In Abhängigkeit von der konsumierten Substanz besteht Teratogenität mit direkt zellschädigender Wirkung, erhöhte Abortrate, Frühgeburtlichkeit, Mangelentwicklung und/oder es kommt postnatal zu Entzugssymptomen (=Abstinenzsymptome) beim Neugeborenen. [53]

Langfristig zeigen die Kinder neurologische Spätfolgen (ca. 80% Entwicklungsrückstände, ca. 40% schwere Verhaltensauffälligkeiten). [108]

Je nach Art und Anzahl der konsumierten Substanzen (illegale Opioide: Heroin, Substitutionsmedikamente: Methadon) in der Schwangerschaft entwickelt sich postnatal zwischen 50–95% ein neonatales Drogenentzugssyndrom. [142]

Das Kind schreit schrill, zeigt extreme Unruhe, schwitzt vermehrt, ist schlaflos, trinkschwach und kann Krampfanfälle entwickeln. Diese Symptomatik wird mit Hilfe eines klinischen Bewertungssystems, dem sog. "Finnegan Score" (siehe Kapitel 1.3.1), qualitativ und quantitativ dokumentiert. Ab einem bestimmten Schwellenwert dieses Scores wird die Indikation zur medikamentösen Therapie gestellt. Dazu erhalten die Neugeborenen mehrmals täglich eine morphinhaltige Lösung (z.B. Tinctura opii). Dauer und Schweregrad des Entzugssyndroms sind schwer prognostizierbar und sollen Bestandteil dieser Studie sein.

Insgesamt haben die Kinder suchtbelasteter Familien erschwerte Start- und Entwicklungsbedingungen und sollten aufgrund ihrer medizinischen und psychosozialen Risiken frühzeitig in ein strukturiertes, interdisziplinäres und fürsorgliches Hilfsnetzwerk eingebunden werden. [86]

1.2 Neonatales Drogenentzugssyndrom

1.2.1 Definition und klinisches Bild

Das neonatale Drogenentzugssyndrom bzw. neonatale Abstinenzsyndrom (NAS) ist bedingt durch einen regelmäßigen illegalen Drogenkonsum (z.B. Heroin) und/oder durch einen Drogensatzstoff im Rahmen einer Substitutionstherapie mit opiathaltigen Medikamenten (z.B. Methadon) der Mutter während der Schwangerschaft. [142]

Drogen gehören zur Klasse der zentralnervös wirksamen Substanzen, die lipophile Eigenschaften besitzen und dadurch plazentagängig sind. [136]

Es kommt zu einem stetigen diaplazentaren Übertritt von der Mutter zum ungeborenen Kind mit einer Abhängigkeitsentwicklung. Die akute postnatale Drogenabstinenz des Neugeborenen führt zur Entzugssymptomatik mit zentralnervösen, gastrointestinalen, respiratorischen und anderen autonomen Dysfunktionen (siehe Tabelle 1). [142]

Tabelle 1: Symptome beim neonatalen Drogenentzugssyndrom [142, 62]

Zentralnervöse Symptome	Irritabilität, Hyperexzitabilität, Tremor
	Exzessive Schreiattacken
	Muskulärer Hypertonus, Opisthotonus
	Zerebrale Krampfanfälle
	Pathologisches Schlafverhalten
	Hautabschürfungen durch hyperaktive Bewegungen
Gastrointestinale Symptome	Diarrhö (spritzend, dünnflüssig) mit Dermatitis
	Vomitus, Regurgitation
	Trinkschwäche
	Übermäßiges nicht-nutritives Saugen
Respiratorische Symptome	Tachypnoe
	Dyspnoe
	Apnoe, periodisches Atmen
Symptome des autonomen Nervensystems	Schwitzen
	Temperaturinstabilität, Fieber
	Rhinitis
	Verstärktes Niesen
	Häufiges Gähnen

Die zentralnervösen Störungen wie Hyperexzitabilität und Tremor treten mit 75–100% am häufigsten auf, gefolgt von Schwitzen, Schnupfen, Tachypnoe und gastrointestinalen Störungen mit 25–75%. Fieber und zerebrale Krampfanfälle treten mit einer Häufigkeit von unter 25% auf. [181]

Auslösende Opioid-haltige Substanzen sind vor allem: retardierte Morphine, Heroin, Levo-/Methadon, Buprenorphin und Codein. Nikotin und Benzodiazepin-Gebrauch verstärkt und/oder verlängert den neonatalen Entzug. [162]

Es konnte ein Unterschied zwischen der mütterlichen Substitution mit Methadon und der mit Buprenorphin festgestellt werden. Die mütterliche Buprenorphin-Ersatztherapie in der Schwangerschaft führt zu geringerer Inzidenz, kürzerer Dauer und niedrigerem Schweregrad des neonatalen Drogenentzugssyndroms. [141]

Das klinische Bild und die Indikation zur pharmakologischen Therapie des neonatalen Drogenentzugs werden anhand des Finnegan Scores beurteilt. Eine ausführliche Beschreibung und Interpretation dieses Scores erfolgt in Kapitel 1.3.1.

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines neonatalen Entzugssyndroms bei drogenexponierten reifen Neugeborenen liegt zwischen 55 und 94%. [115]

Der Manifestationszeitpunkt ist u.a. abhängig von folgenden Substanzeigenschaften [142]:

- Art
- Dosis
- Halbwertszeit
- Letzte Einnahmezeitpunkt
- Gebrauch zusätzlicher abhängigkeiterzeugender Substanzen
- Fetale Clearance-Rate

Die ersten Entzugssymptome bei Neugeborenen treten meist innerhalb der ersten 24 bis 72 Stunden postnatal auf. [62, 142]

Sie können aber durchaus auch erst nach 1–2 Wochen sichtbar werden (Heroin 3 Tage postnatal, Methadon 4–7 Tage postnatal, Buprenorphin 2–4 Tage postnatal, Benzodiazepine 10 Tage postnatal). [62]

Durch den mütterlichen Beigebrauch von Benzodiazepinen oder anderen sedierend wirksamen Psychopharmaka kann der Entzug des Neugeborenen erst nach 7 Tage oder sogar nach bis zu 4 Wochen postnatal auftreten. [142]

Der Verlauf des Entzugs kann mild und kurzfristig sein, intermittierend verlaufen oder aber sich schrittweise im Schweregrad steigern. [87]

Genauere Hintergründe für die Variabilität der klinischen Manifestation, des Verlauf und des Schweregrades werden derzeit wenig verstanden und scheinen multifaktoriell zu sein. [115]

Intrauterine Wachstumsretardierung bzw. Hypotrophie (< 2.500 g in 50% der Fälle), Frühgeburtlichkeit (> 20%) und Mikrozephalie (17%) sind weitere neonatale Stigmata der Drogen Exposition. Sie können Folge des mütterlichen Opiatmissbrauches sein, müssen aber im Hinblick auf die Begleitumstände (z.B. Nikotinkonsum, Mangelernährung) interpretiert werden. [124, 136, 44]

Zusätzlich haben diese Kinder ein höheres Risiko für vertikal akquirierte Infektionen z.B. Hepatitis B und C, HIV, Lues und Amnioninfektionssyndrom. [142]

Teratogenität besteht bei Kokain, Methamphetamin und Alkohol, nicht aber bei Opiaten und Substitutionsmedikamenten. [86, 49]

1.2.2 Morbidität und Mortalität

Jegliche intrauterine Drogenexposition wird vielfach mit einem steigenden Risiko für perinatale Morbidität und Mortalität in Zusammenhang gebracht.

Das Risiko-Spektrum ist nach Literaturangaben weit:

Die Morbidität (v.a. bedingt durch respiratorischen Störungen) bei drogenexponierten Kindern innerhalb der ersten fünf Lebensjahre war mit 21,3% fast doppelt so hoch wie die der gesunden Kontrollgruppe mit 12,7%. [177]

In einer US-amerikanischen und europäischen Studie wird die neonatale Mortalität mit 1% bzw. 5,8% angegeben. Im Vergleich dazu, lag die Sterblichkeit der gesunden Kontrollgruppe bei 0,29% bzw. 0,6%. [175, 177]

Ursachen waren u.a. Asphyxie, Frühgeburtlichkeit, kardiale Defekte und Early-Onset-Sepsis. [175]

Im Gegensatz zu den oben genannten Prozentzahlen zeigte eine Studie aus Wien, dass die Mortalität von drogenexponierten Kindern nicht ansteigen muss. Es verstarb kein Kind während der Neonatalperiode der Studie und die Morbidität war mit 2,3% auch niedriger als in anderen Untersuchungen. [141]

Um die drogenbedingte neonatale Morbidität und Mortalität zu senken bedarf es der frühzeitigen Zusammenarbeit von Substitutionsmediziner, Gynäkologen und Kinderärzten einschließlich eines sozialpädiatrischen Teams, die Mutter und Kind langfristig betreuen.

1.2.3 Pathophysiologie

Pathophysiologie der Abhängigkeit

Nach den ICD-10 Leitlinien wird ein Abhängigkeitssyndrom (≥ 3 der folgenden Kriterien über 12 Monate) definiert als Drang oder Zwang, trotz schädlicher Folgen, eine Substanz fortlaufend oder periodisch zu konsumieren - verbunden mit einem Kontrollverlust sowie der Vernachlässigung wichtiger anderer Aktivitäten (psychische Abhängigkeit). Es entwickelt sich eine Toleranz gegenüber den Substanzeffekten, die bei plötzlicher Karenz in Entzugssymptome münden kann (körperliche Abhängigkeit). [152]

Für die Entwicklung einer Abhängigkeit ist die euphorisierende Wirkung durch Heroin oder andere Opioid-haltige Substanzen entscheidend. Euphorie (gesteigertes Lust- und Glücksgefühl, gehobener Stimmung, starkes Selbstwertgefühl) entsteht durch die Aktivierung des mesolimbischen Belohnungssystems im Mesencephalon. Dort befinden sich überwiegend Dopaminsynthetisierende Zellen. [65]

Als Agonisten aktivieren Opioide hauptsächlich die μ - und δ -Rezeptoren (keine bis geringe κ -Rezeptoren-Aktivierung) und führen zur [57, 65, 127]:

- Hemmung der präsynaptischen GABA-ergen Interneuronen im ventralen Tegmentum
- Erregung dopaminerger Neurone im ventralen Tegmentum
- Hemmung der GABA-ergen Nervenzellen im Nucleus accumbens
- Präsynaptische Dopaminfreisetzung im Nucleus accumbens
- Hemmung der Noradrenalin-Freisetzung im Locus coeruleus

Je schneller die Dopamin-Konzentration in der Synapse ansteigt, umso intensiver wird die Euphorie bzw. der Rausch („High-Gefühl“) erlebt. [57]

Bei fehlenden Opiatkonsum kommt es zur Aktivierung der Noradrenalin- und GABAergen Regelkreisläufe, die für die Entzugssymptome verantwortlich sind. [102]

Dabei sind die Entzugserscheinungen das Spiegelbild der Wirkungen der zuvor eingenommenen Droge und deren Pharmakokinetik (siehe Tabelle 2). [143]

Tabelle 2: Vergleich Opiatabhängigkeit-/intoxikation versus Entzug [57, 65, 102, 17]

Symptome bei Opiatabhängigkeit-/intoxikation	Symptome beim Opiatentzug
Euphorie („High-Gefühl“)	Dysphorie, Reizbarkeit, Aggressivität, starkes Suchtmittelverlangen („Craving“)
Analgesie	Schmerzgefühl \uparrow
Anxiolyse	Angst, Depression
Sedierung, Koma	Unruhe, Schlaflosigkeit
Atemdepression, Atemlähmung	Tachypnoe
Bradykardie	Tachykardie, Hypertonie
Miosis („Stechnadelpupille“)	Mydriasis
Obstipation	Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen
Verringerung der Sekretfunktionen	nasale Hypersekretion, Tränenfluss, Fieber mit Schüttelfrost („Cold Turkey“)

Pathophysiologie des neonatale Drogenentzugs

Die Pathophysiologie des neonatalen Abstinenzsyndroms (NAS) ist bis heute noch nicht in ihrer Gesamtheit aufgeklärt. Neben den Nährstoffen werden auch die von der Mutter konsumierten Drogen über die Plazenta auf das ungeborene Kind übertragen. Durch molekulare Eigenschaften wie ein geringes Molekulargewicht, Wasserlöslichkeit und Lipophilie bei opiat-haltigen Drogen und Substitutionsmedikamenten kommt es zu einem vereinfachten transplazentaren Übertritt. [96]

Die Kinetik des diaplazentaren Transportes und der Anteil an Drogen, die in den fetalen Kreislauf übertreten, beruhen auf 3 Prozessen: einfache bzw. erleichterte Diffusion, aktiver Transporter durch Proteine sowie Metabolisierung der Drogen durch Enzymen in der Plazenta. [119] Für den Übertritt von Methadon in das fetale Blut ist ein spezielles Transportprotein in der Plazenta verantwortlich: P-Glykoprotein (P-GP). [118]

Das P-Glykoprotein gehört zur Familie der APC-Transporter (ATP-Binding-Cassette-Transporter) und ist vor allem in Geweben mit Ausscheidungsfunktionen (Pankreas, Galle, Niere, Blut-Hirn-Schranke) lokalisiert. Hier dient es als physiologische Schutzbarriere, da es die Permeabilität von Membranen gegenüber speziellen Substanzen verringert. Es ist ein Efflux-Transporter, weil es - ATP-abhängig - neurotoxische Substrate aktiv gegen den Konzentrationsgradienten (unidirektional) aus dem Zellinneren in das extrazelluläre Lumen entfernen kann. [7] Speziell in der Plazenta findet man eine hohe Konzentration von P-Glykoproteinen an der apikalen Membran des Synzytiotrophoblasten, die zum Schutz des Feten Schadstoffe aus dem kindlichen Gewebe in den mütterlichen Kreislauf verdrängen. [122]

Nanovskaya et al. belegen in ihrer Studie, dass die P-Glykoprotein-Expression in Plazenten von Frühgeborenen höher ist als bei termingerechten Neugeborenen. Offenbar sind deshalb die feto-maternale Transferrate von Methadon und dessen Konzentration im fetalen Kreislauf niedriger. Zusätzlich steigt mit zunehmender Schwangerschaftsdauer die Anzahl der fetalen Kapillaren und der feto-maternale Stoffaustausch wird intensiver. Nanovskaya vermutet, dass dadurch die geringere Inzidenz und Intensität des neonatalen Drogenentzugssyndroms bei frühgeborenen Kindern gegenüber Reifgeborenen begründet werden könnten. [119]

Weitere Erklärungsversuche für eine geringere Inzidenz und Schwere des neonatalen Drogenentzugssyndroms bei Frühgeborenen betreffen unter anderem die geringe pränatale Gesamt-Exposition der Drogen, die wenigen Fettdepots bei Frühgeborenen (Methadon akkumuliert in fettreichen Geweben) und die noch unreife Rezeptor-Entwicklung sowie – Sensitivität. [96]

Grundsätzlich verläuft der plazentare Transfer aller Opiate nach intravenöser Applikation extrem schnell. [163]

Vollsynthetische Opioide (z.B. Levo-/Methadon, Fentanyl) passieren die Plazenta leichter als halbsynthetische (z.B. Buprenorphin, Heroin). [96, 8]

Der entscheidende Ort für die Ausprägung des neonatalen Drogenentzugssyndroms ist der Locus coeruleus im Pons. Dieser ist der noradrenerge Bereich, der am empfindlichsten auf den Entzug reagiert. Entsteht ein Mangel an Opiaten, steigt die Produktion von Noradrenalin, das hauptverantwortlich für die meisten Symptome des Entzugssyndroms ist. Weiterhin sinken der Dopamin-Spiegel im ventralen Tegmentum und der Serotoninspiegel im dorsalen Raphe-Kern. Deshalb kommt es zu Schlafstörungen bei den Neugeborenen. Im Gegensatz dazu, steigt die Ausschüttung des Neurotransmitters Acetylcholin. Dieser Effekt ist für die Symptome im peripheren und autonomen Nervensystem sowie für die gastrointestinalen Beschwerden verantwortlich. [96]

1.2.4 Differentialdiagnosen

Mehrere andere Erkrankungen sind dem klinischen Bild des akuten neonatalen Drogenentzugs sehr ähnlich (siehe Tabelle 3). Die vorwiegend zentralnervösen, gastrointestinalen, respiratorischen und autonomen Symptome und ihre Intensität sind vielfältig und oftmals nur im Zusammenhang mit einer mütterlichen Drogenanamnese erklärbar. Der unbekannt mütterliche Drogenabusus und lückenhafte Angaben in der Anamnese erschweren die Diagnosefindung des neonatalen Drogenentzugssyndroms.

Zur Sicherung des Krankheitsbildes und zur Bestimmung der Art und Menge der Substanzen sollte grundsätzlich ein Drogenscreening im mütterlichen und kindlichen Urin durchgeführt werden. Dennoch hat diese Methode eine eingeschränkte Sensitivität, denn sie ist abhängig vom letzten Substanzeinnahmezeitpunkt. [142]

Eine weitere Möglichkeit zum Drogennachweis bietet die postnatale Untersuchung des Nabelschnurblutes. Hierdurch kann pränatale Drogenexposition Stunden bis wenige Tage nach der Geburt belegt werden. Dennoch ist diese Methode im Vergleich zu den anderen weniger sensitiv, da die Konzentration der psychotropen Substanzen niedriger ist. [115]

Eine differenziertere Aussage mit einer höheren Sensitivität erlaubt die Analyse von Mekonium und (mütterlicher) Haarwurzel. Sie spiegelt den Drogenkonsum der letzten beiden Schwangerschaftstrimester wider. [142]

Tabelle 3: Differentialdiagnosen des neonatalen Drogenentzugssyndroms [142, 127, 81, 93]

Krankheitsgruppen	Beispiele
Infektionen	Koninatale Sepsis, Pneumonie
Zerebrale Störungen	Intrakranielle Blutung, Infarkt, Meningitis, Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie, perinatale Asphyxie, Pyridoxin-abhängige Enzephalopathie
Metabolische Entgleisungen	Hypoglykämie, Azidose
Elektrolytstörungen	Hypokalziämie, Hypomagnesiämie
Endokrinologische Erkrankungen	Hyperthyreose
Hämatologische Erkrankungen	Polyzythämie/Hyperviskositätssyndrom

1.2.5 Fetale und postnatale Risiken des Drogenkonsums

Kinder von drogenabhängigen Müttern sind in 2 Bereichen verstärkten Risiken ausgesetzt:

1. Körperliche Auffälligkeiten sowie Risikofaktoren und diesbezügliche therapeutische bzw. vorbeugende Maßnahmen

Pränatale Risiken

Eine abrupte, von der Mutter selbst induzierte Abstinenz der illegalen Drogen und/oder Substitutionsmedikamente, nach Feststellung der Schwangerschaft, führt pränatal zu einem „kalten Entzug“ beim ungeborenen Kind mit fetalem Stresssyndrom (u.a. Tachy-/Bradykardie, Hypoxie, Wachstumsretardierung, Frühgeburt, intrauteriner Fruchttod). [16, 142]

Zusätzlich entstehen Entzugserscheinungen bei der Schwangeren, die den Suchtdruck und die damit einhergehende Gefahr des unkontrollierten Konsums verschiedener psychotroper Substanzen steigern. [14]

Deshalb sollte ein Entzug, eine Dosisreduktion oder ein Wechsel der Substitutionsmedikamente bei der Schwangeren unter ärztlicher Kontrolle, ggf. stationär, und nicht vor der 12. und nach der 32. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden. Bisher scheint hierfür das 2. Trimenon am geeignetsten zu sein. [86, 154]

Postnatales Drogenentzugssyndrom beim Neugeborenen

Das neonatale Drogenentzugssyndrom ist eine der häufigsten Komplikationen des mütterlichen Drogen-Abusus während der Schwangerschaft. Es sind 55–95% der Opiat-exponierten Kinder von einem postnatalen Entzug betroffen. [117]

Die klinischen Symptome entwickeln sich zumeist wenige Tage nach der Geburt (siehe Tabelle 4). Der Zeitpunkt ihres Auftretens, ihr Schweregrad sowie ihre Dauer variieren. [115]

Eine ausführliche Beschreibung des klinischen Krankheitsbildes zum neonatalen Entzug ist im Kapitel 1.2.1 zu finden.

Tabelle 4: Symptome und Häufigkeitsverteilung beim Neugeborenen mit Drogenentzugssyndrom [62] (ergänzend zu Tabelle 1)

Häufig	Gelegentlich	Selten
Irritabilität	Trinkschwierigkeiten	Fieber
Tremor	Erbrechen	Krämpfe
Zittrigkeit	Durchfall	
Hyperaktivität	Rhinitis	
Muskuläre Hypertonie	Niesen	
Kurze Schlafphasen	Tachypnoe	
Schrilles Schreien	Schwitzen	
Übermäßiges non-nutritives Saugen		

Rauchen

Nikotinkonsum bei drogenabhängigen Frauen ist ein zusätzlicher Risikofaktor für das Kind.

Die Raucherrate bei Opioid-abhängigen Frauen ist viermal so hoch wie bei der schwangeren Normalbevölkerung. [83]

Pränatal verursacht das Rauchen erhöhte Fehlgeburtenraten. Das Risiko für perinatale Mortalität und den plötzlichen Kindstod (SIDS) ist 2–4fach erhöht. Ferner ist das intrauterine Gedeihen dosisabhängig beeinträchtigt (Neugeborene sind durchschnittlich um 200 g leichter). [44]

Jones et al. untersuchte 131 Opioid-abhängige, (73 Methadon und 58 Buprenorphin substituierte) schwangere Patientinnen, von denen 97% Zigaretten rauchten. Mit der Höhe des Zigarettenkonsums der letzten 30 Tage stiegen der Gesamt-Morphinbedarf im neonatalen Drogenentzug, die Dauer der Therapie und des Krankenhausaufenthaltes der Neugeborenen. [83]

Alkohol

Nach Backmund et al. konsumieren mehr als 50% der drogenabhängigen Frauen (n=100) täglich Alkohol. [9] Primär führt der pränatale Alkoholabusus der Schwangeren beim Kind zur fetalen Alkoholspektrumstörung (FASD). Dieses ist gekennzeichnet durch vermindertes Wachstum (Gewicht, Länge, Kopfumfang), faziale Auffälligkeiten und Schädigungen des zentralen Nervensystems. [47]

Alkohol kann beim Neugeborenen ebenfalls zu einem Entzugssyndrom (Beginn 1.–3. Lebens- tag) mit Zitterigkeit, Tremor, Hyperreflexie, Opisthotonus und Krämpfen führen. [136]

Kokain, Amphetamin

Kokain und das pharmakologisch sowie klinisch ähnlich wirksame Amphetamin sollen gehäuft im Zusammenhang mit zerebralen, okularen, kardialen, urogenitalen und skelettalen Fehlbildungen stehen. Dabei korreliert die Dosis mit der Teratogenität. [101, 160]

Ob das neonatale Drogenentzugssyndrom in seiner Gesamtheit ebenfalls durch mütterlichen Kokain- und Amphetaminmissbrauch hervorgerufen werden kann, ist noch nicht gänzlich geklärt. Betroffene Frauen konsumieren oft neben den Opiaten auch andere psychotrope Substanzen. Somit ist die spezifische Beziehung zwischen Einzelsubstanz und klinischem Effekt schwierig zu bestimmen. [72]

Opiat-Teratogenese

Bisher konnte kein teratogenes Potenzial durch Opiate festgestellt werden.

Das Risiko für Malformationen ist bei Opiat-exponierten Kindern vergleichbar mit dem bei der Allgemeinbevölkerung und liegt bei ca. 2–3%. [141]

In einer Studie von Rohrmeister et al. traten dennoch bei 7 von insgesamt 88 der Neugeborenen (Methadon, retardiertes Morphin oder Buprenorphin-Substitution der Mütter, Polytoxikomanie ausgeschlossen) kongenitale Malformation (Hydronephrose, ASDII, Pes equinovarus, Hämatoma cavernosum cutaneum) auf. Diese hohe Inzidenz wird durch Selektionsfaktoren (pränatales Screening) und durch die kleine Studiengruppe erklärt. [141]

Frühgeburt

Deutsche sowie internationale Studien belegen, dass die Frühgeborenen-Rate bei drogenexponierten Neugeborenen mit 21–24% ein konstantes Problem ist. [117, 73]

Viele Faktoren können das Risiko beeinflussen:

Bei Ziegler et al. waren nur ca. 54% der Kinder, deren Mütter in der Schwangerschaft Methadon substituiert wurden, termingeboren im Vergleich zu Kindern nicht-substituierter Mütter mit ca. 25%. [181]

Mücke et al. stellte fest, dass das Risiko einer Frühgeburt bei Substitution mit Buprenorphin gegenüber Methadon geringer war. [117]

Gleichzeitig lässt ein Beigebrauch mit illegalen Suchtstoffen zusätzlich zur Substitution das Risiko ansteigen. [74]

Somit kann angenommen werden, dass die Wahrscheinlichkeit einer Frühgeburt bei einer stabilen begebrauchsfreien Substitution am niedrigsten ist.

Geburtsmaße und Wachstum

Hunt et al. zeigten, dass die durchschnittlichen Geburtsmaße von drogenabhängigen Kindern (Gewicht 2,9 kg, Länge 49,6 cm, Kopfumfang 33,6 cm) im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (Gewicht 3,3 kg, Länge 51,6 cm, Kopfumfang 34,5 cm) signifikant kleiner waren. Dieser Unterschied wird in der Studie auch durch die geringere Schwangerschaftswoche mit ca. 38 Wochen bei den Opiat-exponierten Neugeborenen im Vergleich zur gesunden Gruppe mit ca. 40 Wochen begründet. In einer Follow-up Untersuchung dieser Studie zeigten die Kinder im 3. Lebensjahr ein weitgehendes Aufholwachstum. [73]

In einer Studie von Rohrmeister et al. lagen die Median-Werte aller Geburtsmaße zwar noch im altersentsprechenden Normbereich, aber im unteren Bereich zwischen der 10.–25. Perzentile. Zusätzlich waren 27% der Kinder hypotroph (< 10. Perz.) und 17% mikrozephal (< 3. Perz.). [141, 117]

Die Ursachen der Wachstumsretardierung sind vielschichtig. Schlechte Ernährung, Infektionen von Mutter und Fetus sowie toxische Effekte anderer Substanzen (Alkohol, Nikotin) haben wahrscheinlich einen größeren Einfluss als die Drogen selbst. [21]

Durch die körperliche Hyperaktivität mit exzessiven Schreiphasen und den gastrointestinalen Symptomen (Erbrechen, Diarrhö) während des Entzugs kommt es bei den Neugeborenen zu starkem Gewichtsverlust mit Dehydratation. Deshalb sollten die Kinder mehrmals täglich mit kleinen Mengen Nahrung gefüttert werden und zusätzlich kann für ein angemessenes Wachstum die Kalorienzufuhr mit hochkalorischer Formelnahrung ergänzt werden. [6]

Neurologie

Durch den postnatalen Entzug können beim Neugeborenen Krampfanfälle auftreten. Die klinische Unterscheidung zwischen zerebralen Anfall und motorischem Unruhezustand kann schwierig sein. [85]

Im Vergleich mit anderen charakteristischen Entzugssymptomen (Schrilles Schreien, Hyperaktivität etc.) treten Krampfanfälle selten auf (< 25%). [124]

In einer amerikanischen Studie konnten bei 18 (ca. 6%) von 302 Neugeborenen mit Drogenentzug generalisierte Krampfanfälle oder Myoklonien beobachtet werden. [71]

Die Pathogenese eines Krampfanfalls im Rahmen der Entzugssymptomatik ist noch unbekannt. Strukturelle und/oder biochemische Unreife des neonatalen Gehirns scheint ursächlich für ein Krampfgeschehen zu sein. [71]

Im Tiermodell mit Methadon-Exposition in der Perinatalperiode von Ratten waren die Anfälle am ehesten durch Defizite in der Entwicklung von Noradrenalin- und Dopamin-Rezeptoren bedingt. [72, 155]

Die Wahrscheinlichkeit eines neonatalen Krampfanfalls bei postnatalen Methadonentzug ist höher als bei Heroinentzug (ca. 8–10% vs. 1%). [136, 71]

Dies bestätigte auch eine Studie von Herzlinger et al.: 10 Methadon-exponierte Kinder entwickelten Krampfanfälle im Gegensatz zu nur einem Kind mit Heroineexposition. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Eine eindeutige Erklärung zur Anfallshäufigkeit unter Methadon wurde von den Studienautoren nicht abgegeben. [71]

Hunt et al. stellte eine signifikante Beeinträchtigung der neurologischen Entwicklung bei opi-atexponierten Kindern fest. Sowohl im 18. Lebensmonat als auch im 3. Lebensjahr waren Einschränkungen der psychomotorischen Entwicklung, der kognitiven Leistungen und der sozialer Reife nachweisbar. [73]

Infektionen

Das ungeborene Kind hat ein erhöhtes Risiko für vertikal akquirierte Infektionen, wie Hepatitis B und C, HIV, konnatale Lues und Amnioninfektionssyndrom. [142]

In einer Interventionsstudie von Rohrmeister et al. war bei 70,5% der Mütter (n=94) eine Virus-Infektion (Hepatitis B, C, HIV) bekannt. Ca. 4 von insgesamt 88 Kinder erkrankten an Hepatitis C. Es infizierte sich kein Kind der Studienpopulation mit Hepatitis B oder HIV. [141]

Das Robert-Koch-Institut gibt folgende perinatale Transmissionsraten für Hepatitis B, C und HIV bei infizierten Schwangeren an:

Hepatitis B-infizierte Frauen mit nachgewiesener HBe-Antigen-Positivität können die Infektion bis zu 95% an ihr Kind weitergeben. [137]

Das Risiko einer vertikalen Virustransmission für eine Hepatitis C-Infektion (HCV) wird mit 3–10% angegeben und ist von der Viruskonzentration im mütterlichen Blut abhängig. Ein deutlich höheres HCV-Übertragungsrisiko (ca. 10,8%) ist bei HIV-koinfizierten Müttern gegeben. [138]

Die Übertragungsrates einer HIV-Infektion von der Mutter aufs Kind bei korrektem Einsatz aller präventiven Maßnahmen wird mit < 1% angegeben. [139]

Um die Risiken zu minimieren, sollten folgenden Maßnahmen wie Einhaltung der Hygienemaßnahmen, laborchemische Diagnostik, aktive und passive Immunisierung, maternale und neonatale antivirale Therapie und ggf. elektive Sectio durchgeführt werden. [137–139]

Atemwegserkrankungen

Darüber hinaus können die Kinder postnatal unter respiratorischen Komplikationen (Atemnotsyndrom, persistierende pulmonale Hypertension, peripartale Asphyxie, Mekoniumaspiration, pulmonale Hämorrhagie), mit Symptomen wie Tachypnoe, Zyanose und Atemdepression leiden. [141]

Plötzliche Kindstod (Sudden Infant Death Syndrome = SIDS)

Kandall et al. stellte eine Häufigkeit des plötzlichen Kindstodes bei pränatal Drogen-exponierten Säuglingen von 5,83 pro 1.000 Lebendgeborenen fest. Im Vergleich dazu lag die Häufigkeit gesunder Säuglinge bei 1,39 pro 1.000 Lebendgeborenen. Ebenso konnte in der Studie belegt werden, dass das Risiko für einen plötzlichen Kindstod bei Opiat-exponierten (v.a. Heroin, Methadon) Kindern 6 bis 10-fach erhöht ist. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen Drogen-exponierten versus gesunden Kindern bei dem durchschnittlichen Alter des Versterbens (> 70% zwischen 1.– 4. Lebensmonat) und dem saisonalen Auftreten des SIDS

(> 70% Herbst bzw. Winter). Die Autoren der Studie gehen davon aus, dass wie bei den gesunden Neugeborenen mit SIDS auch bei Kindern mit pränataler Drogenexposition eine respiratorische Hyposensitivität gegenüber Kohlendioxid oder Herzrhythmusstörungen für den plötzlichen Kindstod verantwortlich sind. [89]

2. Psychosoziale Auffälligkeiten

Olofsson et al. stellte in einer zehnjährigen Follow-up Studie fest, dass sich nur 25% der 72 Kinder von Opiat- und Methadon-abhängigen Müttern physisch, mental und verhaltensmäßig normal entwickelt hatten. 56% der Kinder waren hyperaktiv und aggressiv und hatten Defizite in Konzentrationsvermögen und Sozialverhalten. [126]

Eine Hypothese besteht darin, dass die Langzeit-Morbidität nicht nur durch die pränatale Drogenexposition und dem folgenden Entzug begründet ist, sondern auch durch die Einflüsse einer zerrütteten Umgebung und belastender Lebensbedingungen und inadäquater, wechselnder Bezugs- bzw. Betreuungspersonen. [73]

Hunt et al. zeigten, dass im Säuglings- und Kleinkindalter nur noch ca. 70% der opiat-exponierten Kinder bei ihren leiblichen Eltern (gesunde Kontrollgruppe 100%) lebten. In dauerhaften Pflegefamilien oder bei Adoptiveltern lebten mit 3 Jahren 25% der Kinder, meist wegen Todes der Eltern im Rahmen ihrer Drogenabhängigkeit. [73]

Ornoy et al. untersuchten 0 bis 6-jährige Kinder heroinabhängiger Mütter, die bei ihren leiblichen Eltern/teil aufwuchsen und verglich sie mit Kindern, die unmittelbar nach der Geburt adoptiert wurden bzw. in eine Pflegefamilie kamen: Es zeigte sich, dass die Kinder ein „normales Entwicklungspotential“ (Ausnahme: signifikante neuronale Beeinträchtigungen) besitzen, allerdings die Umgebungsbedingungen eine signifikante Rolle spielen. Auch ein postnatales Entzugssyndrom, wirkt sich nicht negativ auf dieses Potenzial aus. Adoptierte Kinder zeigten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe die gleichen Ergebnisse bei den mentalen und motorischen Entwicklungstests. Die Kinder, die in ihren drogenbelastenden Familien aufwuchsen zeigten hier signifikante Defizite. [128]

Insgesamt betrachtet sind Untersuchungen von Verhaltensmerkmalen sowie kognitiven Leistungen von intrauterin drogenexponierten Kindern im Schulalter dadurch erschwert, dass weder der Einfluss des präpartalen Beikonsums noch der Einfluss postnatal wirksamer Umweltfaktoren von den bereits intrauterin determinierten Effekten getrennt werden können. [74]

Zusätzlich zu diesen externalisierten Auffälligkeiten ist die Rate an internalisierenden Störungen (z. B. Depression, Angststörungen) bei suchtblasteten Kindern in jeder Altersklasse höher als bei unbelasteten Kindern. [47]

Kinder aus alkohol- und/oder drogenbelasteten Familien gelten als eine Hochrisikogruppe für die Entwicklung einer eigenen Suchterkrankung. [47]

Das heutige Verständnis zur Entwicklung einer Suchterkrankung basiert auf dem Konzept eines bio-psycho-sozialen Modells. Biologische Risikofaktoren sind u.a. eine genetische Disposition und Vererbung, psychologische Faktoren sind Lernprinzipien wie z.B. Modelllernen und der soziale Bereich besteht aus allgemeinen Schwierigkeiten in einer Gesellschaft wie Probleme in der Schule, Arbeitslosigkeit, Verfügbarkeit der Drogen etc. [164]

Laut dem deutschen Drogen- und Suchtbericht 2017 beginnen Kinder aus suchtblasteten Familien früher Substanzen zu konsumieren, früher erste Rauscherfahrungen zu machen und zeigen einen schnelleren Übergang vom ersten Suchtmittelkontakt zum Drogen- und Alkoholproblem als Kinder aus unbelasteten Familien. [47]

Nurco et al. stellte ebenfalls fest, dass Jugendliche abhängiger Eltern mit durchschnittlich 13 Jahren erstmals Drogen konsumierten. Im Vergleich dazu, lag der erste durchschnittliche Drogenkontakt ihrer abhängigen Eltern bei ca. 15 Jahren und der gesunden Kontrollgruppe bei 17 Jahren. Die Affinität zum kriminellen Milieu machte sich zum ersten Mal mit dem 8. Lebensjahr bemerkbar. 64% der Jugendlichen hatten mit 11 Jahren ihre ersten schweren Delikte begangen. [123]

1.2.6 Stillempfehlungen bei Müttern mit Substanzabhängigkeit

Das Stillen ist nicht nur Goldstandard in der Säuglingsernährung und dient dem Gedeihen des Kindes, sondern fördert die Mutter-Kind-Beziehung und wirkt sich positiv auf die Gesundheit und Psyche von Mutter und Kind aus. [162]

Stillen fördert die passive Immunität gegenüber Infektionen insbesondere durch Übertragung mütterlicher IgA-Antikörper, bietet so Schutz vor kindlichen Erkrankungen wie Allergien, Otitis media, Enteritiden, plötzlichem Kindstod, Adipositas, Diabetes mellitus, Morbus Cohn, malignen Lymphom und fördert die kognitive Entwicklung in der frühen und mittleren Kindheit. [79, 98]

Zusätzlich wirkt es sich positiv auf das neonatale Drogenentzugssyndrom aus.

Abdel-Latif et al. zeigte, dass mit Muttermilch ernährte Kinder (entweder gestillt oder mit abgepumpter Milch aus der Flasche gefüttert) in den ersten 9 Lebenstagen geringere Werte beim Finnegan Score, verzögerten Beginn des Entzugssyndroms, geringeren Bedarf an Medikamente und einen kürzeren Krankenhausaufenthalt aufwiesen. [1]

Zur pharmakologischen Belastung der Muttermilch eruierte D'Apollito folgende biochemische Eigenschaften der Drogen und Substitutionsmedikamente, die für einen hohen Übertritt in die Muttermilch verantwortlich sind (siehe Tabelle 5) [36]:

Tabelle 5: Biochemische Risikofaktoren für den Übertritt von Suchstoffen in die Muttermilch [36]

Geringes Molekulargewicht
Hohe Säure/Base-Dissoziationskonstante
Geringe Plasma-Protein-Bindung
Hohe Fettlöslichkeit
Hohe Bioverfügbarkeit

Substitution

Nach Literaturangaben gehen Substitutionsmedikamente zu einem geringen Prozentsatz in die Muttermilch über. [86]

Dennoch erhalten Säuglinge über die Muttermilch bei Methadon zwischen 1–3% und bei Buprenorphin weniger als 1% der mütterlichen gewichtsadaptierten Dosis. [127, 38]

Diese minimalen Konzentrationen reichen weder aus um ein neonatales Entzugssyndrom pharmakologisch zu behandeln noch werden beim abrupten Abstillen erneute Symptome eines Entzuges hervorgerufen. [86]

Prozentangaben zum Übertritt missbräuchlich eingenommener Substanzen in der Muttermilch bei maternaler Polytoxikomanie sind aufgrund der wechselnden Quantität, Qualität und Toxizität schwierig. [90]

Kashiwagi et al. kamen in ihrer Literaturübersicht zu dem Schluss, dass das Stillen bei mütterlicher Substitution mit Methadon und Buprenorphin möglich ist und die Substitutionstherapie allein das primäre Abstillen nicht rechtfertigt. [90]

Veraltete Empfehlungen der American Academy of Pediatrics, Stillen ausschließlich bei sehr niedriger Methadondosis zu zulassen, wurden revidiert, weil der Methadonmetabolismus individuell variiert und es kaum eine Korrelation zwischen Dosis und Plasmaspiegel gibt. [90]

Bei einer Substitution der abhängigen Patientin muss jedoch die Möglichkeit eines politoxikomanen Beigebrauches sowie das Vorliegen einer HIV-Infektion berücksichtigt werden; in diesen Fällen ist vom Stillen abzuraten. [90]

Hepatitis B

Die AWMF-Leitlinien (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) erheben keine Einwände gegen das Stillen unter der Voraussetzung, dass eine aktive und passive Immunisierung beim Kind postnatal „lege artis“ durchgeführt worden ist. Dies sollte idealerweise innerhalb der ersten 12 Lebensstunden erfolgen und bietet laut der Ständigen Impfkommission (STIKO) einen Mindestschutz von 15 Jahren. [34]

Das Risiko von gestillten Kindern chronisch infizierter Mütter ist nicht höher als das von ungestillten. Trotz des Schutzes kommt es bei 5% der Kinder zur Infektion (intrauterin, Escape-Mutanten des HB-Virus oder Impfversager). [34]

Hepatitis C

Grundsätzlich kann eine Mutter mit isolierter HCV-Infektion stillen. Dennoch sollte eine Entzündung bzw. eine Verletzung der Mamille ausgeschlossen werden. Eine weitere Kontraindikation ist die HCV/HIV- Ko-infizierte Mutter sowie die aktiv drogenkonsumierende Frau. [146]

Zusätzlich besteht das Risiko für eine Hepatitis-C-Übertragung, wenn die Mutter an einer hochaktiven, mit schwerer Lebersymptomatik einhergehenden Infektion (mit einer quantitativen HCV-PCR > 100 Mio. Copies) erkrankt ist. [86]

Nach Angaben der aktuellen Hepatitis-C-Leitlinie gibt es allerdings trotz zahlreicher Studien keine überzeugende Evidenz für die Möglichkeit der Virusübertragung durch das Stillen. [146] Unterstützt werden die oben genannten Aussagen aus den aktuellen AWMF-Leitlinien von der Nationalen Stillkommission des Robert-Koch-Instituts (RKI) und der Consensus-Konferenz der European Association for the Study of the Liver (EASL). [146]

HIV (Humane Immundefizienz-Virus)

Nach der deutsch-österreichischen Leitlinie zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen sind gestillte Kinder HIV-positiver Mütter doppelt so häufig HIV-infiziert wie ungestillte Kinder HIV-positiver Mütter. Dieses Risiko lässt sich durch die antiretrovirale Kombinationstherapie der stillenden Mutter und die prophylaktische antiretrovirale Behandlung der Kinder stark reduzieren. [40]

Unter folgenden Voraussetzungen kann das Stillen in Einzelfällen bei einer HIV-infizierten Mutter in Erwägung gezogen werden: intensive ärztliche Aufklärung und Beratung, dauerhafte Suppression der maternalen Viruslast durch eine antiretrovirale Kombinationstherapie, konsequentes Monitoring der mütterlichen Viruslast im mütterlichen Blut sowie in der Muttermilch, monatliche Blutentnahme beim Kind mit HIV-PCR und Beschränkung des Stillens auf 6 Monate mit zügigen Abstillen. Dennoch bietet auch eine negative HI-Viruslast-Bestimmung im Serum und in der Muttermilch keine absolute Sicherheit. [40]

Zusammenfassend gelten aktuell folgende Kontraindikationen gegen das Stillen [86, 14]:

- Anhaltender Drogen- und/oder Alkoholkonsum sowie illegaler Beigebrauch zur Substitution
- HIV- und Hepatitis-C-Infektion der Mutter, relativ
- Drohende Mangelernährung bei Kindern mit Entzugssymptomatik (übermäßiges non-nutritives Saugen im Wechsel mit Trinkschwäche)
- Ausgeprägte psychosoziale Instabilität und zunehmende Distanzierung aufgrund schwerer Schuldgefühle der Mutter gegenüber dem eigenen Kind mit Drogenentzugssyndrom

1.3 Diagnostik und Therapie des neonatalen Drogenentzugssyndroms

1.3.1 Finnegan Score

1.3.1.1 Definition und Ursprung

Das international anerkannteste und gebräuchlichste Messinstrumente zur Beurteilung des neonatalen Drogenentzugssyndroms ist der Finnegan Score. [142]

Er ist Goldstandard zur Evaluation des Entzugssyndroms. [12]

Mit ihm können die Symptome, ihr Schweregrad und die Indikation zur pharmakologischen Behandlung bestimmt werden. Der neonatale Abstinenz Score (=Finnegan Score) wurde 1975 von der amerikanischen Neonatologin Dr. Loretta P. Finnegan entwickelt. [115, 55]

Nach Ansicht von Finnegan und Kaltenbach et al. sollte ein Scoring-System dazu benutzt werden, umfassend und objektiv Manifestation und Verlauf der Entzugssymptome bei Opiat-exponierten Neugeborene zu beurteilen. Der Score soll das klinische Ansprechen der Kinder auf die medikamentöse Therapie dokumentieren. Er dient somit als Nachweis für die Kontrollierbarkeit und den Rückgang des Entzugs. [87]

Die Vielzahl der charakteristischen Symptome des neonatalen Entzugssyndroms, der Zusammenhang mit damals vorherrschendem Heroin und Methadon sowie das klinische Management wurden in den 70er Jahre erforscht. [39]

Heutzutage wird größtenteils die modifizierte Version von 1986 verwendet. [72]

Eine nationale amerikanische Umfrage an 75 neonatologischen Intensivabteilungen bestätigte, dass der Finnegan Score aktuell die am häufigsten verwendete Methode zur Beurteilung des neonatalen Drogenentzugssyndroms ist. Insgesamt gebrauchten 65% der Stationen (16 Abteilungen die Originalversion und 33 die modifizierte Ausgabe) den Score. [145]

Auch in Deutschland, Österreich und der Schweiz wird der Finnegan Score auf vielen neonatologischen Abteilungen im klinischen Alltag genutzt. [37, 141, 168]

Die Parameter des Finnegan Scores (vgl. Abbildung 1) lassen sich in 3 große Kategorien aufteilen [51]:

1. Störungen des Zentralnervensystems:

Für das Neugeborene ist diese Kategorie bezüglich des Leidensdrucks und Schädigungspotenzials am schwerwiegendsten und ist daher mit maximal 31 Punkten von insgesamt 51 Punkten am stärksten gewichtet.

Symptome: schrilles Schreien, verkürzte postprandiale Schlafdauer, gesteigerter Moro-Reflex, Tremor, erhöhter Muskeltonus, Hautabschürfungen, Myoklonien, generalisierter Krampfanfall

2. Störungen des metabolischen, vasomotorischen und respiratorischen Systems:

Schwitzen, Fieber, häufiges Gähnen, verstopfte Nase, marmorierte Haut, Atemfrequenz >60/Min., Dyspnoe, Niesen (insgesamt 11 Punkte möglich)

3. Störungen des gastrointestinalen Systems:

Übermäßiges Saugen, Trinkschwäche, Erbrechen, dünne bis wässrige Stühle (insgesamt 9 Punkte möglich)

Mit Hilfe dieses klinischen Punkte-Systems werden insgesamt 20 Entzugssymptome bewertet. Der Punktebereich reicht von 1 bis 8, wobei die einzelnen Symptome abhängig von ihrem klinischen Schweregrad unterschiedlich stark gewichtet werden (Krampfanfall: 8 Pkt., gesteigerter Muskeltonus: 3–6 Pkt., schrilles Schreien: 3 Pkt., Niesen: 1 Pkt.).
Je ausgeprägter ein Symptom ist, desto höhere Punktwerte können vergeben werden. Insgesamt können maximal 51 Punkte erreicht werden.

Abbildung 1: Finnegan Score Muster vom Dr. von Haunerschen Kinderspital, München [51]

FINNEGAN-SCORE	
Patientenetikett <div style="border: 1px solid black; height: 40px; width: 100%;"></div>	
Station:	
Symptom	Datum Uhrzeit
Schrilles Schreien (0–3 Punkte)	
Schlafen postprandial (3h=1Pkt, 2h=2Pkt, <1h=3Pkt)	
Tremor (n. Störg=2, in Ruhe leicht=3, mäßig=4)	
Muskeltonus erhöht (leicht 3Pkt., deutlich 6 Pkt.)	
Myokloni (3 Pkt.)	
Moro (stark =2Pkt., extrem=3Pkt.)	
Krampfanfälle (8 Pkt.)	
Schwitzen vermehrt (1 Pkt.)	
Fieber (bis 38,3 °C=1Pkt, >38,3 °C=2 Pkt.)	
Gähnen häufig (1 Pkt.)	
Atemfrequenz > 60/Min (1Pkt.)	
Dyspnoe, Einziehungen (2 Pkt.)	
Marmoriertes Aussehen (1 Pkt.)	
Niesen (1Pkt.)	
Verstopfte Nase (2 Pkt.)	
Hautabschürfungen (1Pkt.)	
Trinkschwäche (2 Pkt.)	
Übermäßiges Saugen (1Pkt.)	
Erbrechen (leicht=2 Pkt., im Schwall=3 Pkt.)	
Stühle (dünn=2 Pkt., wässrig=3Pkt.)	
Gesamtsumme	

Im Vergleich zum Original Score wurden in der modifizierten Variante unter anderem folgende Veränderungen vorgenommen:

- „*Myoklonisches Zucken*“ wurde in der modifizierten Variante aufgenommen, da es als sehr spezifisch für einen Opiatentzug anzusehen ist.
- Abschürfungen an Nase, Knien oder Zehen wurden zur allgemeinen Kategorie „*Hautabschürfungen*“ zusammengefasst. Sie gehören zu Störungen des Zentralnervensystems, weil sie durch kräftige, unruhige Bewegungen des Kindes im Rahmen der Hyperirritabilität entstehen. Das Symptom „*Hautabschürfungen*“ erhält unabhängig von der Zahl der Herde nur noch 1 Punkt. In den 70er Jahren schliefen die Kinder vermehrt in Bauchlage, weil dies noch nicht als anerkannter Risikofaktor für den plötzlichen Kindstod galt. Aufgrund der heutzutage vermehrten Rückenlage treten weniger Hautabschürfungen an Nase und Knien auf. [182]

Insgesamt gibt es klinik- und länderabhängig viele Anpassungen an den modifizierten Finnegan Score, sodass keine einzelne Version als universell gültig angesehen werden kann. [115]

1.3.1.2 Anwendung und klinische Bedeutung

Finnegan et al. stellten 1975 in einer Studie mit 37 Neugeborenen drogenabhängiger Mütter fest, dass durch die Erhebung des Finnegan Scores, im Vergleich zu einer Beobachtung und Einschätzung des neonatalen Entzugssyndroms durch Pädiater und Krankenschwestern ohne ein Scoring-System, weniger Neugeborenen therapiebedürftig waren (30% versus 46%), die Behandlungsdauer kürzer war (6 versus 8 Tage) und der Krankenhausaufenthalt sich durch die Erhebung des Scores um ca. 25% verringerte. [55]

Der Finnegan Score ist ein dynamisches Modell. Die Bewertung ergibt sich nicht aus einem einzelnen Zeitpunkt, sondern der Score muss alle beobachteten Symptome des letzten Zeitfensters reflektieren. Die erste Dokumentation des Finnegan Score sollte 0–2 Stunden postnatal erfolgen. [135]

Der Score sollte dann kontinuierlich in bestimmten zeitlichen Intervallen erhoben werden, die je nach Intensität der Symptome variieren können. [76]

Der zeitliche Abstand zwischen den Erhebungen des Scores wird unterschiedlich gehalten. Ursprünglich betrug er vier Stunden. Diese Frequenz gilt allerdings eher für wissenschaftliche Untersuchungen. Im klinischen Alltag wird der Score einmal pro Schicht, d.h. alle 8 Stunden, eingesetzt. [182]

Der Untersuchungsrythmus soll die unterschiedlichen Halbwertszeiten der Medikamente berücksichtigen. Morphin hat eine kurze Halbwertszeit (3–4 Std.). So können früher erneute Symptome auftreten und eine Re-Evaluierung des Finnegan Scores erfordern. [96]

Grundsätzlich sollen die Neugeborenen $\frac{1}{2}$ – 1 Stunde nach dem Füttern untersucht werden, um den Störfaktor „Hunger“ und die damit einhergehende Unruhe des Kindes auszuschließen. Schlafende Kinder sollten nicht für die Bewertung aufgeweckt werden, da dies wiederum die Ergebnisse verfälscht. [135]

In der Original-Studie von Loretta Finnegan 1975 wurden Kinder mit einem Score von ≥ 8 Punkten pharmakologisch behandelt und diejenigen mit 7 oder weniger Punkten erhielten keine Therapie. [55]

Heutzutage gibt es keinen exakt definierten Grenzwert (Cut-off) des Finnegan Scores zur Indikation der pharmakologischen Behandlung. Jedoch liegt dieser Wert in vielen Studien zwischen 8 und 12 Punkten (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Länder- und klinikspezifische Finnegan Score Grenzwerte zur Indikation der medikamentösen Therapie [62, 117, 167, 141, 168, 75, 43, 135, 111, 153]

Land	Stadt	Beginn der medikamentösen Behandlung	Reduktion der medikamentösen Behandlung
Deutschland	München	1 x > 11 Pkt.	< 9 Pkt.
	Berlin	2 x > 12 Pkt.	< 8 Pkt. (über 24 Std.)
	Lübeck	1 x \geq 10 Pkt.	< 8 Pkt.
Österreich	Wien	2 x > 10 Pkt.	< 9 Pkt.
Schweiz	Zürich	2 x \geq 10 Pkt. oder 1 x > 14 Pkt.	\leq 8 Pkt. (72–96 Std.)
Finnland	Helsinki	3 x > 8 Pkt.	< 8 Pkt. (72 Std.)
Amerika	Louisville	3 x \geq 8 Pkt. oder 2 x \geq 12 Pkt.	< 8 Pkt. (24 Std.)
	Philadelphia	Summe von 3 Scores \geq 24 Pkt. in 24 Std.	Keine Angaben
Australien	Queensland	3 x \geq 8 Pkt. oder 2 x \geq 12 Pkt.	< 8 Pkt. (48–72 Std.)
Israel	Beer Sheva	1 x \geq 8 Pkt.	< 8 Pkt.

Zimmermann et al. untersuchten 102 gesunde Neugeborene von Müttern ohne Drogenanamnese innerhalb der ersten 72 Lebensstunden. Nach 5–6 Wochen wurden 26 der Probanden reevaluiert. Laut Meinung der Studienautoren sind Werte > 8 Punkte als pathologisch anzusehen und ein neonatales Drogenentzugssyndrom kann in Betracht gezogen werden. Nach Angaben der Studienautoren sollte berücksichtigt werden, dass der Score mit zunehmendem Alter steigt und einen zirkadianen Rhythmus zeigt (tagsüber höher, nachts niedriger). [182]

Ein Argument gegen den routinemäßigen Einsatz des originalen Finnegan Scores kann der unvermeidbare Zeitaufwand darstellen. [6]

Um die Praktikabilität und Einfachheit in der klinischen Durchführung zu verbessern, wurde die modifizierte Variante erstellt. [115]

Ferner wurde in einer aktuellen Studie (2017) von Gomez Pomar et al. auf der Basis des original Scores ein neuer vereinfachte Tests mit nur 10 Items und hoher Sensitivität und Spezifität entwickelt. [64]

Uneinheitlichkeit herrscht auch bei der Punkteverteilung des Scores durch Pädiater und/oder Pflegepersonal. Erfahrungsgemäß tendiert das Pflegepersonal dazu, höhere Punkte-Werte bei der Erhebung des Scores zu vergeben als Ärzte. [62]

Dennoch liegt der Interrater-Reliabilitätskoeffizient des originalen Finnegan Scores von 1975 im Median bei 0.82 (=82%) Übereinstimmung bei der Erhebung des Finnegan Scores durch verschiedene Beobachter (Range: 0,75–0,96). Modifizierte Versionen erreichen sogar noch höhere Werte ($> 0,94$). [12]

Die Subjektivität und Reliabilität kann am ehesten durch einheitliche Schulung des medizinischen Personals und konstante, aber wenige Untersucher bei einem Kind gesenkt werden. [62, 115]

1.3.1.3 Weitere Scores zur Beurteilung des neonatalen Entzugs

Es steht eine Vielzahl an semi-objektiven Bewertungssystemen zur Beurteilung des neonatalen Drogenentzugssyndroms zur Verfügung. [72]

Jedes Bewertungssystem hat seine Vor- und Nachteile. Keines konnte als universell gültig angesehen werden und ist den anderen überlegen. [115]

Eine stetige Weiterentwicklung ist erforderlich. Es ist zu beachten, dass ein Bewertungssystem nur angemessen ist, wenn es hinreichend wissenschaftlich abgesichert und ökonomisch vertretbar ist. [37]

Auf Empfehlung der American Academy of Pediatrics sollte grundsätzlich jede Klinik mit einem standardisierten Scoring-System arbeiten und zur Minimierung der individuellen Variabilität sollte das klinische Personal darin geschult werden. [72]

Anleitungen zu korrekter Anwendung und Training für medizinische Mitarbeiter sind notwendig um eine Interrater-Reliabilität von mehr als 90% zu erreichen. [115]

Das ausgewählte Scoring-System sollte möglichst viele objektive Kriterien beinhalten, vor allem wenn die Indikationsstellung zur medikamentösen Behandlung und ihre Dosisfindung notwendig sind. [6]

Obwohl mehrere Scoring-Systeme zur Auswahl stehen, ist der Finnegan Score das weltweit verbreitetste und am häufigsten angewendete Bewertungssystem für das neonatale Abstinenzsyndrom. [142]

Er zeichnet sich durch eine hohe Sensitivität, Spezifität und Reliabilität aus.

Eine Übersicht der verschiedenen Scores liefert Tabelle 7 der folgenden Seite.

Tabelle 7: Weitere Scores zur Beurteilung des neonatalen Drogenentzugssyndroms
 modifiziert nach [112], [51, 112, 131, 66, 180, 84, 62]

(Anzahl der Symptome nummeriert von 1 bis 25, Zuordnung der Zahlen zu den Symptomen siehe Anhang 6.2 Symptom-Register)

Score	Autor und Jahr der Veröffentlichung	Anzahl der Symptome	Punkte-Bereich	Therapie-Indikation ab	Eigenschaften	Interrater-Reliabilität	Übungsmaterial für medizinisches Personal
Finnegan Score	Loretta Finnegan, 1975, modifiziert 1986	20 Hauptsymptome (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20)	0–49	1 x > 11 Punkte	häufig angewendet, aber komplex	75–96 %	ja
Lipsitz Score	Philip J. Lipsitz 1975	11 Hauptsymptome (1,3,4,6,9,10,11,14,16,19,20)	0–20	≥ 4 Punkte	einfaches zahlenabhängiges System, Sensitivität 77 %	nein	nein
Ostrea Score	Enrique M. Ostrea 1976	6 Hauptsymptome (3,11,19,20,21,23)	keine Bewertung nach Punkten	keine Punkte-abhängige Indikation	Simple praktische Anwendung	nein	nein
Neonatal Narcotics Withdrawal Index	Marvin Green 1981	6 Hauptsymptome + Nebensymptome (1,3,4,9,11,19 + 24)	0–14	2 x ≥ 5 Punkte in 24 Stunden	einfaches Bewertungssystem mit einer begrenzten Anzahl an Symptomen	77 %	nein
Neonatal Withdrawal Inventory	Walter M. Zahorodny 1998	7 Hauptsymptome + Nebensymptome (3,4,6,19,20, 8 oder 13, 10 oder 14 + 25)	0–19	≥ 8	Sensitivität und Spezifität 100 %	89–98 %	nein
Mother NAS Scale	Hendree E. Jones 2010	19 Hauptsymptome (1,2,3,4,6,7,8,9,10,11,13,14,15,16,17,19,20,21,22)	0–42	> 9	Überarbeitetes System auf der Grundlage des Finnegan Score, 2 neue Symptome: Gedeihstörung und Reizbarkeit ohne Schreien	94 %	ja

1.3.2 Medikamentöse Therapie

Ca. 60–80% der Neugeborenen mit neonatalen Drogenentzugssyndrom benötigen eine pharmakologische Therapie. Es gibt für die pharmakologische Therapie keine universell standardisierte Richtlinie. Die Medikamentendosis (abhängig von den Symptomen bzw. dem Körpergewicht), der klinische Schwellenwert (gemessen mit einem standardisierten Entzugsscore z.B. Finnegan Score) für Beginn bzw. „Ausschleichen“ einer pharmakologischen Behandlung sowie die Begleittherapie mit anderen Präparaten werden unterschiedlich gehandhabt. Nach aktuellem Konsens in der Praxis gelten Morphinlösungen oder Methadon als Therapie der ersten Wahl. [115]

Grundsätzlich sollte eine Monotherapie mit Opiaten angestrebt werden. [142]

Nach Empfehlungen der American Academy of Pediatrics sollen Opiate den Sedativa bevorzugt werden, da sie allen Zielen (Normalisierung der neurologischen Befunde sowie Besserung gastrointestinaler und vegetativer Symptome) einer medikamentösen Therapie dienen. [142]

Ziel ist die Symptomkontrolle 48 bis 72 Stunden nach Beginn der Medikamentenverabreichung. Die Dosisreduktion kann frühestens nach einer 48-stündigen Stabilisierungsphase begonnen werden. [142]

Die Opioid-Gabe sollte 10 Minuten vor der Mahlzeit oral gegeben werden. Erbricht das Kind weniger als 10 Minuten nach der Medikamentengabe, sollte diese wiederholt werden. Bei einem späteren Erbrechen sollte die Hälfte der ursprünglichen Medikamentendosis verabreicht werden. [136]

Die Dauer der medikamentösen Behandlung richtet sich nach der individuellen symptomatischen „Absetz-Schwelle“, die durchschnittlich nach 2–3 Wochen erreicht wird. [142]

1.3.2.1 Opiode

a) **Morphin**

Laut American Academy of Pediatrics und Experten Meinungen sollte bei Neugeborenen mit Entzugssyndrom der Opioid-Ersatz als Erstlinientherapie genutzt werden. [100]

Aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit (ca. 9 Stunden), lassen sich Opiate insgesamt gut steuern. [96] Der weiten Verbreitung der Opiate bei der Behandlung des Entzugssyndroms stehen relevante Nebenwirkungen gegenüber: Atemregulationsstörungen bis zur Apnoe, Lethargie, Bradykardie, arterielle Hypertonie, Urinretention. [168] Deshalb wird empfohlen, die Vitalparameter der Neugeborenen während der Entzugsbehandlung per Monitor zu überwachen. [142] Insgesamt 84–94% der angloamerikanischen Kliniken benutzen Opiode (Morphin, Methadon) zur Therapie des neonatalen Entzugs. [72]

Für Deutschland fehlen bislang konkrete Prozentzahlen für die Opioid-Therapie beim neonatalen Entzug. Laut der Behandlungsleitlinie für substanzbezogene Störungen wird in Deutschland das Entzugssyndrom „meist“ mit Tinctura opii oder Phenobarbital behandelt. [150]

Im Gegensatz zu dem Krankheitsbild „Fetale Alkoholspektrumstörung (FASD)“ gibt es derzeit in Deutschland keine eigene Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) zum Opiat-induzierten neonatalen Drogenentzugssyndrom.

Wygold et al. fordern ebenfalls eine bundesweite Standardisierung der stationären Versorgung von Neugeborenen mit neonatalen Abstinenzsyndrom und haben hierzu 2009 eine bundesweite epidemiologische Befragung in Deutschland durchgeführt. Dabei stellten sie fest, dass von insgesamt 370 befragten Kliniken ca. 73% das neonatale Entzugssyndrom behandeln. 69% setzten Phenobarbital als Monosubstanz oder in Kombination mit anderen Medikamenten zur Therapie ein, obwohl als Standard die Behandlung mit Opiumtinktur gilt. [179]

Die Opiumtinktur (= Tinctura opii) ist eine weitere morphinhaltigen Behandlungsmöglichkeit gegen den neonatalen Entzug. Sie besteht aus 1% Morphin, ca. 30 anderen Opiumalkaloiden und 30% Alkohol. [110]

1 ml Tinctura Opium + 24 ml Aqua ergeben 25 ml einer 0,04%igen Lösung (0,4 mg Morphin/ml). Im Vergleich dazu, wird Morphin als 2%ige (20 mg/ml) und 0,5%ige (5 mg/ml) alkoholfreie wässrige Lösung zur oralen Applikation eingesetzt. [136]

Langenfeld et al. konnten in einer prospektiven, doppelblinden, randomisierten Studie zeigen, dass eine reine wässrige Morphinlösung (Tropfengabe) in gleicher Weise zur Therapie des neonatalen Entzugssyndroms geeignet ist wie Tinctura opii. Die Therapie mit reinem Morphin vermeidet die unerwünschten Effekte des Alkoholanteils bei Tinctura opii und ermöglicht eine bessere Gewichtszunahme pro Tag (Tinctura opii Gruppe: 18,9 g versus Morphin-Gruppe: 22,4 g) bei den Neugeborenen. [110]

Die zur Verfügung stehenden alkoholfreien Medikamente sind Morphinsulfat oder Morphinhydrochlorid. [142]

Eines der ersten Medikamente war das historische Medikament Paregoric. Heutzutage wird es nicht mehr empfohlen, weil es neben Morphin (0,04%) potentiell toxische Bestandteile wie z.B. Kampfer (ZNS-Stimulans), Benzoesäure (Azidose, ZNS-Depression, Krampf – und Todesfälle bei Frühgeborenen) und Alkohol (45%) enthält. [142, 80]

Tabelle 8: Pharmakologische Eigenschaften „Morphin“ [96]

Medikament	Morphin
Wirkmechanismus	Natürlicher μ -Rezeptor-Agonist
Initialdosis	0,05–0,2 mg/kg Körpergewicht (=KG)
Intervallgaben	3 bis 4-stündlich

b) Methadon

Levo-/Methadon wird hauptsächlich zur Substitutionstherapie von Opioid-abhängigen Patienten eingesetzt, insbesondere auch bei Schwangeren. [162]

Methadon ist chiral, d. h., bei der Herstellung entsteht ein 1:1-Gemisch (Razemat) aus den zwei spiegelbildlichen Molekülen, so genannte Enantiomere, Levomethadon (linksdrehende L/R-Methadon) und Dextromethadon (rechtsdrehende D/S-Methadon). Im Gegensatz zu Dextromethadon, das nahezu keine analgetische Potenz besitzt, ist Levomethadon doppelt so stark analgetisch wirksam. Somit wird der gewünschte substituierende Effekt ausschließlich durch Levomethadon vermittelt. [134]

10–20% der amerikanischen Kliniken benutzen Methadon zur Therapie des Entzugssyndroms bei Neugeborenen. [100]

Für Deutschland waren diesbezüglich keine Angaben zu finden.

Brown et al. belegte 2014 einen kürzeren Krankenhausaufenthalt (14 versus 21 Tage) bei Methadon-therapierten Neugeborenen im Vergleich zur Morphintherapie. Diese Beobachtung sollte in einer multizentrischen, randomisierten Studie mit einer größeren Fallzahl weiter untersucht werden. [24]

Nachteile von Methadon sind der Alkoholanteil (8%) sowie seine lange Halbwertszeit (bis zu 26 Stunden). [96]

Tabelle 9: Pharmakologische Eigenschaften „Methadon“ [96]

Medikament	Levo-/Methadon
Wirkmechanismus	Synthetischer μ -Rezeptor-Agonist
Initialdosis	0,05–0,1 mg/kg KG
Intervallgaben	12-stündlich

c) Buprenorphin

Auch Buprenorphin ist eine weitere Alternative zur Substitutionstherapie bei drogenabhängigen Schwangeren. [162] Es stellt eine neue Möglichkeit zur Behandlung des neonatalen Entzugssyndroms dar. Es muss sublingual gegeben werden. [96]

Kraft et al. dokumentierten in einer randomisierten Doppelblindenstudie mit insgesamt 63 Kindern eine signifikante Verkürzung der mittleren Behandlungsdauer (15 versus 28 Tage) sowie des Krankenhausaufenthalts (21 versus 28 Tage) in der Buprenorphin-Gruppen gegenüber der alkoholfreien Morphin-Gruppe. [99]

Allerdings ist auch bei Buprenorphin eine relativ hoher Anteil an Alkohol (30%) zu beachten. [96]

Tabelle 10: Pharmakologische Eigenschaften „Buprenorphin“ [96]

Medikament	Buprenorphin
Wirkmechanismus	Semisynthetischer partieller Agonist am μ -Rezeptor und Antagonist am κ -Rezeptor
Initialdosis	4–5 μ g/kg KG
Intervallgaben	8-stündlich

1.3.2.2 Sedativa

Sedativa sollten in erster Linie bei maternaler Polytoxikomanie und neonatalem Drogenentzugssyndrom, welches nicht Opioid-induziert ist, verabreicht werden. Bei Unbeherrschbarkeit des neonatalen Entzugs trotz maximaler Opiatdosis und einem entzugsassoziierten zerebralen Krampfeschehen kann eine Kombination aus Morphinpräparaten und Sedativa indiziert sein. [142]

Phenobarbital wird häufig als adjuvantes Kombinationsmedikament mit Morphin oder Methadon eingesetzt. [96]

Sedierende Medikamente haben keinen analgetischen Effekt, sie wirken nicht auf das gastrointestinale und vegetative Nervensystem. Grundsätzlich haben neben den Opiaten auch Sedativa eine atemdepressive Wirkung, sodass eine Überwachung der neonatalen Vitalparameter empfohlen wird. [142]

a) Phenobarbital

Phenobarbital beeinflusst positiv die zentralnervös bedingten Symptome, kontrolliert die Irritabilität und die Schlaflosigkeit beim Neugeborenen. [18]

Coyle et al. zeigte, dass eine Kombinationstherapie mit Tinctura opii und Phenobarbital für einen kürzeren Krankenhausaufenthalt, geringer ausgeprägte Entzugssymptome, geringere Morphintagesdosen sowie geringere Krankenhauskosten sorgt. [35]

Die Nachteile von Phenobarbital sind gestörter Saugreflex, die Gefahr der Überdosierung, lange Halbwertszeit (45-100 Stunden), Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, schnelle Toleranzentwicklung gegenüber dem sedativen Effekt sowie der Alkoholgehalt von 15%. [18]

Tabelle 11: Pharmakologische Eigenschaften „Phenobarbital“ [96]

Medikament	Phenobarbital
Wirkmechanismus	γ -Aminobuttersäure (GABA)-Agonist
Initialdosis	16 mg/kg KG
Intervallgaben	12-stündlich

b) Diazepam

Diazepam zeigt im Vergleich zu den anderen Medikamenten keine ausreichende Effizienz in der Behandlung des Entzugs und wirkt sich ebenfalls ungünstig auf das Saug- und Schluckverhalten des Kindes aus. [72]

Der Säugling hat eine niedrige Kapazität für die Metabolisierung und Exkretion von Diazepam. Zerebrale und hepatische Dysfunktionen wurden beobachtet. [6]

In einer Meta-Analyse zeigten Diazepam und Phenobarbital keine Unterschiede in der Dauer von Behandlungs- und Krankenhausaufenthalt, aber bei Diazepam war das Risiko eines Therapieversagens höher. [130]

Tabelle 12: Pharmakologische Eigenschaften „Diazepam“ [142, 65]

Medikament	Diazepam
Wirkmechanismus	γ -Aminobuttersäure (GABA _A)-Agonist
Initialdosis	0,5–2,5 mg/kg KG
Intervallgaben	8-stündlich

1.3.2.3 Antihypertensiva**a) Clonidin**

Einen neuen Therapieansatz bietet Clonidin als α_2 -adrenerger Agonist. [161]

Laut einer Literaturübersichtsarbeit von Streetz et al. kann Clonidin als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Medikamenten ebenso effektiv zur Behandlung des neonatalen Drogenentzugssyndroms eingesetzt werden kann. [161]

In einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden Studie von Aghte et al. mit Clonidin als Adjuvans zur Opioid-Therapie konnte gezeigt werden, dass die Behandlungsdauer in der Morphin/Clonidin-Gruppe kürzer war als in der Morphin/Placebo-Gruppe (11 Tage versus 15 Tage). [3]

Bada et al. verglichen in einer prospektiven Pilotstudie die Clonidin- mit der Morphin-Monotherapie bei 31 Neugeborenen mit Drogenentzugssyndrom. Die mittlere Behandlungsdauer in der Clonidin-Gruppe war um 11 Tage kürzer als in der Morphin-Gruppe. Auch die neuropsychologischen Testungen mit Hilfe des NICU Network Neurobehavioral Scales zeigten bei den Neugeborenen, die mit Clonidin behandelt wurden, bessere Ergebnisse. [11]

Im Vergleich zu Opiaten oder Barbituraten zeigt Clonidin keine sedativen oder respiratorischen Nebenwirkungen. [161]

Dennoch bedarf es auch bei dieser Therapievariante eine Überwachung der Vitalfunktionen, weil sich das zirkulatorische Wirkungsprofil von Clonidin (Hypotonie, Rebound-Hypertonie, Atrioventrikulärer Block und Bradykardie) hier als Nebenwirkungen manifestieren kann.

Aktuell sind weitere prospektive klinische Untersuchungen nötig um diese Aussagen zu bestätigen und um die Langzeitsicherheit für dieses Medikament zu gewährleisten. [161, 23]

Tabelle 13: Pharmakologische Eigenschaften „Clonidin“ [96]

Medikament	Clonidin
Wirkmechanismus	α -adrenerger Agonist
Initialdosis	0.5–1 mg/kg KG pro Tag
Intervallgaben	4 bis 6-stündlich

1.3.2.4 Begleitender homöopathischer Therapie-Ansatz

a) Opium C200

Neben der konventionellen Therapie gibt es am Dr. von Haunerschen Kinderspital der Ludwig-Maximilians-Universität München ein komplementärmedizinisches Angebot, das eine begleitende homöopathische Behandlung beinhaltet. Insbesondere bei extremer Unruhe und Schreiatacken während des neonatalen Drogenentzugs wird sie zusätzlich eingesetzt. Die homöopathische Arzneimittelwahl erfolgt durch eine Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin mit Homöopathie-Diplom. Im Rahmen der homöopathischen Begleittherapie hat sich die Arznei Opium C200 bewährt. Hierbei handelt es sich um den getrockneten Milchsafte des Schlafmohns, der in potenzierte Form (d.h. schrittweise verdünnt und verschüttelt) als C200 gegeben wird. Die Kinder erhalten die Arznei als orale Einzelgaben in Form von Globuli. Eine ausführliche Beschreibung zu Opium als homöopathische Arznei erfolgt im Kapitel 1.5.5 ff. Die Schwere und der Verlauf des Entzugs unter konventioneller und/oder begleitend homöopathischer Therapie sollen in dieser Arbeit beschrieben werden.

Zusammenfassend bleibt abzuwarten, ob sich unter den genannten Medikamenten eine Hierarchie in ihrer Indikation zur Behandlung des neonatalen Entzugssyndroms darstellen lässt, und welche Substanzen ggf. als Therapeutika der 1., 2. Wahl einstuftbar sind.

1.3.3 Supportive und pflegerische Therapiemaßnahmen

Die nicht-medikamentöse Therapie („supportive care“) ist der erste Schritt zur Behandlung des neonatalen Entzugssyndroms. Sie sollte bei allen Neugeborenen vor Beginn der pharmakologischen Behandlung versuchsweise eingesetzt werden. Sie kann bei einem milden Entzug ausreichen um die Symptome zu lindern. Supportive Therapiemöglichkeiten sind einfach anzuwenden, kostengünstig und wenig umstritten. [96]

Grundsätzlich sollte eine ruhige Umgebung mit wenig äußeren Reizen für den Säugling geschaffen werden. Dazu gehört möglichst geringe Exposition gegenüber Licht und Lärm. [115] Die beste nicht-pharmakologische Behandlung besteht in der aktiven mütterlichen Fürsorge. [96] Zur dazu erforderlichen Stärkung der Mutter-Kind-Beziehung und kompetenten Durchführung der unterstützenden Pflegemaßnahmen (u.a. Babymassage, Entspannungsbad) sowie zur Behandlung der Entzugssymptome muss die Mutter intensiv angeleitet werden. [136] Das erfolgreiche Einbeziehen der Mutter in die Pflege verkürzt die Behandlung und den Krankenhausaufenthalt. [88]

Stillen besitzt die stärkste Evidenz zur Verbesserung der Gesamtsituation der Neugeborenen. Gestillte Säuglinge zeigen weniger Entzugssymptome, benötigen weniger pharmakologische Behandlung und haben einen kürzeren Krankenhausaufenthalt. Ob die Mutter „stillfähig“ ist, sollte unter Berücksichtigung von Komorbiditäten wie HIV-Infektion oder aktuelle Gebrauch von illegalen Drogen geprüft werden. [115]

Die Kinder sollten möglichst viel Zeit mit der Mutter in einem Raum verbringen („Rooming-in“) und dabei einfühlbar gehalten werden. [115]

Spezielle Haltetechniken wie das „Känguruhing“ (Säugling wird auf die nackte Haut des Oberkörpers der Mutter gelegt und mit Tüchern bedeckt) oder „Pucken“ (Kind mit anliegenden Armen und gestreckten Beinen gewickelt) können zur Beruhigung hilfreich sein. [62]

Oro et al. untersuchten das Schlafverhalten bei Drogen-exponierten Neugeborenen mit Hilfe von nicht-schwingenden Wasserbetten und herkömmlichen Korbwiegen. Die Kinder, die in den Wasserbetten schliefen, hatten geringere Entzug-Scores, brauchten weniger Medikamente und nahmen schneller an Gewicht zu. [129]

Aufgrund des hohen Energieverbrauches beim neonatalen Entzug insbesondere durch motorische Unruhe, Erbrechen und Diarrhö, sollten häufiger kleinere Mahlzeiten gegeben werden. Damit kann Hunger verhindert und ein angemessenes Wachstum gewährleistet werden. [72] Gegebenenfalls sind intravenöse Flüssigkeits- und Elektrolytlösungen ohne einen pharmakologischen Inhaltsstoff zur Stabilisierung des Zustandes des Kindes ausreichend. [6]

Calabro untersuchte die Wirksamkeit von 2 musiktherapeutischen Interventionen bei 26 Neugeborenen mit Entzugssyndrom. Es konnten keine signifikanten Ergebnisse bezüglich eines kürzeren Krankenhausaufenthaltes, höhere Gewichtszunahme, späteren Behandlungsbeginn, kürzere Behandlungsdauer, geringerer Entzug-Scores und häufigerer Elternbesuche festgestellt werden. Dennoch bestand ein Trend für ein verringertes Schreien und regelmäßigeres Atmen bei den Säuglingen in der Musik-Gruppe. [30]

Filippelli et al. untersuchten retrospektiv an 54 Neugeborene die Wirkung nicht-invasiver Akupunktur auf die Entzugssymptomatik. Dabei beruhigten sich die Kinder während bzw. nach der Akupunktur und schliefen ein. Zusätzlich verbesserten sich ihr Trinkverhalten und damit die Kalorienaufnahme in den Tagen nach der Behandlung. [54]

1.4 Schlafmohn

1.4.1 Botanik und Namensgebung

Erstmalig wurde der Schlafmohn (lat. *Papaver somniferum*) als Nutzpflanze in der Jungsteinzeit (ca. 6000 v. Chr.) in Südeuropa nachgewiesen. [147]

Es handelt sich um eine einjährige Pflanze aus der Gattung der Mohngewächse (*Papaveraceae*). [173]

Der unverzweigte Stängel wächst aus einer starken Pfahlwurzel ca. 100–150 cm hoch. Er ist von vielen kleinen Härchen umgeben und trägt längliche, gekerbte Blätter. Die Aussaat und Ernte der Opiumfelder ist je nach Klima und Höhenlage der verschiedenen Anbauländer unterschiedlich. [147]

In der Blütezeit von Juni bis August entfalten sich die nach unten geneigten Knospen in die horizontal nach oben gerichteten Blütenblätter (siehe Abbildung 2). [173]

Die Blüte besteht aus 4 Kronblättern, die je nach der Art in den verschiedensten Farben (weiß, rot, rosa, violett) aufleuchten. Nachdem die Blütenblätter abgeworfen wurden, entwickelt sich eine ca. 5 cm kugelige Fruchtkapsel. [173, 147]

In der Kapsel befinden sich die kleinen, nierenförmigen, braun-schwarzen Samen. Im Gegensatz zu den Samen, enthält die Kapsel mit ihrem Milchsaft den höchsten Anteil an Alkaloiden. [173]



Abbildung 2: Naturgetreue Zeichnung der Pflanzenteile des Schlafmohns [132]

Ein charakteristisches Merkmal des Schlafmohns findet man in der lateinischen Namensgebung. Der Gattungsname „*Papaver*“ soll von „*papa*“ = Kinderbrei und „*verum*“ = echt (echtes Schlafmittel) abgeleitet werden. Der Beiname „*Somniferum*“ enthält die lateinischen Worte „*somnus*“ = Schlaf und „*fero*“ = ich trage. Man bereitete den Kindern aus den Samen des Mohns einen Speisebrei zu, dem eine schlaffördernde Wirkung zugeschrieben wurde. [173, 132]

1.4.2 Opium: Gewinnung, Herstellung und Handelsrouten

Gewinnung und Namensgebung

Nachdem die Blütenblätter abgefallen sind, wird im Frühsommer die noch unreife, grüne Mohnkapsel mit einem mehrklingigen Messer abends angeritzt, um eine Oxidation des Saftes unter Einwirkung des Sonnenlichts möglichst zu vermeiden. [63]

Die derbe Schale der Mohnkapsel enthält den Alkaloid-haltigen Milchsaft (*Papaveris immaturi fructus*), der beim Anritzen der Kapsel nach außen fließt (siehe Abbildung 3). [173]

Der Milchsaft enthält Wasser, welches unter Lufteinfluss verdunstet. Dies bewirkt ein Antrocknen des Saftes an der Kapsel. [147]

Der weiße Milchsaft des Mohns verändert sich in eine braune, klebrige Masse und wird am nächsten Morgen als sog. Rohopium von der Kapsel abgekratzt. [63]

Der Name „Opium“ leitet sich von „*opos*“ (griech.) = Saft ab und deutet auf den Mohnsaft aus der Kapsel hin. [147]



Abbildung 3: Mohnsaft einer angeritzten Mohnkapsel Quelle: [144] mit freundlicher Genehmigung

Historische Aspekte

Zwei wichtige Ereignisse aus der Geschichte der Medizin des Opiums sind bekannt. Zum einen stellte im 16. Jahrhundert Paracelsus erstmals eine alkoholische Opium-Tinktur (90% Wein + 10% Opium) her, die er Laudanum nannte. Zum anderen gelang es 1805 erstmals dem deutschen Apotheker Friedrich Sertürner das Alkaloid Morphin aus Opium zu isolieren. Er benannte es nach Morpheus, dem griechischen Gott des Traums. [147, 173]

Alkaloide des Opiums

Die Wirkstoffe des Rohopiums sind die Alkaloide, die ca. 25% des Opiumgewichtes ausmachen. Nur etwa 20 Alkaloide sind genuin vorhanden, die übrigen (bekannt sind etwa 40) entstehen durch Oxidation, Hydrolyse oder Razemisierung während des Trocknens des Milchsaftes. [26] Je nach Herkunftsland schwanken die prozentualen Angaben für den Gehalt der Alkaloide im Rohopium. [63]

Das Hauptalkaloid ist das schmerzlindernde und suchterregende Morphin (3–23%), gefolgt von dem hustenreizstillenden Codein (0,2–6,0%) und Noscapin (2–12%), dem krampf lösenden Papaverin (0,5–3,0%) und dem krampferzeugenden Thebain (0,2–1,0%). [26, 173]

Heroinherstellung

Morphin dient als Ausgangsstoff für die illegale Heroinherstellung.

Pro Kapsel erhält man ca. 0,05g Rohopium, sodass für ein Kilogramm ca. 20.000 Mohnkapseln (400 m² Mohnfeld) geerntet werden müssen. Aus ca. 1 kg Rohopium können 100g reines Heroin hergestellt werden. [63]

Für die Heroinherstellung wird dem eingeweichten und filtrierten Rohopium zunächst Löschkalk und Ammoniumchlorid hinzugefügt. Danach folgt durch Verkochen die Acetylierung der Morphinbase mit Essigsäureanhydrid. Dieses Zwischenprodukt wird als Heroin-Base bezeichnet. Nach weiterer schrittweiser Filtration und Zugabe von Natriumcarbonat entsteht das Diacetylmorphin. Im letzten Verarbeitungsschritt wird durch Zufügen von Salzsäure und Kalk Heroinhydrochlorid gebildet. Das hochkonzentrierte Heroinhydrochlorid (Anteil des Heroins mit einem Reinheitsgrad von ca. 40–60%) wird durch Zugabe von pharmakologisch inaktiven oder aktiven Stoffen, sog. Streckmitteln (z.B. Ascorbinsäure, Paracetamol), vermischt um es im Straßenhandel möglichst gewinnbringend zu verkaufen (Anteil Heroin im Straßenverkauf ca. 5–15%). [63]

Anbau und Handelsrouten

Etwa zwei Drittel des weltweiten Opiumanbaus finden in Afghanistan statt, gefolgt von asiatischen und südamerikanischen Ländern wie u.a. Myanmar und Mexiko. [166]

In Deutschland ist es gemäß dem Betäubungsmittelgesetz § 29 grundsätzlich verboten einen Grundstoff wie Schlafmohn, der zur unerlaubten Herstellung von Betäubungsmitteln verwendet werden soll, anzubauen, herzustellen, Handel damit zu betreiben, ein- oder auszuführen etc. [29] Nur in Ausnahmefällen und unter bestimmten Voraussetzungen kann eine Genehmigung zum Anbau von der Bundesopiumstelle des Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte erteilt werden. [28]

Laut dem Weltdrogenbericht der Vereinten Nationen ist die weltweite Opiumproduktion 2017 um ca. 65 % gegenüber dem Vorjahr gestiegen. Insgesamt wurden ca. 10,5 Tonnen Opium hergestellt. Davon wurden im Rahmen des Verdünnungsprozesses ca. 9 Tonnen Opium genutzt um weltweit ca. 700–1.050 Tonnen Heroin herzustellen. (vgl. Kapitel 1.4.2 Absatz Heroinherstellung) Die restlichen 1,1–1,4 Tonnen wurden unverarbeitet als reines Opium konsumiert. [166]

Der Haupthandelsweg von Opiaten aus Afghanistan ist die sogenannte Balkanroute (über Iran und Türkei nach Westen und Zentraleuropa). Zusätzlich gibt es die nördliche Route über den Kaukasus nach Westeuropa und die südliche Route von Pakistan, nach Ostafrika nach Europa. [166]

1.4.3 Pharmakologische Eigenschaften von Morphin und Heroin

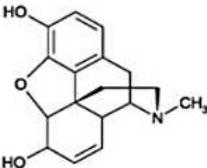
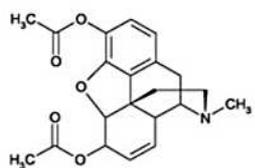
Heroin entsteht aus Morphin durch Acetylierung ($\text{CH}_3\text{-CO}$) zweier OH-Gruppen an Position 3 und 6 (vgl. Tabelle 14). [5]

Die Diacetylierung bewirkt eine Erhöhung der Lipophilie, sodass die Heroin-Aufnahme ins Zentralnervensystem 25-fach höher ist als bei Morphin. [170]

Der schnelle Übertritt ins zentrale Nervensystem soll insbesondere nach intravenöser Heroinjektion für den berausenden Zustand („Kick“) verantwortlich sein. [68]

Im Gehirn wird Heroin zuerst zu 3- und 6-Monoacetylmorphin (MAM) deacetyliert und schließlich zu Morphin hydrolysiert. Die Wirkung des Heroins ist bedingt durch Morphin und 6-MAM. Im Gegensatz zu Morphin hat 6-MAM eine höhere intrinsische Aktivität am μ -Opioid-Rezeptor und ist deshalb für die starke Ausprägung des Rauschgefühls nach intravenöser Heroinjektion verantwortlich. [5]

Tabelle 14: Vergleich der pharmakologischen Eigenschaften zwischen Morphin und Heroin [65, 67, 120, 121, 140, 69]

Pharmakologische Eigenschaften	Morphin	Heroin
Summenformel	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3$	$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_5$
Molekülstruktur		
Wirksame Metabolit	Morphin-6-Glucuronid	6-Acetylmorphin und Morphin
Molare Masse (g/mol)	285,34	369,42
Bioverfügbarkeit (%) abhängig von Einnahmeform	ca. 25	ca. 100
HWZ	2–3 Stunden	3 Minuten
Applikationsformen	p.o., i.v., i.m., s.c., rektal	p.o., p.i., intranasal, i.m., i.v., rektal
Relative analgetische Potenz	1	3
Verordnung	Verschreibungspflichtig nach Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung	Illegale Substanz, nicht als Arzneistoff zugelassen

Heroin-Konsum in der Schwangerschaft führt beim Neugeborenen zum Drogenentzugssyndrom. Zur Symptomlinderung ist Morphin als orale Lösung (z.B. Tinctura opii, Morphin-Hydrochlorid) empfohlen (siehe Kapitel 1.3.2).

Neben der analgetischen Wirkung verbessert es neurologische Auffälligkeiten, Schlaf- und Trinkverhalten sowie Darmmotilität der Entzugs-Kinder. [142, 62]

Ein komplementärmedizinischer Therapieansatz beim neonatalen Entzug ist die begleitende homöopathische Behandlung mit der Arznei Opium C200. Eine ausführliche Beschreibung dieses Therapie-Ansatzes ist im folgenden Kapitel 1.5 zu finden.

1.5 Homöopathie

1.5.1 Definition

Die Homöopathie wurde am Anfang des 19. Jahrhundert von dem deutschen Arzt Samuel Hahnemann (1755–1843) begründet. [42]

Ihr Grundprinzip ist die Ähnlichkeitsregel (vgl. Kapitel 1.5.4.1). Der Patient wird mit einem homöopathischen Arzneimittel behandelt, das in der Arzneimittelprüfung am gesunden Menschen Symptome erzeugt hat, die denen des Patienten möglichst ähnlich sind. [149]

Dieses Prinzip findet sich in der Namensgebung wieder „*homoios*“ (griech.) = ähnlich und „*pathos*“ (griech.) = Leiden. [165]

Nach Angaben des deutschen Zentralvereins homöopathischer Ärzte und der Österreichischen Gesellschaft für Homöopathische Medizin ist die Homöopathie definiert als ärztliche Therapiemethode mit Arzneien, der folgende konstitutive Grundprinzipien gleichzeitig vorhanden sein müssen [42, 131, 149]:

Tabelle 15: Grundprinzipien der Homöopathie (siehe Kapitel 1.5.4) [42, 131]

a) Gezielte Arzneimittelwahl mit Hilfe der Ähnlichkeitsregel
b) Kenntnis der Arzneimittelwirkung durch Arzneimittelprüfung an gesunden Personen
c) Verwendung der Arzneien in potenzierter Form
d) Verordnung von Einzelmitteln

Grundsätzlich wird in der Homöopathie nicht eine standardisierte, allgemeingültige Behandlung für typische gesundheitliche Beschwerden angewendet. Vielmehr hat die homöopathische Therapie, die ganze Person des Kranken im Auge und bewertet alle individuellen Ausprägungen beim einzelnen Patienten. [165]

Dies stellt eine interessante Parallele zur heute so verbreiteten Forderung nach „personalisierter Therapie“ im Sinne der biologischen Schulmedizin dar, wobei diese allerdings hier vorwiegend in molekularbiologischer Hinsicht eingesetzt wird.

1.5.2 Historischer Hintergrund

Von der Antike bis zum Beginn der Homöopathie

Die ersten Ansätze für das Ähnlichkeitsprinzip stammen aus dem antiken Griechenland.

Die griechischen Philosophen und Dichter Empedokles (460–371 v. Chr.), Platon (427–347 v. Chr.) und Aristoteles (389–322 v. Chr.) verfolgten den Ähnlichkeitsgedanken in der Kosmologie, Erkenntnistheorie, Metaphysik und der Dichtkunst. [149]

Neben den rein dichterischen Darstellungen findet man auch eine medizinische Anwendung in der griechischen Mythologie. Der griechische Dramatiker Euripides beschrieb in seinem Werk, dass während des Feldzuges gegen Troja der homerische Held Achill mit seinem Speer den mysischen König Telephos an der Flanke verletzt haben soll und nur durch die abgeschabten, rostigen Späne des Speeres von Achill die Wunde heilte. [165]

In den Schriften der Schule des Hippokrates (460–337 v. Chr. „Corpus Hippocraticum“) wird sowohl das Contrarium-Prinzip als auch das Prinzip der Ähnlichkeit beschrieben: „*etwas Ähnliches bewirken - so wie ein Schmerz einen anderen lindert*“. [149]

Eine symbolische Darstellung des Ähnlichkeitsprinzips findet man auch im Alten Testament

4. Buch Moses 21, 5–9. Während der Wüsten-Durchwanderung wurden die Israeliten zornig auf Moses und Gott, daraufhin schickte ihnen der Herr Giftschlangen, die viele Israeliten durch ihren Biss töteten. Sie baten Moses um Vergebung und Hilfe. Moses stellte eine Schlange aus Kupfer her, deren Anblick die Folgen eines Bisses lindern sollten... [165]

Der Arzt Paracelsus (1493–1541) widersprach dem damals gültigen Contrarium-Prinzip und befürwortete Behandlungskonzepte nach der Ähnlichkeitsregel. [165] Durch Beobachtungen hatte er festgestellt, dass eine Heilung von einer Mineralvergiftung nur durch die Gabe desselben Minerals möglich sei. [149]

Im 17. Jahrhundert wird das Ähnlichkeitsprinzip „*Similia similibus curentur*“ erstmals von Johannes Pharamundus Rummel (1600–1660) erwähnt. Dennoch blieb diese Vorstellung noch weitere Jahre ohne durchschlagenden Erfolg - sowohl in Hinsicht auf ihre Anerkennung als auch in der Formulierung eines Behandlungsprinzips. [165]

Als direkter Vorreiter Hahnemanns prüfte Anton Storck (1731–1803) an sich selbst Arzneien. Er hatte die Absicht, die Behandlung auf dem Ähnlichkeitsprinzip aufzubauen. Seine Prüfergebnisse waren bis auf einzelne Symptome nicht sehr ergiebig. [149]

Auf der Grundlage der ähnlichen Ansichten und Erfahrungen der historischen Vorgänger als auch durch Unzufriedenheit mit der damaligen Auffassungen und Praktiken der Medizin begann der deutsche Arzt Samuel Hahnemann ab ca. 1790 an sich selber Arzneimittelprüfungen durchzuführen. Bei seinem ersten Selbstversuch durch die tägliche Einnahme von Chinarinde stellte er fest, dass die charakteristischen Symptome des Wechselfiebers (Malaria) bei ihm auftraten und nach dem Absetzen blieben die Beschwerden aus. [149]

1796 veröffentlichte er erstmals seine Ergebnisse zum Ähnlichkeitsprinzip in einem medizinischen Journal. Deshalb wird heute das Jahr 1796 als Geburtsjahr der Homöopathie betitelt. [165]

Obwohl sich bestimmte Elemente der Homöopathie bereits in Schriften der Antike finden, konkretisierte Hahnemann die Überlieferungen und seine eigenen Beobachtungen im Ähnlichkeitsprinzip und machte sie als therapeutische Methode nutzbar. [165]

1.5.3 Begründer der Homöopathie: Samuel Hahnemann

Christian Friedrich Samuel Hahnemann ist am 10. April 1755 in Meißen geboren. Er war das dritte Kind des Porzellanmalers Christian Gottfried Hahnemann und dessen Frau Johanna Christina Spiess. Der Siebenjährige Krieg (1756–1763) prägte durch den Verlust des väterlichen Arbeitsplatzes in der Porzellanmanufaktur die Familie Hahnemann. Schon als Kind musste Samuel Geld verdienen. Dennoch besuchte er so oft wie möglich die Stadtschule in Meißen und wurde dort in die griechische und römische Geschichte eingeführt. Da er sich durch eine besondere Sprachbegabung auszeichnete, wurde er 1770 nach einem Bittgesuch des Vaters trotz Geldmangels in die Meißner Fürstenschule St. Afra aufgenommen. Die Schule schloss er nach 5 Jahren mit seiner Abhandlung „*Der wundervolle Bau der menschlichen Hand*“ ab. [4] 1775 nahm er das Medizinstudium in Leipzig auf. Dort gab es keine Möglichkeit zur Ausbildung am Krankenbett. [61] Deshalb verließ er nach 2 Jahren Leipzig und bildete sich im Spital der Barmherzigen Brüder in Wien weiter. [149] Dort traf er auf Joseph von Quarin, den Leiter des Spitals und Leibarzt der Kaiserin Maria Theresia. Dank Quarin war die Ausbildung für ihn kostenlos und er erlernte die praktische Anwendung der Medizin am Patienten. Dennoch waren die finanziellen Mittel zu gering, sodass er 1777 mit Hilfe von Quarin vorübergehend eine Bibliothekarsstelle in Hermannstadt annahm. Dort pflegte er die Bibliothek und Münzsammlung des dortigen Barons und war als Hausarzt tätig. 1779 beendete er in Erlangen sein Studium und im gleichen Jahr promovierte er mit einer Arbeit über die Ursache und Behandlung von Krämpfen. [61] 1780 ließ er sich als praktizierender Arzt nieder. Zusätzlich arbeitete er als Übersetzer medizinischer Schriften. [149] Er hatte in einer Dessauer Apotheke die Möglichkeit Studien zur Chemie und Pharmazie zu betreiben. Dort lernte er auch seine erste Frau Johanna Leopoldine Henriette Kückler (1764–1830), die Stieftochter des Apothekers, kennen. 1782 heirateten sie. Aus ihrer Ehe gingen elf Kinder hervor. Von 1785 bis 1789 lebt er mit seiner Familie in Dresden. Neben Übersetzungstätigkeiten arbeitete er dort als Gerichtsmediziner und erweiterte seine Kenntnisse in der Toxikologie. [61]

1790 übersetzte er die Arzneimittellehre von William C. Cullen (1710–1790). Cullen beschrieb darin die Wirkung der Chinarinde bei Wechselfieber, wobei Hahnemann nicht von dieser These überzeugt war. Er selbst war 1778 an Wechselfieber erkrankt und kannte die spezifischen Symptome. Deshalb beschloss er einen Selbstversuch mit Chinarinde durchzuführen. Dabei stellte er fest, dass bei ihm die Symptome des Wechselfiebers auftraten und nach dem Absetzen der Substanz blieben die Beschwerden aus. Er führte in den folgenden Jahren Arzneimittelprüfungen an sich und seinen Familienmitgliedern durch um die Ähnlichkeitsthese zu verifizieren. Sechs Jahre später 1796 veröffentlichte er in der medizinischen Zeitschrift von Hufeland „*Journal der practischen Arzneykunde und Wundarzneykunde*“ zum ersten Mal seine Ergebnisse unter dem Titel „*Versuch über ein neues Princip zur Auffindung der Heilkräfte der Arzneisubstanzen, nebst einigen Blikken auf die bisherigen*“. [61]

Darin beschreibt er seinen jahrelangen Beobachtungen und verallgemeinert sie zu dem Simile-Prinzip. [149]

1805 veröffentlichte er seine erste durch systematische Arzneiprüfungen gewonnene Arzneimittellehre, in der er in lateinischer Sprache 27 Arzneimittel (u. a. auch Opium) und deren Wirkungen beschreibt. [4, 61]

1810 entstand Hahnemanns erste Auflage des Buches „*Organon der rationellen Heilkunde*“ mit 271 Paragraphen. Das Organon beinhaltet u. a. theoretische Grundlagen (Aufgaben des Arztes, Ähnlichkeitsregel) sowie praktische Anleitungen (Symptomerhebung, Arzneimittelprüfungen, Methodik der Arzneiwahl). [61] Im Laufe der Jahre wurde es zu „*Organon der Heilkunst*“ umbenannt und durch Zusätze und Modifikationen von Hahnemann erweitert bis zur heute allgemein gültigen 6. Auflage („*letzter Hand*“) von 1842 mit 291 Paragraphen. [149]

Nach seiner Habilitation 1812 eröffnete er ein Institut in Leipzig, in dem Ärzte Lehrgänge mit praktischen Übungen besuchen konnten, und er hielt Vorlesungen an der dortigen Universität. Zusätzlich veröffentlichte Hahnemann zwischen 1811–1821 das sechs-bändige Werk „*Reine Arzneimittellehre*“ mit Arzneimittelprüfsymptomen von 63 Substanzen. [149]

Aufgrund von Konflikten mit Leipziger Apothekern und Ärzten einschließlich eines Verbots des „Selbstdispensierens“ (selbstständige Arzneivergabe von Ärzten an Patienten), zog Hahnemann 1821 nach Köthen. In der Leipziger Zeit war er noch von der Wirkungsabschwächung der Arzneien durch Verdünnung ausgegangen. Nun entwickelte er in Köthen das Verfahren des „*Potenzierens*“: durch schrittweises Verreiben, Verdünnen und Verschütteln der Arznei käme es zur Wirkungszunahme. [149]

Vier Jahre nachdem seine erste Frau 1830 verstarb, lernte er seine zweite Frau die Künstlerin Melanie d’Hervilly (1800–1878) kennen. 1835 heirateten sie und zogen noch im gleichen Jahr nach Paris um dort eine Praxis zu eröffnen. [149]

In seinem letzten Lebensabschnitt stellte Hahnemann das Manuskript der 6. Auflage des *Organon der Heilkunst* fertig und entwickelte die Q-Potenzen. [61]

Am 2. Juli 1843 verstarb Samuel Hahnemann im Alter von 88 Jahren an den Folgen einer Bronchitis in Paris. [61]

Die vor 200 Jahren durch Hahnemanns Lehren begründete Homöopathie ist heute weltweit verbreitet und bietet zahlreiche Kenntnisse über homöopathische Arzneien und ihre therapeutischen Anwendungen. Sie ist ein etablierter Bestandteil unter den komplementärmedizinischen Methoden. [165]

Dennoch steht die Homöopathie damals wie heute aufgrund der fehlenden Nachweisbarkeit eines Moleküls in homöopathischen Arzneien in der Kritik.



Abbildung 4: Samuel Hahnemann, porträtiert von seiner zweiten Frau Melanie d’Hervilly (1835)
Quelle: [77] mit freundlicher Genehmigung

1.5.4 Grundprinzipien der Homöopathie

1.5.4.1 Ähnlichkeitsregel

Der Ähnlichkeits-Gedanke als therapeutisches Prinzip findet sich schon in früheren medizinischen und literarischen Schriften z.B. der Bibel (4. Buch Moses, Wanderung des Volkes Israel durch die Wüste), den homerischen Epen (König Telephos wird von Achill mit dem Speer an der Flanke verletzt), im Corpus Hippocraticum und bei Paracelsus. [165]

Arzneimittelselbstversuche wie die Einnahme von Chinarinde 1790 führten Hahnemann näher an die Erkenntnis des Ähnlichkeitsprinzips. Erst 6 Jahre später beschreibt er erstmals dieses Prinzip mit „*Simila similibus curentur*“ (=Ähnliches möge mit Ähnlichem behandelt werden) als Behandlungskonzept. [165]

Hahnemann selbst schreibt im Organon hierzu:

„Wähle, um sanft, schnell, gewiss und dauerhaft zu heilen, in jedem Krankheitsfall eine Arznei, die ein ähnliches Leiden für sich erregen kann, als sie heilen soll!“ [148]

Ein Kranker soll mit dem Arzneimittel behandelt werden, dass bei der Arzneimittelprüfung am Gesunden Symptome erzeugt hat, die denen des Patienten möglichst ähnlich sind. [149]

Tabelle 16: Ähnlichkeit zwischen Krankheitsbild und Arzneimittelbild [107]

Ähnlichkeit (Denken in Analogie)	
Krankheitsbild („linke Hand“)	Arzneimittelbild („rechte Hand“)
Chronologisches Vorgehen mit Informationen aus: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausführliche Anamnese ▪ Körperliche Untersuchung ▪ Weitere Diagnostik 	Chronologisches Vorgehen mit Informationen aus: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Arzneimittelprüfung am Gesunden ▪ Toxikologie und Pharmakologie ▪ Volksmedizin ▪ Überprüfung der Arznei-Wirkung am Kranken

Ziel ist es, die größtmögliche Ähnlichkeit zwischen dem Krankheitsbild des Patienten und dem Arzneimittelbild zu finden, sodass die individuell passende Arznei für den Patienten ausgewählt werden kann (vgl. Tabelle 16). [107]

Zur Identifizierung der ähnlichsten Arznei ist zum einen die qualitative (Anzahl der zutreffender Symptome zwischen Krankheit und Arznei) und zum anderen die quantitative (charakteristische Symptome) Übereinstimmung notwendig. [165]

Die beste experimentelle Evidenz für eine Anwendbarkeit des Simile-Prinzips im Bereich der präklinischen Forschung wurde von Wiegant und van Wijk erzielt. Sie untersuchten die Regenerationsprozesse von Zellkulturen nach vorangegangener Schädigung (z.B. Hitzeschock). Eine Nachbehandlung der Zellkulturen mit niedrigen Dosen verschiedener Stressoren ergab eine umso bessere Überlebensrate, je ähnlicher der jeweilige Stressor dem Hitzeschock in Bezug auf das Spektrum der gebildeten Proteine war. [172, 165, 176]

1.5.4.2 Arzneimittelprüfung am gesunden Menschen

Eine der wichtigsten Grundlagen zum Verständnis der Arzneien und zur Behandlungsmethode nach dem Ähnlichkeitsprinzip ist die Arzneimittelprüfung an gesunden Probanden.

Bei der Arzneimittelprüfung wird primär die Arzneiwirkung an gesunden Personen durch die definierte Gabe eines homöopathischen Mittels in Form eines systematischen Beobachtungsversuchs erfasst. Die gesunden Teilnehmer nehmen gemäß einem Prüfplan eine homöopathische Arznei über einen definierten Zeitraum ein. Die hervorgerufenen reversiblen Symptome beim Gesunden, so genannte Prüfsymptome, werden systematisch beschrieben, dokumentiert und evaluiert. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften ergänzen die Ergebnisse einer Arzneimittelprüfung. Die Überprüfung der Arzneiwirksamkeit erfolgt dann sekundär beim Kranken. [165]

Es handelt sich um ein empirisch-phänomenologisches Vorgehen, das die individuellen Auswirkungen einer Substanz auf die körperliche, geistige und seelische Befindlichkeit des Menschen beschreibt. [165]

Bei einer alleinigen Beobachtung und Dokumentation der Arzneiwirksamkeit am Kranken stellt sich nicht die „reine Arzneiwirkung“ dar, sondern meistens liegt eine undifferenzierte Kombination aus Arznei-Einwirkung und den gegenwärtigen Krankheitssymptomen vor. [61]

Ziel ist es, die Arzneiwirkung in Form von Symptomen zu erfassen und diese qualitativ sowie quantitativ zu beschreiben. Dabei steht nicht primär der Wirksamkeitsnachweis im Mittelpunkt, sondern Prüfsymptome (durch die homöopathische Arznei hervorgerufene reversible Symptome beim gesunden Menschen) sollen generiert werden. Diese dienen als Basisdaten zur Auswahl der Arznei nach dem Ähnlichkeitsprinzip am kranken Menschen. [165]

Heutzutage werden Arzneimittelprüfungen in Deutschland nach Empfehlungen der ICCH (International Council for Classical Homoeopathy) und den ECCH (European Council of Classical Homoeopathy) sowie die Ergebnisse der Konsensuskonferenzen „Homöopathische Arzneimittelprüfungen - Prinzipien, Durchführung Dokumentation“ des Deutschen Zentralvereins homöopathischer Ärzte durchgeführt. [165]

Dennoch ergibt sich die Frage, ob die Arzneimittelprüfungen methodisch auf wissenschaftlich fundierten und standardisierten Grundlagen mit signifikanter Aussagekraft beruhen und nicht nur auf subjektiven Darstellungen der Probanden.

Nach Mathias Dorcsi, dem Begründer der Wiener Schule der Homöopathie, sind die Prüfsymptome beim gesunden Menschen natürlich subjektiv, aber durch eine große Anzahl von Probanden und Prüfungswiederholungen lässt sich eine gewisse „Objektivierung der Subjektivität“ herstellen. [50]

Dorcsi beschreibt dies wie folgt:

„Bestimmte Symptome treten immer wieder auf, auch bei einer Wiederholungsprüfung nach 70 oder 100 Jahren, andere Symptome verdeutlichen sich, und neue Symptome kommen hinzu - das Arzneimittelbild gewinnt zunehmend an Schärfe, Plastizität und an Gewicht.“ [50]

1.5.4.3 Herstellung homöopathischer Arzneien

Die Ausgangsmaterialien zur Herstellung homöopathischer Arzneien entstammen allen Bereichen der belebten und unbelebten Natur (Pflanzen, Tiere, Mineralien, Metalle, Salze, Säuren u.a.). [165] Wobei ungefähr 80 % der Arzneien aus dem Pflanzenreich kommen. [105]

Insgesamt gibt es mehr als 3.000 homöopathische Einzelmittel. [165]

Der ursprüngliche Gedanke von Hahnemann war, durch das schrittweise Verreiben, Verdünnen und Verschütteln die Dosis und die Toxizität der Arzneien zu reduzieren um „*sanft, schnell, gewiss und dauerhaft zu heilen*“, also neuzeitlich ausgedrückt, um Nebenwirkungen beim Patienten zu vermeiden ohne die Hauptwirkung zu vermindern. [148, 61]

Durch systematisches Vorgehen konzipierte Hahnemann schließlich das Prinzip des Potenzierens (=Dynamisierens): dessen wesentliche Merkmale sind das schrittweise Verreiben, Verdünnen und Verschütteln der Substanzen. [149]

Hahnemann selbst schreibt hierzu im Organon § 269: „*Durch mechanische Einwirkung auf die kleinsten Teile der Substanzen, durch Reiben und Schütteln, werden die in ihnen verborgenen dynamischen Arzneikräfte, die einen direkten Einfluss auf das Lebensprinzip haben, entwickelt.*“ [148]

Hahnemann entwickelte und verwendete vorwiegend die C–Potenzen, die sich durch das Verdünnungsverhältnis 1:100 pro Potenzierungsschritt auszeichnen. [149]

Seine spezifischen Vorgaben zur Arzneiherstellung der C-Potenzen erläutert er im Organon § 270 wie folgt: „*Um diese Kraft-Entwicklung am besten zu bewirken, wird ein kleiner Theil der zu dynamisierenden Substanz – etwa Ein Gran* – zunächst durch dreistündiges Reiben mit dreimal 100 Gran Milchzucker (...) zur millionenfachen Pulver-Verdünnung gebracht.*“ [148]

*(1 Gran = ca. 60 mg)

Das praktische Vorgehen zur homöopathischen Arzneimittelherstellung am Beispiel der C-Potenz soll hier kurz erläutert werden. (siehe Abbildung 5)

1.) Verreibung mit Milchzucker im Verdünnungsverhältnis 1:100 pro Potenzierungsschritt:

- **Potenz C1–C3:** 1 Gran (ca. 60 mg) der Ausgangsubstanz wird mit 100 Gran (ca. 6 g) Milchzucker eine Stunde im Porzellanmörser mit Pistill und Löffel nach genauer Vorschrift (im Wechsel 6–7 Min. Reiben gefolgt von 3–4 Min. Scharren) verrieben. Dadurch entsteht die erste Potenzstufe „C1“. Von dieser ersten Potenzstufe C1 wird 1 Gran mit 100 Gran Milchzucker für eine weitere Stunde verrieben, sodass die zweite Potenz „C2“ hergestellt wurde. Dieses Vorgehen wiederholt man erneut, sodass nach insgesamt drei Stunden die Potenz „C3“ entstanden ist. [100]

2.) Verschüttelung mit Alkohol-Wasser-Lösung im Verdünnungsverhältnis 1:100 pro Potenzierungsschritt:

- **Ab der Potenz C4:** 1 Gran der Potenz C3 wird mit 100 Tropfen einer Alkohol-Wasser-Lösung in ein Glasfläschchen gegeben und zehnmals kräftig verschüttelt. Dadurch erhält man die Potenz „C4“. [106]
Diese Schritte wiederholt man solange bis man die gewünschte Potenz hergestellt hat.

Danach werden Saccharose-Kügelchen, sogenannte Globuli, mit der Dilution benetzt und getrocknet. [149]

Die fertige Arznei wird mit dem Buchstaben „D“ (dezimal), „C“ (centesimal), oder „Q“ (quingagesimillesimal) bezeichnet, gefolgt von einer Zahl, die die Anzahl der Potenzierungsschritte angibt. [165]

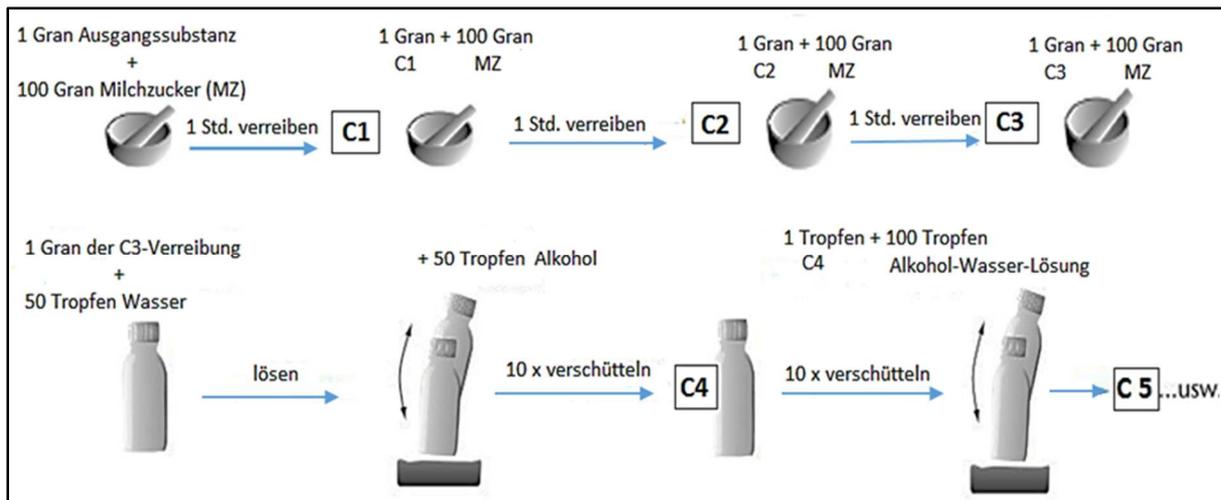


Abbildung 5: Herstellung homöopathischer Arzneien am Beispiel der C-Potenz modifiziert nach [60]
(Verdünnungsverhältnis 1:100 pro Potenzierungsschritt)

Die D-Potenz, Verdünnungsverhältnis 1:10 pro Potenzierungsschritt, wurde von Constantin Hering (1800–1880) und Bruno Albert Vohsen (1807–1871) eingeführt. Die Q-Potenzen, Verdünnungsverhältnis 1:50.000 pro Potenzierungsschritt, entwickelte wieder Hahnemann und beschreibt sie in seinem letzten Manuskript für die 6. Auflage des Organons. [165]

Die heutige Herstellung erfolgt maschinell oder in einigen ausgewählten Apotheken per Hand. Die rechtlichen Vorschriften zur Herstellung, Qualität, Prüfung, Lagerung, Abgabe und Bezeichnung der Arzneien sind in dem Homöopathischen Arzneibuch (HAB), Teil des deutschen Arzneibuches nach Paragraph 55 Arzneimittelgesetz, festgelegt. [165]

Grundlagenforschung zur Herstellung homöopathischer Arzneien durch Potenzierung

Die Kritik an der Homöopathie konzentriert sich in erster Linie auf die Potenzierung (schrittweise Verdünnen und Verschütteln) der Arzneien, weil aus intuitiver und allgemein naturwissenschaftlicher-pharmazeutischer Sicht durch dieses spezifische Vorgehen der Gehalt an Wirkstoffen exponentiell abnimmt und ihre physiologische Wirkung damit fraglich erscheint. [172]

Als Referenzwert für die Teilchenanzahl in einem Mol einer Substanz dient die Avogadro-Zahl ($6,022 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$). Entsprechend wird davon ausgegangen, dass homöopathische Arzneien ab ca. der D23/24-Potenz so stark verdünnt sind, dass sie statistisch gesehen nicht ein einziges Teilchen der Ausgangssubstanz mehr enthalten könnten. [172, 52, 95]

Der experimentelle Nachweis darüber, dass im Laufe der Potenzierung einer homöopathischen Arznei die einhergehende Verdünnung zur Entfernung des Wirkstoffs führt, konnte bisher allerdings nicht erbracht werden. Ein entsprechender quantitativer Nachweis ist bis dato selbst mit den leistungsfähigsten quantitativen Messmethoden wie z.B. der Atomemissionsspektroskopie (AES-MS) nicht möglich, da sie nur bis zu einem Verdünnungsgrad kleiner als D12 gesicherte Messwerte liefern können. Die Diskussion über die Konstitution homöopathischer Arzneien wird daher weitergehen. [92]

Ein physikalisches Erklärungsmodell für das Vorhandensein der Ausgangssubstanzen in hochpotenzierten homöopathischen Arzneien (C30, C200) könnte dagegen auf deren Wechselwirkung mit Grenzflächen beruhen. Chikramane et al. zeigte in diesem Sinne, dass es bei Verdünnungsreihen von Gold-Nanopartikeln darauf ankommt, ob die Entnahme der Partikel aus dem Volumen eines Lösungsreservoirs oder an der Grenzfläche von Lösung zu Umgebungsluft aus diesem erfolgt. Bei oberflächennaher Entnahme der Goldpartikel beobachtete er eine exponentielle Dämpfung der Verdünnung bereits ab D3 und konnte Goldpartikel immer noch bis D28

nachweisen, also einer Verdünnung, bei der bisher davon ausgegangen wurde, dass kein Wirkstoffteilchen in der Lösung mehr vorhanden sei. Die Konzentration an Goldpartikeln entsprach aber dennoch einem Konzentrationsäquivalent von D10, was einer Dämpfung der „gedachten“ Verdünnung um den Faktor 10^{18} entspricht. Die Konzentration der Goldpartikel im Lösungsvolumen war dagegen bereits bei einem Verdünnungsschritt von D10 kaum mehr nachweisbar. [31]

Das Forschungsteam um Chikramane nimmt an, dass sich bei der Herstellung homöopathischer Arzneien durch den Prozess des Verschütteln Nanobläschen bilden. [31]

Hubert Keller, promovierter Physiker auf dem Gebiet der Grenzflächenstrukturanalytik am Institut für Funktionelle Materie und Quantentechnologien der Universität Stuttgart merkte hierzu an, dass die Präsenz von stabilen Nanobläschen in der Wirkstofflösung und sowie die Existenz von hydrophilen Grenzflächen zwischen Lösungsvolumen und den Gefäßwänden stets als Rückhaltereservoir für Lösungssubstanzen verschiedener Art fungieren kann. Es resultiert ein exponentielles Konzentrationsgefälle von der Gefäßwand oder von der Grenzfläche des Nanobläschens in das Lösungsvolumen, was durch Chikramane experimentell direkt nachgewiesen wurde. [30] Treibende Kraft des Konzentrationsgradienten ist die Minimierung von Grenzflächenenergien durch den Abbau oder die Stabilisierung von Grenzflächenspannungen an den Nanobläschen und einfache Absättigung von Bindungen der Glasmatrix der Gefäßwände (z.B. Hydroxylgruppen, Kationen), in beiden Fällen durch lokale Anreicherung von Lösungsbestandteilen (z.B. homöopathische Wirksubstanz). Diese Prozesse wirken einer einfach gedachten exponentiellen Verdünnungsreihe, wie bisher angenommen, entgegen und lassen die Vermutung zu, dass homöopathische Arzneien in allen Potenzen eine Medizin der „kleiner Dosen“ ist. [92] Ein weiteres experimentelles Forschungsgebiet zum Wirknachweis potenziierter Substanzen sind Bioassays mit Pflanzen. [172]

Derartige Untersuchungen im Rahmen einer randomisierten und verblindeten Studie wurden von Jäger und Baumgartner et al. durchgeführt. Die Studienautoren stellten fest, dass die Wachstumsrate von Wasserlinsen, die zuvor mit Arsen (stoffliche Dosierung) als Stressor geschädigt wurden, durch eine nachfolgende homöopathische Behandlung mit potenziertem Arsenicum album im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Wasser signifikant stimuliert werden konnte. Dies wurde ebenfalls beobachtet für Potenzierungsstufen, die rein rechnerisch, nach der Avogadro-Konstante, kein Arsen der Ausgangssubstanz mehr enthalten sollen. [78]

Nach Baumgartner, promovierter Physiker und Leiter der Grundlagenforschung potenziierter Substanzen am Institut für Komplementäre und Integrative Medizin der Universität Bern, sollen in Zukunft physikalische Untersuchungen vertieft und ausgeweitet werden um die spezifische molekulare Struktur und Dynamik potenziierter Arzneien bestimmen zu können. Ferner sollen potenzierte Substanzen durch Interventionsstudien (Bioassays) weiter überprüft werden, um den Wirkmechanismus homöopathischer Arzneien in seiner Gesamtheit erklären zu können. [172]

1.5.4.4 Verwendung als Einzelmittel und seine Reaktionen

Die Homöopathie nach Hahnemann verwendet grundsätzlich Einzelmittel. Die Arzneien werden nach der Ähnlichkeitsregel ausgesucht. Das Einzelmittel soll möglichst auf die Gesamtheit der Symptome beim Patienten wirken. [149]

Die Einführung der Doppel- bzw. Komplexmittel in der Homöopathie geht auf Arthur Lutze (1813–1870) und Fritz Tritschler (1832–1889) zurück. [149, 19]

Komplexmittel bestehen aus Kombinationen von verschiedenen Arzneien in unterschiedlichen Potenzen. [149] Sie werden analog zu konventionellen Medikamenten nach Diagnosen verordnet. Es wird davon ausgegangen, dass sich die verschiedenen Komponenten eines Komplexmittels in ihren Wirkungen ergänzen. Da es zu Komplexmittel keine Arzneimittelprüfung am Gesunden gibt, wird die Ähnlichkeitsregel, das zentrale Prinzip der Homöopathie, nicht berücksichtigt. [165]

Die Gesamtwirkung von Komplexmitteln ist nicht vorauszusehen, da die enthaltenen Arzneien unterschiedlich wirken können. Bei längerer Einnahme können zu behandelnde Krankheitssymptome und „Prüfsymptome“ gleichzeitig beim Patienten auftreten. [149, 165]

Die verschiedenen Reaktionen auf eine homöopathische Arzneigabe sollen im Folgenden kurz differenziert werden.

Besserung

Die aktuellen Krankheitssymptome sowie das Allgemeinbefinden des Patienten bessern sich nach der Einnahme der Arznei. Sowohl die verabreichte Arznei als auch deren Potenz sind gut gewählt. Wird dieser Verlauf beim Patienten beobachtet, ist eine erneute Arzneigabe zunächst nicht notwendig. [61]

Erstreaktion

Gekennzeichnet ist sie durch eine Verstärkung einzelner, schon bestehender Symptome bei gleichzeitiger Besserung des Allgemeinzustandes. In der Literatur wird diese als homöopathische Erstreaktion bzw. Erstverschlimmerung bezeichnet. Diese Erstreaktion weist darauf hin, dass die passende Arznei in zu hoher Dosis gegeben wurde. [165]

Die Arznei überdeckt die ähnlichen Krankheitssymptome und es entsteht das Bild einer Arzneikrankheit (der Krankheit ähnliche Beschwerden hervorgerufen durch die Arznei). Im Verlauf tritt dennoch eine Besserung der Beschwerden auf, nachdem die Arzneikrankheit erlischt. Das Auftreten einer Erstreaktion wird als prognostisch günstig für den weiteren Krankheitsverlauf bewertet. [165]

Hering'sche Regel

Hahnemann und auch Constantin Hering (1800–1880) hatten beobachtet, dass als Folge der Arzneieinnahme Symptome einer chronischen Erkrankung regelhaft in typischer Reihenfolge zurückgehen. Die daraus abgeleitete Hering'sche Regel, kann als Orientierungshilfe zur Beurteilung des Genesungsverlaufes dienen. [61, 165]

Symptome: [165, 60, 149]

- verschwinden in kranio-kaudaler Richtung (z.B. Hautausschlag verlagert sich von der oberen auf die untere Körperhälfte, Kopfschmerzen vergehen vor Magenschmerzen)
- klingen - entsprechend der Hierarchie der Organe - von den inneren, lebenswichtigeren Organen zu den äußeren, unwichtigeren Körperpartien bzw. Organen ab (z.B. Asthma bronchiale vergeht vor einem Hautausschlag)
- verschwinden in umgekehrter Reihenfolge ihres Auftretens (Beschwerden, die beim Patient zuletzt aufgetreten sind, gehen als erstes im Therapieverlauf zurück)

1.5.5 Opium als homöopathische Arznei

Neben der konventionellen Therapie gibt es am Dr. von Haunerschen Kinderspital München einen homöopathisch begleitenden Therapie-Ansatz. Beim neonatalen Entzug hat sich die homöopathische Arznei Opium in der Potenz C200 bewährt. Opium, der getrocknete Milchsaft des Schlafmohns, wird 200x im Verhältnis 1:100 hergestellt (verdünnen und verschütteln). Die homöopathische Begleit-Behandlung mit wenigen Einzelgaben wird zusätzlich zur konventionellen Therapie eingesetzt, weil die Entzugssymptome unter pharmakologischer Behandlung persistieren, sich verschlechtern oder erneut auftreten. Dies äußert sich häufig in weiterhin anhaltender Unruhe und schrillen Schreiattacken.

Häufigkeit, Zeitpunkt des Einsatzes und der Verlauf unter der komplementären Behandlungsmethode soll in dieser Studie untersucht werden.

1.5.5.1 Arzneimittelbild mit typischen Krankheitsmerkmalen

Die Toxikologie von Opium ist geprägt von einem biphasischen Verlauf der Symptome. [173] Die Hauptwirkung kann sich in allen Organsystemen sowohl als Hemmung wie auch als Überreizung manifestieren. [20]

Dieses ambivalente Wirkspektrum zeigt sich auch bei Opioid-abhängigen Personen.

Bei einer Opioid-Intoxikation durch intravenöse Heroin-Injektion tritt nach ca. 10–20 Sekunden primär eine euphorische Wirkung, sog. „Kick-Gefühl“, ein, gefolgt von zunehmender Sedierung bis hin zum Koma. Physisch treten u.a. Atemdepression und Bradykardie auf. Spezifisch ist eine hochgradige Pupillenverengung. Nach dem Wirkverlust des Heroins mit nachfolgendem Entzugssyndrom (ca. 8–12 Stunden nach der letzten Dosis) dominieren motorische und psychische Unruhe mit starkem Suchtverlangen einschließlich Reizbarkeit und Nervosität. Typisch sind ein Anstieg von Puls und Blutdruck, Muskel- und Knochenschmerzen, Erbrechen, Schlaflosigkeit und weite Pupillen. [13]

Um diese Symptome zu vermeiden und wieder die „positiven“ Wirkeffekte zu erleben, erfolgt der erneute Konsum.

Die Symptome, die aus der Toxikologie bekannt sind, finden sich ebenfalls im homöopathischen Arzneimittelbild von Opium wieder. [20]

Das Arzneimittelbild zeigt ebenfalls biphasische, alternierende Übergänge der physischen und psychischen Symptome (vgl. Tabelle 17). [174]

Tabelle 17: Charakteristische physische und psychische Symptome in einer Arzneimittelprüfung mit Opium [133, 174, 20]

Organsysteme	Biphasische Symptome	
	Erregung	Hemmung
Zentralnervensystem	Zuckungen (Extremitäten, Mund), Krampfanfälle Überempfindlichkeit aller Sinne (v.a. Gehör) Atonie der glatten Muskulatur Miosis Schlaflosigkeit Heißer Schweiß Zyanose: Gesicht, Lippen, Finger- spitzen	Stupor, Apathie, Reaktionsmangel Schmerz- und Empfindungslosig- keit Spasmen, Koliken Mydriasis komatösen Schlaf, Lethargie Extremitäten kühl, trocken Blässe

Gastrointestinaltrakt	Diarrhö	Obstipation
Respiratorische System	Tachypnoe, Hustenreiz mit Gähnen	Dyspnoe, Asphyxie, Schlafapnoe
Gemüt	extreme: Euphorie, Furcht, Angst, Zorn, Schreckhaftigkeit, Wahnideen	Gleichgültigkeit, Benommenheit, Konzentrationsverlust

Zu einem vollständigen homöopathischen Arzneimittelbild gehören die Modalitäten. Dies sind spezifische Begleitumstände, die sich verbessernd oder verschlechternd auf die Symptome auswirken. [149] Tabelle 18 zeigt die Modalitäten für das Arzneimittelbild von Opium.

Tabelle 18: Modalitäten (Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptomatik) [133, 174]

Verbesserung durch	Jegliche Form der Kälte bzw. Abkühlung (frische Luft, kalte Nahrungsmittel), entkleiden, fortgesetzte Bewegung
Verschlechterung durch	Jegliche Form der Wärme (Sonne, Bett, Bad etc.), Furcht, Schreck, Freude, nach dem Schlafen und nach Stimulanzien- bzw. Drogeneinnahme

Das Krankheitsbild des akuten neonatalen Drogenentzugssyndroms ist die Folge der mütterlichen Einnahme von Substitutionsmedikamenten und/oder illegalen opiathaltigen Drogen in der Schwangerschaft. Die Symptome dieses Krankheitsbildes (u.a. schrilles Schreien, Schlaflosigkeit, muskuläre Hypertonie, Tachypnoe, Diarrhö, vgl. Kapitel 1.2.1) sind im homöopathischen Arzneimittelbild auch zu finden.

Aufgrund der einheitlichen Ätiologie und der Ähnlichkeit zwischen Krankheitssymptomen und Arzneimittelbild kann Opium als homöopathisches Erstmittel zur Behandlung des neonatalen Entzugssyndroms spezifisch verwendet werden.

1.5.5.2 Arznei-Potenz und Applikationsform

Die Wahl der passenden Potenz zur Arznei wird wesentlich durch Vorgaben von Hahnemann und Kent bestimmt, aber auch die persönlichen Erfahrungen des Therapeuten spielen eine Rolle. Die Potenz-Wahl ist abhängig von dem Stadium (akut, chronisch) und dem Schweregrad (leicht, mittelschwer, schwer) der Erkrankung. [60]

Die Potenzhöhe wird unterteilt in „tiefe“, vorwiegend C6, „mittlere“ meistens C12 und „hohe“ Potenzen ab der C30. [165]

Akuterkrankungen werden häufig mit hohen Potenzstufen (ab C30, C200 oder höher) behandelt. [60]

Das neonatale Drogenentzugssyndrom gehört zu den Akuterkrankungen, die abhängig von der Symptomatik leicht bis schwer sein können.

Zur Behandlung des neonatalen Entzugs hat sich in der Kinderklinik der LMU München Opium in der Potenz C200 (200x im Verhältnis 1:100 verdünnt und verschüttelt) bewährt und wird dort seit vielen Jahren begleitend eingesetzt. Bei Symptomzunahme oder erneutem Auftreten von Symptomen erhält das Kind zusätzlich zur konventionellen Therapie wenige (bis zu drei) Einzelgaben Opium C200 (jeweils 1x3 Globuli). [103]

Bei Säuglingen werden sehr kleine Streukügelchen, sog. Globuli, verwendet, die nach Vorschrift des Homöopathischen Arzneimittelbuchs hergestellt werden. Die Einnahme der Saccharose-Kügelchen erfolgt oral, indem drei Globuli zwischen Unterlippe und untere Zahnleiste gegeben werden, sodass diese rasch von der Mundschleimhaut resorbiert werden. [104]

1.6 Fragestellungen und Zielsetzung der Patienten-Studie

Die folgende retrospektive Studie soll, das neonatale Drogenentzugssyndrom bzw. neonatale Abstinenzsyndrom (NAS) an einer Patienten-Kohorte der Geburtsjahrgänge 2010 bis 2016 am Klinikum der LMU München darstellen. Ein begleitender homöopathischer Therapie-Ansatz bei diesem Kollektiv wird in die Darstellung und Diskussion einbezogen.

Die Parameter der Mütter, der Neugeborenen und des Entzugssyndroms sollen auf mögliche Korrelationen untersucht werden um Hinweise auf pathophysiologische Zusammenhänge zu finden und ggf. deren prognostische und therapeutische Nutzbarkeit zu überprüfen.

Diese Arbeit dient der Bestandsaufnahme zur Vorbereitung weiterführender, ggf. prospektiver Untersuchungen zur vergleichenden Bewertung der verschiedenen Therapiemöglichkeiten beim neonatalen Drogenentzugssyndrom.

Ziel ist es, die prognostische Beurteilung und Therapie des Neugeborenen mit Drogenentzugssyndrom initial und im Verlauf zu verbessern.

Fragen zum neonatalen Drogenentzug lauten:

(1) Schwangerschaft

- Welche Drogen bzw. Substitutionsmedikamente werden konsumiert?
- Gibt es Suchtmittel-spezifische Auffälligkeiten in der Schwangerschaftsanamnese?
- Welche virusbedingten Komorbiditäten bestehen?

(2) Geburt

- Wie hoch ist die Rate der Frühgeburten?
- Wirkt sich der Drogenkonsum auf die Körpermaße und den postnatalen Zustand des Kindes aus?

(3) Häufigkeit

- Wie viele Säuglinge werden 2010 bis 2016 am Klinikum der LMU betreut?

(4) Prä-und postnatale Faktoren mit Einfluss auf den neonatalen Entzug

(Maternale Substitution mit Levomethadon oder Buprenorphin, Hepatitis-/HIV-Exposition, Mutter-/Formelmilchernährung)

- Wie ist die Häufigkeitsverteilung?
- Wie sind diese Faktoren mit dem neonatalen Verlauf assoziiert?

(5) Finnegan Score

- Wie ist die Verteilung in den Therapie-Gruppen?

(6) Einfluss der konventionellen und/oder begleitenden homöopathischen Therapie

- Wie hoch ist der Anteil? (Mono-/Kombinationstherapie, keine Therapie)
- Wann werden die Behandlungen begonnen?
- Gibt es Unterschiede im klinischen Verlauf?
- Wie lange dauert die Behandlung und der Krankenhausaufenthalt?

(7) Entlassungs-Kategorien

- Wohin werden die Kinder entlassen (Leibliche Eltern, Fremdunterbringung)?

2. 2. Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Betrachtungszeitraum

Das Patientenkollektiv setzt sich aus 67 Neugeborenen mit neonatalen Entzugssyndroms zusammen, deren Mütter in der Schwangerschaft Opioid-haltige Drogen und/oder Substitutionsmedikamente eingenommen haben. Der Betrachtungszeitraum schließt die Geburtsjahrgänge 2010 bis 2016 ein.

2.2 Daten-Akquirierung

2.2.1 Ethikantrag und Datenschutzeinwilligung

Vor Durchführung der Studie wurde ein entsprechender Antrag von der Ethikkommission, Medizinischen Fakultät der LMU München, bewilligt. Zusätzlich wurde vom behördlichen Datenschutzbeauftragten des Klinikums der Universität München die Freigabe für die zweckgebundene Erhebung und Verarbeitung der kindlichen und mütterlichen Daten eingeholt.

2.2.2 Datenerhebung und -verarbeitung

Es handelt sich bei dieser Studie um eine retrospektive Datenerhebung.

Es wurden Neugeborene mit einem postnatalen Drogenentzugssyndrom untersucht, deren Mütter während der Schwangerschaft illegale Opioid-haltige Drogen und/oder Substitutionsmedikamente eingenommen hatten. Das primäre Untersuchungskollektiv schließt alle betroffenen Kinder, der Geburtsjahrgänge 2010 bis 2016 in den Kliniken für Frauenheilkunde der Ludwig-Maximilians-Universität München und deren Mütter ein. Je nach Verlauf des Entzuges wurden die Kinder von der Geburtsklinik in die Kinderklinik Dr. von Haunersches Kinderspital der LMU München oder in eine externe umliegende Klinik verlegt. Die stationären Daten der externen Kliniken zum weiteren Verlauf des neonatalen Drogenentzugssyndroms wurden nicht in diese Studie eingeschlossen.

Die Studienzentrale war am Dr. von Haunerschen Kinderspital in München angesiedelt.

Es wurde von der Statistikabteilung des Klinikums der LMU eine Liste aller Patienten mit der ICD-10 Diagnose Code P96.1: „*Entzugssymptome beim Neugeborenen bei Einnahme von abhängigkeiterzeugenden Arzneimitteln oder Drogen durch die Mutter*“ aus dem genannten Zeitraum erstellt. Von insgesamt 89 Kindern verblieben aufgrund kindlicher und mütterlicher Ausschlusskriterien 67 Neugeborene in dieser Studie (siehe Tabelle 19 und 20). Eine detaillierte Übersicht der kindlichen und mütterlichen Ausschlusskriterien einschließlich der jeweiligen Anzahl ausgeschlossener Kinder liefert der folgende Abschnitt 2.2.3.

Tabelle 19: Anzahl aller ein- und ausgeschlossenen Kinder

Studienkollektiv	Anzahl der Kinder
Anzahl der Kinder nach Einschlusskriterien	89
Anzahl der Kinder nach Ausschlusskriterien	22
Anzahl der verbliebenen Kinder des Studienkollektivs	67

Die Patientenakten waren in originaler oder digitalisierter Form oder als Mikrofilm zur Einsicht verfügbar. Die verwendeten Daten wurden im Klinikum der LMU München zur Auswertung in das Statistik- und Analyse-Programm (IBM Statistics SPSS Version 24) manuell eingegeben. Für die statistische Auswertung wurde eine Anonymisierung der patientenbezogenen Daten durchgeführt.

2.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Kindliche Einschlusskriterien:

- Neugeborene mit postnatalen Drogenentzugssyndrom (ICD-10 Code: P96.1)
- Geburtsjahrgänge 2010–2016

Kindliche Ausschlusskriterien:

- Extreme Frühgeburtlichkeit (< 28. SSW.)
- Termingeborenes Kind mit schwerer Grunderkrankung einschließlich Entzugssyndrom durch Langzeit-Sedierung

Mütterliche Einschlusskriterien:

- Abhängigkeitsbedingter Konsum von illegalen opiathaltigen Substanzen und/oder Substitutionsmedikamente in der Schwangerschaft
- Entbindung 2010 bis 2016 in der Klinik für Frauenheilkunde der Ludwig-Maximilians-Universität München

Mütterliche Ausschlusskriterien:

- Legal/illegal Konsum nicht-opiathaltiger Substanzen in der Schwangerschaft
- Somatische Grunderkrankung mit medizinischer Indikation zur Opioid-Therapie in der Schwangerschaft

Tabelle 20: Kindliche und mütterliche Ausschlusskriterien mit der jeweiligen Anzahl der Kinder

Kindliche Ursachen	Anzahl der Kinder
Frühgeborenes Kind mit extremer Unreife (< 28. SSW)	2
Termingeborenes Kind mit schwerer Grunderkrankung	2
Mütterliche Ursachen (Konsum bzw. Einnahme in der Schwangerschaft)	Anzahl der Kinder
Nikotin und/oder Cannabis	8
Nikotin und Alkohol	3
Nikotin und Antidepressiva oder Neuroleptika	2
Antidepressiva oder Neuroleptika	2
Multipler Substanzkonsum, außer Opiate	2
Somatische Grunderkrankung mit der medizinischen Indikation für eine Opioid-Therapie in der Schwangerschaft	1
Gesamtzahl ausgeschlossener Kinder	n=22

2.3 Einteilung in Therapie-Gruppen

2.3.1 Einteilung in 3 Gruppen

Das Gesamtkollektiv mit 67 Kindern unterteilt sich in folgende drei Gruppen:

Tabelle 21: Einteilung des Studienkollektivs in 3 Gruppen

Gruppe	Beschreibung	Anzahl (n)	Häufigkeit (%)
1	<u>Opium C200 ↔ Tinctura opii</u> Kinder, die begleitend homöopathisch mit Opium C200 und/oder konventionell mit Tinctura opii behandelt wurden.	27	40,3
2	<u>Tinctura opii</u> Kinder, die ausschließlich konventionell mit Tinctura opii therapiert wurden.	31	46,3
3	<u>Keine Therapie</u> Kinder, die weder pharmakologisch noch homöopathisch behandelt wurden (Finnegan Score < 11 Punkte).	9	13,4
Gesamt		67	100,0

↔ Therapiebeginn wechselseitig: zuerst Opium C200 oder zuerst Tinctura opii (Erklärung s. Tabelle 22)

2.3.1.1 Einteilung der Gruppe 1 in 2 Untergruppen

Die Gruppe 1 „Opium C200 ↔ Tinctura opii“ mit 27 Kindern wird in folgende zwei Untergruppen aufgeteilt:

Tabelle 22: Einteilung der Gruppe 1 in zwei Untergruppen

Untergruppe	Beschreibung	Anzahl (n)	Häufigkeit (%)
1.a	<u>Opium C200 oder Opium C200 → Tinctura opii</u> Kinder, die ausschließlich mit Opium C200 behandelt wurden (n=4) oder die zuerst Opium C200 erhalten haben und danach auf Tinctura opii umgestellt wurden (n=5).	9	13,4
1.b	<u>Tinctura opii → Opium C200</u> Kinder, die zuerst mit Tinctura opii und erst im Verlauf zusätzlich begleitend mit Opium C200 (n=16) oder einer anderen homöopathischen Arznei (n=2) behandelt wurden.	18	26,9
Gesamt		27	40,3

Eine grafische Darstellung zur Einteilung des Patientenkollektivs in die Therapie-Gruppen liefert Abbildung 6 der folgenden Seite.

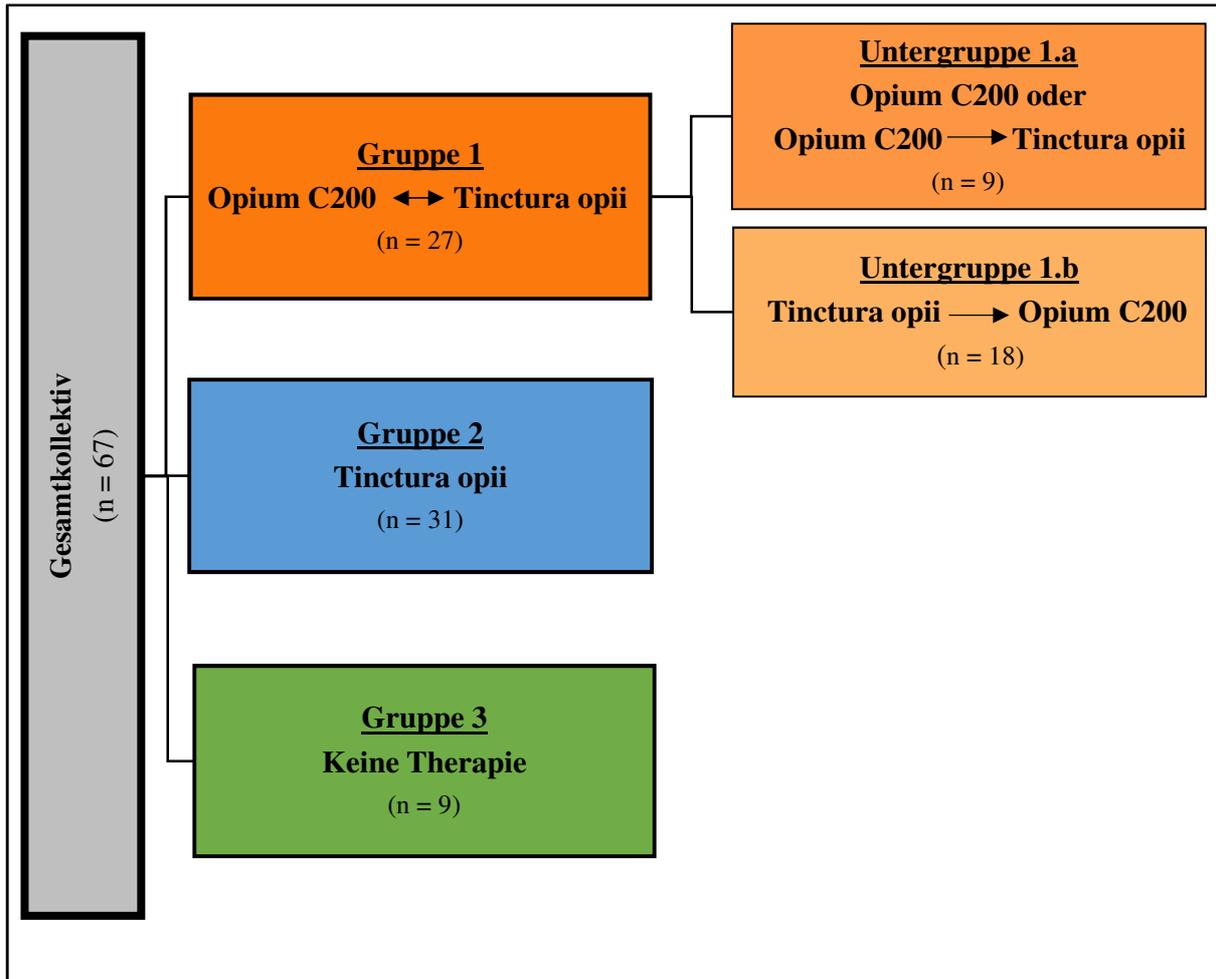


Abbildung 6: Einteilung des Studienkollektivs in Therapie-Gruppen

2.4 Studien-Parameter

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie werden für die Auswertung des neonatalen Drogenentzugssyndroms Daten der Neugeborenen und ihrer Mütter erfasst. Die einzelnen Studien-Parameter sollen hier kurz vorgestellt werden.

2.4.1 Daten der Mütter

Neben anamnestischen Angaben zur Schwangerschaft und Geburt, soll das Konsumspektrum, bestehend aus den jeweiligen Drogen und den Substitutionsmedikamenten, der Frauen gezeigt werden. Ferner soll die Rate an drogenassoziierten Viruserkrankungen bei dem Patientenkollektiv erhoben werden. Eine Übersicht der maternalen Parameter zeigt Tabelle 23.

Tabelle 23: Maternale Daten

Schwangerschaft und Geburt	Alter bei Entbindung	
	Anzahl	Schwangerschaften
		Entbindungen
		Fehlgeburten
		Schwangerschaftsabbrüche
	Art	Spontan
		Sectio
Vakuumextraktion		
Substanzkonsum in der Schwangerschaft	Legal	Nikotin
		Alkohol
	Illegal	Cannabis
		Heroin
		Kokain
		Benzodiazepine
Methamphetamin		
Substitutionstherapie in der Schwangerschaft	Medikamente	
	Tägliche Dosis	
	Beigebrauch	
Begleitende Infektionskrankheiten bei opiatabhängigen Schwangeren	Hepatitis-B/-C	
	HIV	

2.4.2 Daten der Neugeborenen

Der Einfluss des präpartalen Drogenkonsums der Mütter auf die Frühgeburtenrate soll untersucht werden. Die Geburtsmaße der Kinder illustrieren den Zusammenhang zwischen pränatalem Drogenkonsum der Mutter und intrauteriner Entwicklungsstörung. Um die initiale Vitalität der Neugeborenen zu beurteilen, sollen Apgar-Werte erhoben werden (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24: Neonatale Daten

Geschlechterverhältnis	
Gestationsalter	
Geburtsmaße	Länge
	Gewicht
	Kopfumfang
Apgar-Score	5. und 10. Lebensminute

2.4.3 Daten zum neonatalen Drogenentzugssyndrom

Die Häufigkeit des neonatalen Drogenentzugssyndroms für die untersuchte Kohorte von 2010 bis 2016 wird berechnet. Es soll gezeigt werden, ob sich die pränatale Exposition mit verschiedenen mütterlichen Substitutionsmedikamenten und mit Hepatitis-B/-C/HIV-Infektionen auf den neonatalen Entzug nach der Geburt auswirken. Ferner soll dargestellt werden, wie viele Kinder mit Muttermilch ernährt wurden und ob dadurch ein Effekt auf das klinische Bild des Entzugssyndroms feststellbar ist.

Zur Behandlung wird in der Geburts- und Kinderklinik des Klinikums der LMU München als Mittel der 1. Wahl ein opiathaltiges Medikament (z.B. Tinctura opii) verwendet. Abhängig von der Symptomatik werden bei protrahiertem Verlauf ergänzend zur Opiattherapie weitere Medikamente (z.B. Phenobarbital) verabreicht. Bei Persistenz oder Zunahme der Symptome in Form von weiterhin anhaltenden Schreiatacken und Unruhezuständen unter bestehender konventioneller Therapie gibt es am Dr. von Haunerschen Kinderspital das komplementärmedizinische Angebot einer homöopathischen Begleitbehandlung (z.B. Opium C200) durch eine diesbezüglich ausgebildete Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin. Vor Beginn der homöopathischen Behandlung fand ein ausführliches Beratungsgespräch mit der Mutter bzw. dem Sorgeberechtigten statt, bei dem neben dem aktuellen Krankheitszustand des Kindes die konventionellen sowie homöopathischen Therapiemöglichkeiten, die unterschiedlichen Arzneien sowie Verordnung und Effekte erläutert wurden. Die Häufigkeit des Einsatzes und der Verlauf des Entzugs unter konventioneller und begleitender homöopathischer Therapie sollen in dieser Studie deskriptiv beschrieben werden. Hierzu wird das Studienkollektiv in 3 Gruppen sowie 2 Untergruppen unterteilt (siehe Kapitel 2.3). Die Kinder mit (ausschließlich) konventioneller und homöopathischer Begleit-Behandlung entstammen den Geburtsjahrgängen 2010 bis 2016. Ein geringer Anteil (n=9) der Säuglinge wurde primär homöopathisch behandelt. Die Mehrzahl dieser Kinder wurde 2015 geboren.

Mit Hilfe des Finnegan Scores werden Schweregrad, Indikation zur pharmakologischen Therapie und Verlauf des Entzuges ermittelt und dokumentiert. Die Werte der Studien-Parameter korrelieren positiv mit dem Krankheitsgrad („Morbidityindex“), d.h. je höher der jeweilige Wert, desto schwerer der neonatale Entzug.

Eine Übersicht aller zu untersuchender Parameter liefert Tabelle 25.

Tabelle 25: Daten zum neonatalen Drogenentzug

Häufigkeit des Entzugs	Studienkollektiv 2010 bis 2016	
Pränatale Exposition mit Levomethadon oder Buprenorphin	Max. Finnegan Score	
	Therapie mit Tinctura opii	Patientenanzahl (behandelt/unbehandelt)
		Maximale Tagesdosis
		Behandlungsdauer
	Dauer des Krankenhausaufenthaltes	
Pränatale Exposition mit Hepatitis-B-/C-/HIV	Max. Finnegan Score	
	Therapie mit Tinctura opii	Patientenanzahl (behandelt/unbehandelt)
		Maximale Tagesdosis
		Behandlungsdauer
	Dauer des Krankenhausaufenthaltes	
Muttermilch (ja/nein)	Max. Finnegan Score	
	Therapie mit Tinctura opii	Patientenanzahl (behandelt/unbehandelt)
		Maximale Tagesdosis
		Behandlungsdauer
	Dauer des Krankenhausaufenthaltes	
Vergleich der Therapie-Gruppen (konventionell / begleitend homöopathisch)	Finnegan Score	Punkte maximal
		Zeitpunkt (Lebenstag) maximal
		bei Therapiebeginn
	Therapie (Tinctura opii und/oder Opium C200)	Therapiebeginn
		Maximale Tagesdosis
		Bolus-Gabe Tinctura opii
		Behandlungsdauer
	Sekundäre Phenobarbital-Therapie	
Dauer des Krankenhausaufenthaltes		
Entlassung	Leibliche Eltern/teil	
	Fremdunterbringung	Pflegefamilie
		Adoption
		Kinderheim
	Verlegung in ein anderes Krankenhaus	

2.5 Statistische Methoden

Die Auswertung dieser retrospektiven Studie erfolgte mittels deskriptiver Statistik¹.

Anamnestische Daten der Mütter und der Neugeborenen wurden, abhängig von deren Skalenniveau (metrische bzw. nominal), als Median mit Range bzw. als Anzahl (n) mit der Häufigkeitsverteilung (%) angegeben.

Der statistische Vergleich zwischen den Studiengruppen wurde für normalverteilte metrische Daten mit dem parametrischen t-Test und für nicht-normalverteilte Variablen mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

Für den Gruppenvergleich von nominalen Daten wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson angewendet.

Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha = 0,05$ festgelegt ($p\text{-Wert} < \alpha$).

Die Daten wurden mit Hilfe der Statistik- und Analyse-Software „IBM SPSS Statistics Version 24“ analysiert. Die graphischen Darstellungen wurden mit Microsoft Word und Excel Version 2013 erstellt.

¹ Statistische Beratung durch Frau Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Psych. Michaela Coenen, Lehrstuhl für Public Health und Versorgungsforschung am Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München

3. Ergebnisse

3.1 Daten der Mütter

3.1.1 Schwangerschaft und Geburt

Die 67 drogenabhängigen Frauen waren bei der Entbindung durchschnittlich 30,5 Jahre alt. 20 (29,9%) von ihnen waren Erstgravidae. 33 (49,3%) Zweit- bzw. Drittgravidae. Für 36 (53,7%) Frauen war es die erste Entbindung, 27 (40,3%) waren Zweit- bzw. Drittparaen. Bei 19 (28,4%) der Frauen war mindestens ein Abort aufgetreten. Schwangerschaftsabbrüche waren bei 12 (17,9%) Frauen des Gesamtkollektivs durchgeführt worden. 42 (62,7%) haben spontan entbunden, gefolgt von 14 (20,9%) Sectiones und 11 (16,4%) Vakuumextraktionen.

Tabelle 26: Maternale Daten des Studienkollektivs (n=67)

Daten zur Schwangerschaft und Geburt	Median	Range	Anzahl (n)	Häufigkeitsverteilung (%)
Alter (Jahre) *	30,5	(±4,9)		
Gravidität (G)	2	(1–6)	1 G: 20 2–3 G: 33 4–6 G: 14	29,9 49,3 20,9
Parität (P)	1	(1–5)	1 P: 36 2–3 P: 27 4–5 P: 4	53,7 40,3 6,0
Abort	0	(0–2)	Kein: 48 ≥ 1: 19	71,6 28,4
Abruptio	0	(0–3)	Kein: 55 ≥ 1: 12	82,1 17,9
Geburtsmodus			- Spontan - Sectio - Vakuumextraktion	42 14 11 62,7 20,9 16,4

* Mittelwert mit Standardabweichung

3.1.2 Substanzkonsum in der Schwangerschaft

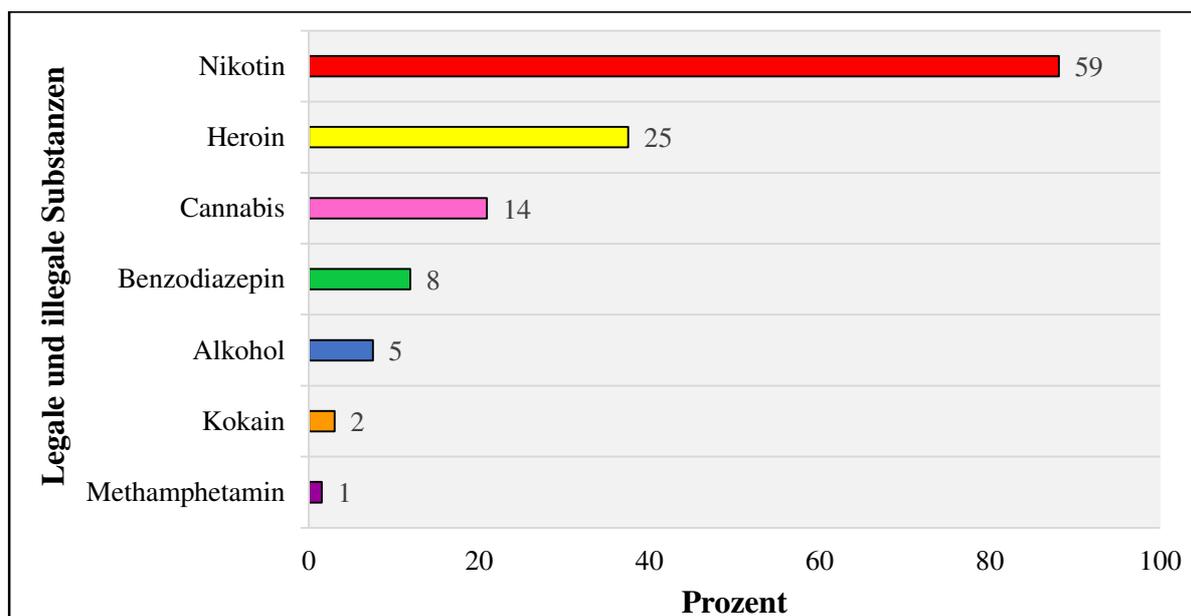
3.1.2.1 Häufigkeit und Substanzen

59 (88,1%) der 67 Frauen haben in der Schwangerschaft Nikotin und 14 (20,9%) Cannabis geraucht. 5 (7,5%) haben regelmäßig Alkohol getrunken. 25 (37,3%) konsumierten anamnestisch Heroin in der Schwangerschaft. Die Einnahme von Benzodiazepinen wurde bei 8 (11,9%) Frauen dokumentiert. 2 (3%) Frauen konsumierten Kokain. Eine Patientin (1,5%) nahm hauptsächlich Methamphetamin ein. Die aufgelisteten Substanzen wurden im Rahmen des sog. Beigebrauchs (siehe Kapitel 3.1.3.3) und darüber hinaus konsumiert. Eine tabellarische sowie grafische Übersicht zum Substanzkonsum in der Schwangerschaft zeigt Tabelle 27 und Abbildung 7.

Tabelle 27: Kategorisierung des Konsums legaler und illegaler Substanzen in der Schwangerschaft (n=67)

Substanzen		Anzahl (n)	Häufigkeitsverteilung (%)
▪ Legal	Nikotin	59	88,1
	Alkohol	5	7,5
▪ Illegal	Heroin	25	37,5
	Cannabis	14	20,9
	Benzodiazepin	8	11,9
	Kokain	2	3,0
	Methamphetamin	1	1,5

Abbildung 7: Häufigkeit zum Substanzkonsum in der Schwangerschaft
(Anzahl der Patientinnen rechtsbündig der Säulen)

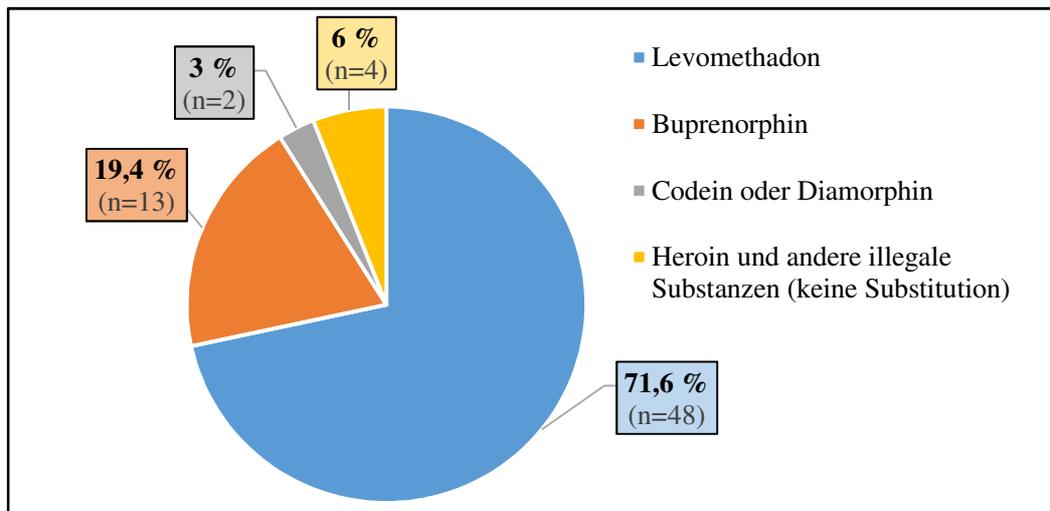


3.1.3 Substitutionstherapie in der Schwangerschaft

3.1.3.1 Häufigkeit und Medikamente

63 (94%) der 67 Patientinnen wurden während der Schwangerschaft substituiert. 48 (71,6%) erhielten Levomethadon und 13 (19,4%) Buprenorphin (vgl. Abbildung 8). Jeweils eine Frau (3%) wurde mit Diamorphin bzw. mit Codein substituiert. Nur vier Frauen (6%) waren nicht in einem Substitutionstherapie-Programm, sondern konsumierten neben hauptsächlich Heroin und weitere verschiedenartige legale und illegale Substanzen (Polytoxikomanie) in der Schwangerschaft.

Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Substitutionsmedikamente in der Schwangerschaft (n=63)



3.1.3.2 Tagesdosis

Die anamnestischen Angaben zur Substitutionsdosis der Mütter beziehen sich auf die Perinatalphase und beinhalten daher nicht Dosisschwankungen während der gesamten Schwangerschaft.

Im Median erhielten die Schwangeren 20 mg/Tag (= 4 ml/Tag) Levomethadon-Lösung per os (Handelsname L-Polamidon®: 1 ml Levomethadon = 5 mg Levomethadon = 10 mg Methadon [151]). Bei einer Patientin war die Levomethadon-Dosis nicht in der Akte vermerkt und fehlt in den Berechnungen.

Die mediane Buprenorphin-Dosis betrug 6 mg/Tag als Sublingualtablette (Handelsname Subutex®: kein Äquivalenzfaktor zu Levo-/Methadon in der Literatur bekannt, hohe interindividuelle Variabilität. Somit entspricht das Dosis-Verhältnis der beiden Medikamente dem aus klinischer Erfahrung gewonnenen Äquivalenzfaktor. Buprenorphin (mg) : Methadon (mg) = ca. 1 : 3,75 [113, 151]).

Tabelle 28: Substitutionsdosis der Schwangeren für Levomethadon und Buprenorphin in mg/Tag (Median mit Range in Klammern)

Substitutionsmedikament	Dosis mg/Tag
Levomethadon	20 (2,5–80)
Buprenorphin	6 (2–24)

3.1.3.3 Beigebruch neben der Substitutionstherapie

4 (6%) der 67 Frauen waren in der Schwangerschaft nicht substituiert (siehe 3.1.3.1), sondern konsumierten hauptsächlich illegale Opiode und andere psychotrope Suchstoffe. Sie hatten deshalb per definitionem keinen „Beigebruch“. Deshalb wurden die folgenden Berechnungen mit insgesamt 63 substituierten Patientinnen durchgeführt.

3.1.3.3.1 Häufigkeit und Substanzen

Ein Beigebruch (Heroin, Cannabis, Benzodiazepine, Alkohol, Kokain) konnte anamnestisch bei 33 (52,4%) der 63 substituierten Frauen festgestellt werden. 19 (30,2%) Frauen verneinten jeglichen Beigebruch. Bei 11 (17,5%) Schwangeren gab es keine Angaben zum Beigebruch in den Akten (siehe Tabelle 29).

Tabelle 29: Anamnestische Beigebruch neben der Substitutionstherapie in der Schwangerschaft (n=63)

Beigebruch	Anzahl (n)	Häufigkeitsverteilung (%)
Ja	33	52,4
Nein	19	30,2
Unbekannt	11	17,5
Gesamt	63	100

3.1.4 Komplizierende Infektionskrankheiten bei opiatabhängigen Schwangeren

Keine der 67 Schwangeren war positiv auf das Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen (=HBsAg) getestet worden. Folglich wurde kein Neugeborenes aktiv und passiv gegen HBV geimpft.

Bei 44 (65,7%) Frauen wurden Hepatitis-C-Antikörpern (=Anti-HCV) nachgewiesen.

15 (22,4%) der 44 Anti-HCV-Trägerinnen waren positiv auf quantitative HCV-RNA getestet worden. Es wurde nicht differenziert, ob die HBV-/HCV-Infektionen akut, chronisch, reaktiv oder ausgeheilt waren.

Bei 4 (6%) der 67 Frauen war eine HIV-Infektion bereits anamnetisch bekannt. Sie wurden in der Schwangerschaft antiretroviral therapiert. Die Viruslast (HIV-1-RNA) lag bei einer Patientin minimal oberhalb der Nachweisgrenze, bei den anderen 3 Patientinnen jeweils unterhalb der Grenze. Zusätzlich wurden bei 3 der 4 HIV-infizierten Schwangeren Hepatitis-C-Antikörper nachgewiesen. Eine antiretrovirale HIV-Prophylaxe wurde bei den exponierten Neugeborenen regelrecht durchgeführt.

Eine Übersicht zur Anzahl und Häufigkeit der maternalen Infektionsraten für Hepatitis B/-C und HIV liefert Tabelle 30.

Tabelle 30: Anzahl der Hepatitis B-/C- und HIV-Infektionen bei opiatabhängigen Schwangeren

Infektionskrankheiten	Anzahl (n)	Häufigkeitsverteilung (%)
Hepatitis B (HBsAg)	0	0,0
Hepatitis C (Anti-HCV)	44	65,7
(Anti-HCV + HCV-RNA)	15	22,4
HIV (HIV-1-RNA)	4	6,0

3.2 Daten der Neugeborenen

3.2.1 Geschlecht, Gestationsalter, Geburtsmaße, Apgar-Score

Das Gesamtkollektiv lässt sich in 42 (62,7%) Mädchen und 25 (37,3%) Jungen aufteilen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit und minimalen Unterschieden wurde für die folgenden Angaben keine geschlechterspezifische Trennung vorgenommen.

Das mediane Gestationsalter betrug 276 Tage (= 39. SSW + 3 Tage). 9 Kinder (13,4%) waren zu früh geboren (< 37. SSW).

Die medianen Körpermaße waren: Geburtsgewicht 2910 g, Länge 49 cm und Kopfumfang 33,5 cm. Die Angaben der medianen Körpermaße liegen zwischen der 3. und 25. Perzentile. [171]

Bei 27 (40,3%) Kindern war das Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile (Hypotrophie), davon lagen 11 (16,4%) unterhalb der 3. Perzentile.

26 (38,8%) Kinder hatten eine Geburtslänge unterhalb der 10. Perzentile, davon 7 (10,4%) unterhalb der 3. Perzentile.

Bei 23 (34,3%) Neugeborenen war der Kopfumfang unterhalb der 10. Perzentile, davon 11 (16,4%) unterhalb der 3. Perzentile (Mikrozephalie).

Die medianen Apgar-Werte für die 5. und 10. Lebensminute betragen jeweils 10 Punkte. Aufgrund der geringeren prognostischen Bedeutung für die unmittelbaren Adaptationsanpassungen nach der Geburt wurde der Apgar-Wert der 1. Lebensminute nicht erhoben.

Eine Übersicht der genannten neonatalen Daten liefert Tabelle 31.

Tabelle 31: Neonatale Daten des Studienkollektivs (n=67)

Geburtsspezifische Daten		Median	Range	Anzahl (n)	Häufigkeitsverteilung (%)
Geschlecht	Mädchen (w)			w: 42	62,7
	Jungen (m)			m: 25	37,3
Gestationsalter (d)		276 =39+3 SSW	(241–292)	< 37. SSW: 9	13,4
Geburtsmaße	Gewicht (g)	2910 =3.–25. Perz.	(1180–4300)	< 10. Perz.: 27 < 3. Perz.: 11	40,3 16,4
	Länge (cm)	49 =10.–25. Perz.	(36–56)	< 10. Perz.: 26 < 3. Perz.: 7	38,8 10,4
	Kopfumfang (cm)	33,5 =10.–25. Perz.	(28–36)	< 10. Perz.: 23 < 3. Perz.: 11	34,3 16,4
Apgar-Score (Pkt.)	5. Minute p.n.*	10	(7–10)		
	10. Minute p.n.	10	(8–10)		

* Lebensminute postnatal

3.3 Daten zum neonatalen Drogenentzugssyndrom

3.3.1 Epidemiologische Aspekte des Studienkollektivs

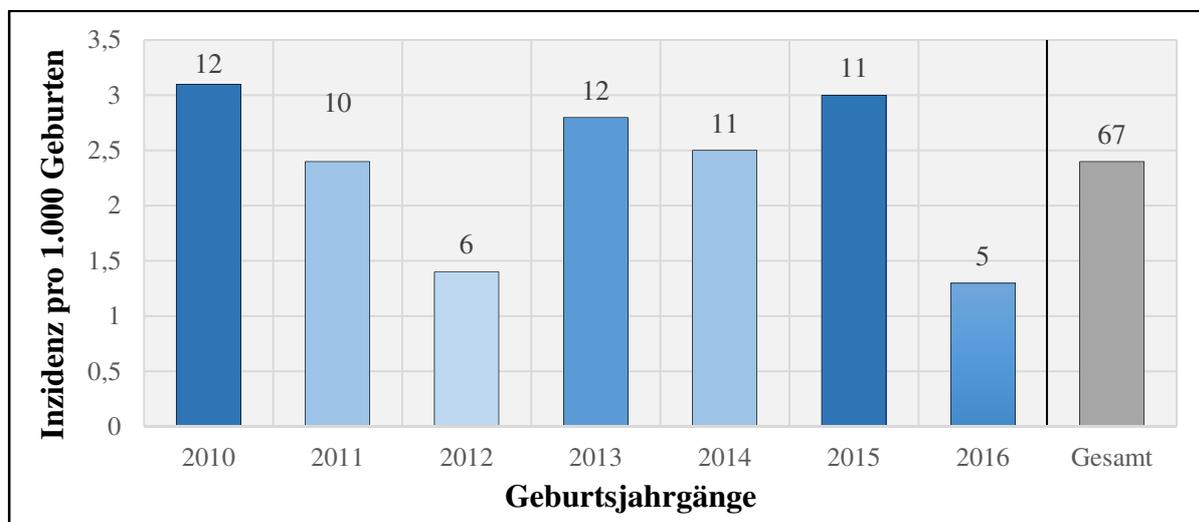
In dieser retrospektiven Studie wurden 67 Neugeborene mit postnatalem Drogenentzugssyndrom eingeschlossen. Sie entstammen den vollständigen Geburtsjahrgängen 2010 bis 2016 der Frauenkliniken (Campus Innenstadt und Großhadern) der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Insgesamt wurden dort in diesem Zeitraum 28.190 Kinder geboren. Darunter befanden sich pro Jahr zwischen 5 und 12 Kinder Opioid-abhängiger Mütter, die postnatal ein Entzugssyndrom entwickelten. Eine tabellarische und grafische Übersicht der epidemiologischen Zahlen liefert Tabelle 32 und Abbildung 9.

Tabelle 32: Geburtenzahl gesamt und der Neugeborenen des Studienkollektivs nach den Jahrgängen 2010 bis 2016 in den Frauenkliniken der LMU München

Jahr	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Gesamt
Neugeborene mit Drogenentzugssyndrom (Studienkollektiv)	12	10	6	12	11	11	5	67
Geburten pro Jahr in den Frauenkliniken der LMU	3896	4128	4225	4211	4373	3625	3732	28.190
Inzidenz pro 1.000 Geburten	3,1	2,4	1,4	2,8	2,5	3,0	1,3	2,4

Daraus ergibt sich eine Inzidenz von ca. 2,4/1.000 Geburten. Damit liegt diese „LMU-Inzidenz“ etwas höher als die in der Literatur für Deutschland angegebene von ca. 2/1.000 Geburten. Es sollte bei den Inzidenz-Angaben berücksichtigt werden, dass die Berechnungen in Folge der Ausschlusskriterien nicht alle primär mit den Merkmal-behafteten Studien-Kinder zu Grunde liegen (siehe Kapitel 2.2.3).

Abbildung 9: Jahres-Inzidenzen der Geburtsjahrgänge 2010–2016 der Frauenkliniken LMU München (Anzahl der Neugeborenen über den Säulen)



3.3.2 Prä- und postnatale Faktoren mit Einfluss auf den neonatalen Entzug

3.3.2.1 Pränatale Levomethadon- versus Buprenorphin-Exposition

Pränatal waren 48 (71,6%) Kinder Levomethadon und 13 (19,4%) Buprenorphin exponiert. Beim Gruppenvergleich hatte die Buprenorphin-Gruppe bei allen Werten der klinischen Studien-Parametern einen minimalen Vorteil (vgl. Tabelle 33). Die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant.

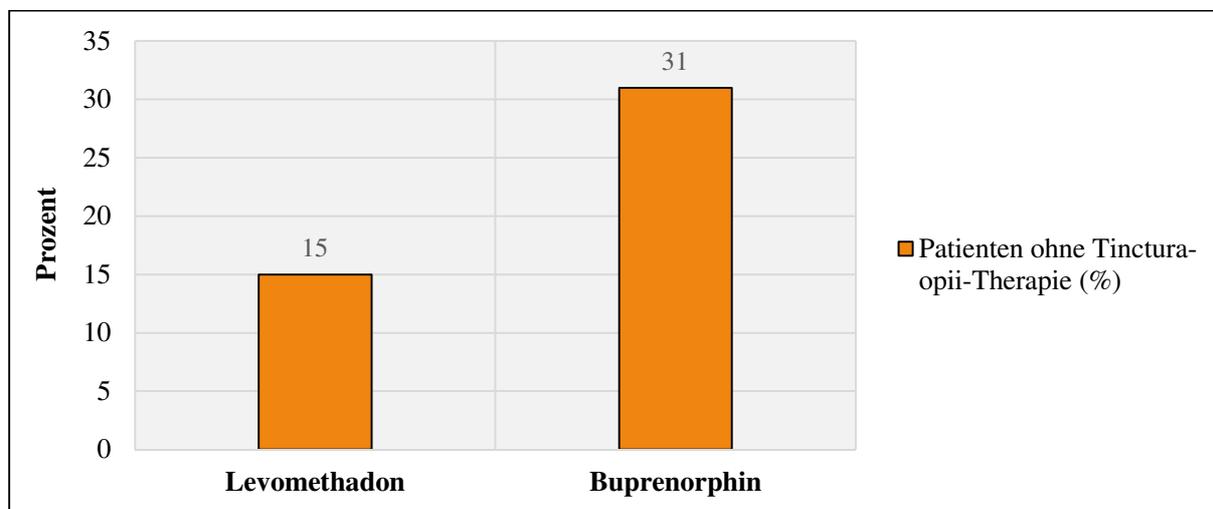
Der größte Unterschied war:

Die Anzahl der Kinder ohne Tinctura-opii-Therapie war in der Buprenorphin-Gruppe (31%) höher als in der Levomethadon-Gruppe (15%). Abbildung 10 stellt diesen Unterschied grafisch dar.

Tabelle 33: Gruppenvergleich pränatale Exposition mit Levomethadon versus Buprenorphin

Studien-Parameter	Levomethadon (n=48)		Buprenorphin (n=13)		p-Wert
max. FS (Pkt.) *	17,2	(± 5,1)	16,5	(± 4,8)	0,638
Patienten mit Tinct. opii Therapie (Ja/Nein) ^	41/7	85%/15%	9/4	69%/31%	0,178
max. Tagesdosis Tinct. opii (mg/kg KG/Tag) ■	0,36	(0,00–0,96)	0,33	(0,00–0,72)	0,621
Behandlungsdauer mit Tinct. opii (d) *	14,4	(± 10,2)	12,8	(± 11,1)	0,617
Dauer des Krankenhaus-aufenthalt (d) ■	20	(4–50)	19	(5–56)	0,923
* Mittelwert Standardabweichung in Klammern; ^ Anzahl Prozent; ■ Median Range in Klammern					

Abbildung 10: Grafische Darstellung der Patienten-Anzahl ohne pharmakologische Therapiebedürftigkeit in der Levomethadon- und Buprenorphin-Gruppe (Prozentangaben über den Säulen)



3.3.2.2 Pränatale Hepatitis-C und/oder HIV-Exposition

Es wurden für die folgenden Berechnungen Kinder eingeschlossen, deren Mütter in der Schwangerschaft Hepatitis C und/oder HIV (Blutspiegel: Anti-HCV+HCV-RNA und/oder HIV-1-RNA) infiziert waren. Kein Kind war in utero Hepatitis-B (HbsAg negativ) exponiert.

Pränatal waren 19 (28,4%) Kinder Hepatitis-C (n=15)/-HIV (n=4) exponiert. Gegenüber 22 (32,8%) Kindern, deren Mütter in der Schwangerschaft nicht infektiös waren. Beim Gruppenvergleich hatte die nicht-exponierte Gruppe bei allen Werten der klinischen Parameter einen deutlichen Vorteil (siehe Tabelle 34 und Abbildung 11).

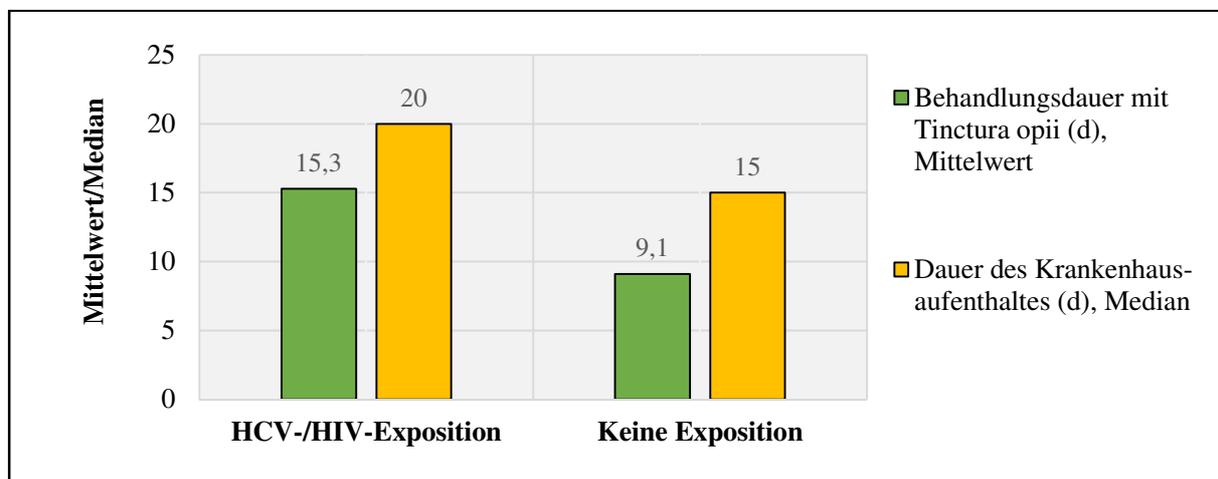
Signifikante Unterschiede waren:

Die Dauer der Tinctura-opii-Behandlung (9,1 vs. 15,3 Tage) und des Krankenhausaufenthaltes (15 vs. 20 Tage) waren in der nicht-exponierten Gruppe kürzer als in der Hepatitis-C/HIV-Gruppe.

Tabelle 34: Gruppenvergleich pränatale Hepatitis-C/HIV-Exposition versus Keine Exposition

Studien-Parameter	Hepatitis C-/HIV-Exposition (n=19)		Keine Exposition (n=22)		p-Wert
max. FS (Pkt.) *	17,8	(± 5,4)	16,1	(± 5,2)	0,324
Patienten mit Tinct. opii Therapie (Ja/Nein) ^	17/2	89%/11%	16/6	73%/27%	0,177
max. Tagesdosis Tinct. opii (mg/kg KG/Tag) ■	0,39	(0,00–0,96)	0,32	(0,00–0,53)	0,088
Behandlungsdauer mit Tinct. opii (d) *	15,3	(± 1)	9,1	(± 7)	0,023
Dauer des Krankenhausaufenthaltes (d) ■	20	(5–45)	15	(5–26)	0,025
* Mittelwert Standardabweichung in Klammern; ^ Anzahl Prozent; ■ Median Range in Klammern					

Abbildung 11: Grafische Darstellung der signifikanten Unterschiede zwischen HCV-/HIV-Exposition und nicht-exponierten Kindern (Mittelwert bzw. Median über den Säulen)



3.3.2.3 Formel-versus Muttermilchernahrung

Es wurden 42 Kinder (62,7%) mit Formelmilch und 25 (37,3%) mit Muttermilch ernährt. Beim Gruppenvergleich zeigte sich ein deutlicher Vorteil bei allen Werten der Studien-Parameter in der Muttermilch-Gruppe (vgl. Tabelle 35 und Abbildung 12).

Signifikante Unterschiede waren:

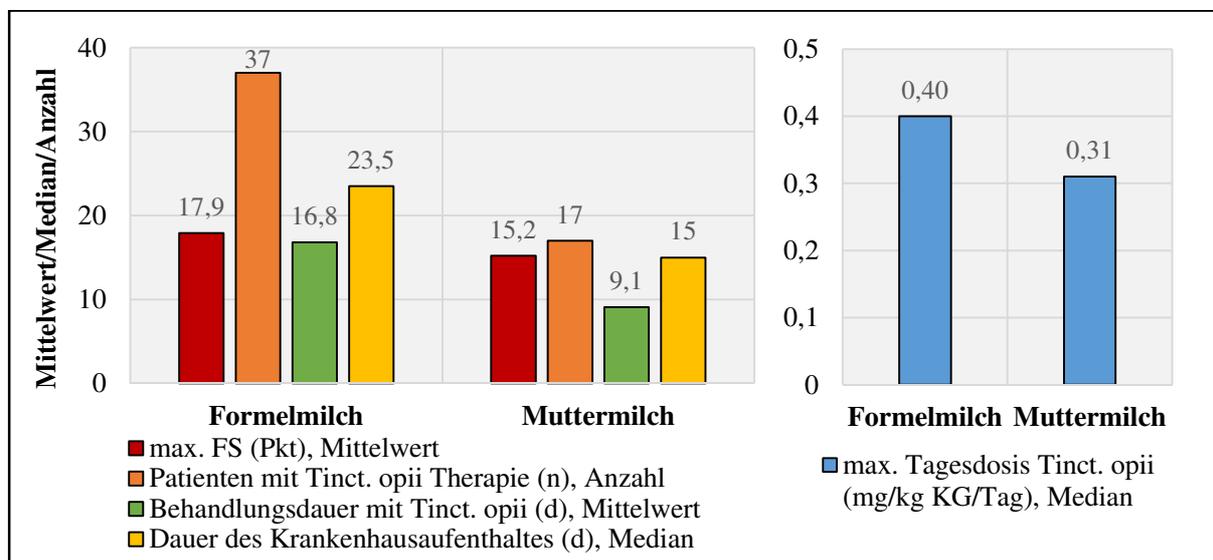
Sowohl der maximale Finnegan Score (15,2 vs. 17,9 Pkt.) als auch die maximale Tagesdosis Tinctura opii (0,31 vs. 0,40 mg/kg KG/Tag) waren in der Muttermilch-Gruppe geringer als in der Formelmilch-Gruppe. Zusätzlich mussten weniger muttermilchernährte Kinder mit Tinctura opii behandelt werden (68% vs. 88%) und die Dauer der Behandlung (9,1 vs. 16,8 Tage) sowie des Krankenhausaufenthalts (15 vs. 23,5 Tage) waren kürzer als bei den formelmilchernährten Kindern.

Tabelle 35: Gruppenvergleich zwischen Formel- versus Muttermilchernahrung

Studien-Parameter	Formelmilch (n=42)		Muttermilch (n=25)		p-Wert
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung	
max. FS (Pkt.) *	17,9	(± 4,9)	15,2	(± 5,6)	0,042
Patienten mit Tinct. opii Therapie (Ja/Nein) ^	37/5	88%/12%	17/8	68%/32%	0,044
max. Tagesdosis Tinct. opii (mg/kg KG/Tag) ■	0,40	(0,00–0,96)	0,31	(0,00–0,60)	0,012
Behandlungsdauer mit Tinct. opii (d) *	16,8	(± 10,3)	9,1	(± 8,5)	0,002
Dauer des Krankenhausaufenthalts (d) ■	23,5	(4–56)	15	(4–39)	0,001

* Mittelwert | Standardabweichung in Klammern; ^ Anzahl | Prozent; ■ Median | Range in Klammern

Abbildung 12: Graphische Darstellung der signifikanten Unterschiede zwischen Formel- versus Muttermilchernahrung (Mittelwert, Median bzw. Anzahl über den Säulen)



3.3.3 Einfluss der Therapie

3.3.3.1 Vergleich der Therapie-Gruppen 1, 2 und 3

Gruppe 1 „Opium C200 ↔ Tinctura opii“:

Konventionelle und begleitend homöopathische Behandlung (n=27)

Gruppe 2 „Tinctura opii“:

Ausschließlich konventionelle Therapie (n=31)

Gruppe 3 „Keine Therapie“:

Weder konventionelle noch homöopathische Begleit-Behandlung (n=9)

Die Werte der Studien-Parameter korrelieren positiv mit dem Krankheitsgrad („Morbiditätsindex“), d.h. je höher die jeweiligen Werte, desto schwerer der neonatale Entzug.

i. Unterschiede zwischen Gruppe 1 versus 2:

Der maximale Finnegan Score (19,2 vs. 17,6 Pkt.) und dessen Zeitpunkt (4 vs. 3 Tage) waren in der Gruppe 1 höher als in der Gruppe 2. Zusätzlich waren die maximale Tagesdosis von Tinctura opii (0,41 vs. 0,34 mg/kg KG/Tag) und die Anzahl an Neugeborenen mit Bolus-Bedarf Tinctura opii (6 vs. 1) höher. Die Dauer der Behandlung (18,7 vs. 13,9 Tage) und des Krankenhausaufenthaltes (26 vs. 20 Tage) waren in der ersten Gruppe länger. Einzig die maximale Tagesdosis Tinctura opii (0,41 vs. 0,34 mg/kg KG/Tag) und die Patienten-Anzahl mit sekundärer Phenobarbital Therapie (2 vs. 6) waren in der homöopathisch begleitenden Gruppe 1 niedriger als bei 2. Kein Unterschied zwischen den Gruppen bestand beim Beginn der Therapie mit Tinctura opii (2 vs. 2 Tage).

Statistisch signifikant waren: Beginn der Therapie mit Tinctura opii (p=0,023), Bolus-Bedarf Tinctura opii (0,027) und Dauer des Krankenhausaufenthaltes (0,027).

ii. Gruppe 3:

In der Gruppe 3 waren der maximale Finnegan Score (7,6 vs. 19,2/17,6 Pkt.), dessen Zeitpunkt (3. vs. 4./3. Lebenstag) und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes (5 vs. 26/20 Tage) im Gegensatz zu den Werten der Gruppe 1 und 2 am kürzesten. Die übrigen klinischen Parameter entfielen, weil die Gruppe 3 weder konventionell noch homöopathisch (FS immer < 11 Pkt.) behandelt wurde.

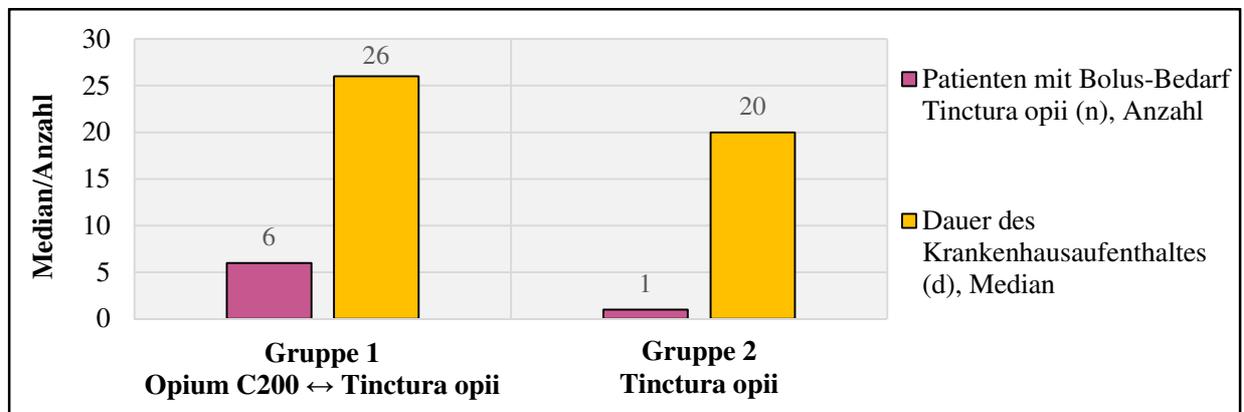
Eine Übersicht der Werte und Signifikanzen liefern Tabelle 36, 37 und Abbildung 13.

Tabelle 36: Vergleich der Studien-Parameter zwischen Gruppe 1, 2 und 3

Studien-Parameter	Therapie-Gruppen					
	1		2		3	
	Op. C200 ↔ Tinct. opii (n=27)		Tinct. opii (n=31)		Keine Therapie (n=9)	
max. FS (Pkt.) *	19,2	(± 4,4)	17,6	(± 3,3)	7,6	(± 2,7)
Zeitpunkt max. FS (d) ■	4	(1–26)	3	(1–20)	3	(2–6)
FS bei Therapiebeginn (Pkt.) ¹ ■	14,5	(10–23)	14,0	(11–21)	entfällt	
Therapiebeginn mit Tinct. opii (d) ■	2	(1–7)	2	(1–5)	entfällt	
max. Tagesdosis Tinct. opii (mg/kg KG/Tag) ■	0,41	(0,00–0,81)	0,34	(0,24–0,96)	entfällt	
Patienten (=Pat.) mit Bo- lus-Bedarf Tinct. opii (n) ^	6	---	1	---	entfällt	
Behandlungsdauer mit Tinct. opii (d) *	18,7	(± 11,1)	13,9	(± 6,9)	entfällt	
Pat. mit sekundärer Pheno- barbital Therapie (n) ^	2	---	6	---	entfällt	
Dauer des Krankenhaus- aufenthaltes (d) ■	26	(5–56)	20	(5–34)	5	(4–28)
<p>* Mittelwert Standardabweichung in Klammern; ■ Median Range in Klammern; ^ Anzahl Prozent</p> <p>¹ Ein Wert für den Finnegan Score bei Therapiebeginn in der ersten Gruppe fehlte und wurde nicht mit in die Berechnung einbezogen.</p> <p>--- Anzahl der Patienten (nominal verteilt) ohne Range bzw. Standardabweichung</p>						

Tabelle 37: Signifikanzen (=p-Wert) beim Therapie-Vergleich zwischen Gruppe 1 und 2

Studien-Parameter	Therapie-Gruppen		p-Wert
	Gruppe 1	Gruppe 2	
max. Finnegan Score (Pkt.) *	19,2	17,6	0,113
Zeitpunkt max. Finnegan Score (d) ■	4	3	0,581
Finnegan Score bei Therapiebeginn (Pkt.) ■	14,5	14,0	0,545
Beginn der Therapie mit Tinctura opii (d) ■	2	2	0,023
max. Tagesdosis Tinctura opii (mg/kg KG/Tag) ■	0,41	0,34	0,502
Patienten mit Bolus-Bedarf Tinctura opii (n) ^	6	1	0,027
Behandlungsdauer mit Tinctura opii (d) *	18,7	13,9	0,061
Patienten mit sekundärer Phenobarbital Therapie (n) ^	2	6	0,188
Dauer des Krankenhausaufenthalts (d) ■	26	20	0,027
* Mittelwert, ■ Median, ^ Anzahl			

Abbildung 13: Grafische Darstellung der signifikanten Unterschiede zwischen Gruppe 1 und 2 (Median bzw. Anzahl über den Säulen)

Der Beginn der Tinctura-opii-Therapie wurde nicht als signifikanter Parameter in die Abbildung 13 aufgenommen, weil dieser keinen Unterschied (2. Lebenstag) beim Gruppenvergleich ergab.

3.3.3.2 Vergleich der Therapie-Gruppen 1.a, 1.b und 2

Untergruppe 1.a „Opium C200“/“Opium C200 → Tinctura opii“:

Ausschließlich homöopathische Behandlung oder primär homöopathische und im Verlauf konventionelle Therapie (n=9)

Untergruppe 1.b „Tinctura opii → Opium C200“:

Primär konventionelle und sekundär begleitende homöopathische Therapie (n=18)

Gruppe 2 „Tinctura opii“:

Ausschließlich konventionelle Therapie (n=31)

Auch bei diesen Vergleichen korrelieren die Werte der Studien-Parameter positiv mit dem Krankheitsgrad („Morbiditätsindex“).

iii. Unterschiede zwischen Untergruppe 1.a versus 1.b

Der maximale Finnegan Score (16,1 vs. 20,8 Pkt.), dessen Zeitpunkt (3 vs. 7 Pkt.) und Finnegan Score bei Therapiebeginn (13 vs. 16 Pkt.) waren in der Untergruppe 1.a niedriger als in der Untergruppe 1.b. Die maximale Tagesdosis Tinctura opii (0,39 vs. 0,50 mg/kg KG/Tag) war ebenfalls niedriger. Es waren keine Bolus-Gaben Tinctura opii (0 vs. 6 Pat.) oder eine zusätzliche Therapie mit Phenobarbital (0 vs. 2 Pat.) notwendig. Die Dauer der Behandlung (9,4 vs. 23,3 Tage) sowie des Krankenhausaufenthalts (15 vs. 30 Tage) war in der Untergruppe 1.a kürzer als in Untergruppe 1.b.

Statistisch signifikant waren: FS max. (p=0,007), Tagesdosis max. Tinctura opii (0,027), Patienten mit Bolus-Bedarf Tinctura opii (0,049), Behandlungs- (0,001) und Krankenhausaufenthaltsdauer (0,003).

iv. Unterschiede zwischen Untergruppe 1.a versus Gruppe 2

Der maximale Finnegan Score (16,1 vs. 17,6) war in der Untergruppe 1.a niedriger als in der Gruppe 2. Zusätzlich war die Dauer der Behandlung (9,4 vs. 13,9 Tage) und Krankenhausaufenthaltes (15 vs. 20 Tage) in Untergruppe 1.a kürzer. Kein Patient aus der Untergruppe 1.a benötigte eine sekundäre Phenobarbital Therapie im Gegensatz zu 6 aus der Gruppe 2. Einzig die maximale Tagesdosis Tinctura opii war in Untergruppe 1.a höher als in Gruppe 2 (0,39 vs. 0,34 mg/kg KG/Tag).

Statistisch signifikant war: Beginn der Therapie mit Tinctura opii (0,047).

v. Unterschiede zwischen Untergruppe 1.b versus Gruppe 2

Der maximale Finnegan Score (20,8 vs. 17,6 Pkt.), Zeitpunkt (7 vs. 3 Tage) und Finnegan Score bei Therapiebeginn (16 vs. 14 Pkt.) waren in der Untergruppe 1.b höher als in der Gruppe 2. Die maximale Tagesdosis Tinctura opii (0,50 vs. 0,34 mg/kg KG/Tag) war ebenfalls in Untergruppe 1.b höher als in Gruppe 2. Zusätzlich hatten 6 Patienten aus Untergruppe 1.b Bolus-Bedarf mit Tinctura opii im Gegensatz zu einem Patienten aus der Gruppe 2. Die Dauer der Behandlung (23,3 vs. 13,9 Tage) und des Krankenhausaufenthaltes (30 vs. 20 Tage) waren ebenfalls in der Untergruppe 1.b länger als in Gruppe 2.

Statistisch signifikant waren: Finnegan Score max. (0,004), Patienten mit Bolus-Bedarf Tinctura opii (0,004), Behandlungs- (<0,001) und Krankenhausaufenthaltsdauer (<0,001).

Kein Unterschied bestand für den Beginn der Tinctura-opii-Therapie, dieser war bei allen drei Gruppen jeweils am 2. Lebenstag.

Eine Übersicht der Werte und Signifikanzen liefern Tabelle 38 bis 41 sowie Abbildungen 14 bis 16.

Tabelle 38: Vergleich der Studien-Parameter zwischen Untergruppe 1.a, 1.b und Gruppe 2

Studien-Parameter	Therapie-Gruppen					
	1.a		1.b		2	
	Op. C200 (n=4) oder Op. C200 → Tinct. opii (n=5)		Tinct. opii → Op. C200 (n=18)		Tinct. opii (n=31)	
max. FS (Pkt.) *	16,1	(± 4,0)	20,8	(± 3,8)	17,6	(± 3,3)
Zeitpunkt max. FS (d) ■	3	(1–6)	7	(1–26)	3	(1–20)
FS bei Therapie- beginn (Pkt.) ¹ ■	13	(10–16)	16	(11–23)	14	(11–21)
Therapiebeginn mit Tinct. opii (d) ■	2	(0–3)	2	(1–7)	2	(1–5)
max. Tagesdosis Tinct. opii (mg/kgKG/Tag)■	0,39	(0,00–0,53)	0,50	(0,21–0,81)	0,34	(0,24–0,96)
Pat. mit Bolus- Bedarf Tinct. opii (n) ^	0	---	6	---	1	---
Behandlungs- dauer mit Tinct. opii (d) *	9,4	(± 9,6)	23,3	(± 8,7)	13,9	(± 6,9)
Pat. mit sekundä- rer Phenobarbital Therapie (n) ^	0	---	2	---	6	---
Dauer des Kran- kenhausauf-ent- halts (d) ■	15	(5–29)	30	(17–56)	20	(5–34)
<p>* Mittelwert Standardabweichung in Klammern; ■ Median Range in Klammern; ^ Anzahl Prozent</p> <p>¹ Ein Wert für den Finnegan Score bei Therapiebeginn in der Gruppe 1.b fehlte und wurde nicht mit in die Berechnung einbezogen.</p> <p>--- Anzahl der Patienten (nominal verteilt) ohne Range bzw. Standardabweichung</p>						

Tabelle 39: Signifikanzen (=p-Wert) beim Therapie-Vergleich zwischen Gruppe 1.a und 1.b

Studien-Parameter	Therapie-Gruppen		p-Wert
	1. a	1. b	
max. Finnegan Score (Pkt.) *	16,1	20,8	0,007
Zeitpunkt max. Finnegan Score (d) ■	3	7	0,114
Finnegan Score bei Therapiebeginn (Pkt.) ■	13	16	0,159
Beginn der Therapie mit Tinctura opii (d) ■	2	2	0,322
max. Tagesdosis Tinctura opii (mg/kg KG/Tag) ■	0,39	0,50	0,027
Patienten mit Bolus-Bedarf Tinctura opii (n) ^	0	6	0,049
Behandlungsdauer mit Tinctura opii (d) *	9,4	23,3	0,001
Patienten mit sekundärer Phenobarbital Therapie (n) ^	0	2	0,299
Dauer des Krankenhausaufenthalts (d) ■	15	30	0,003
* Mittelwert, ■ Median, ^ Anzahl			

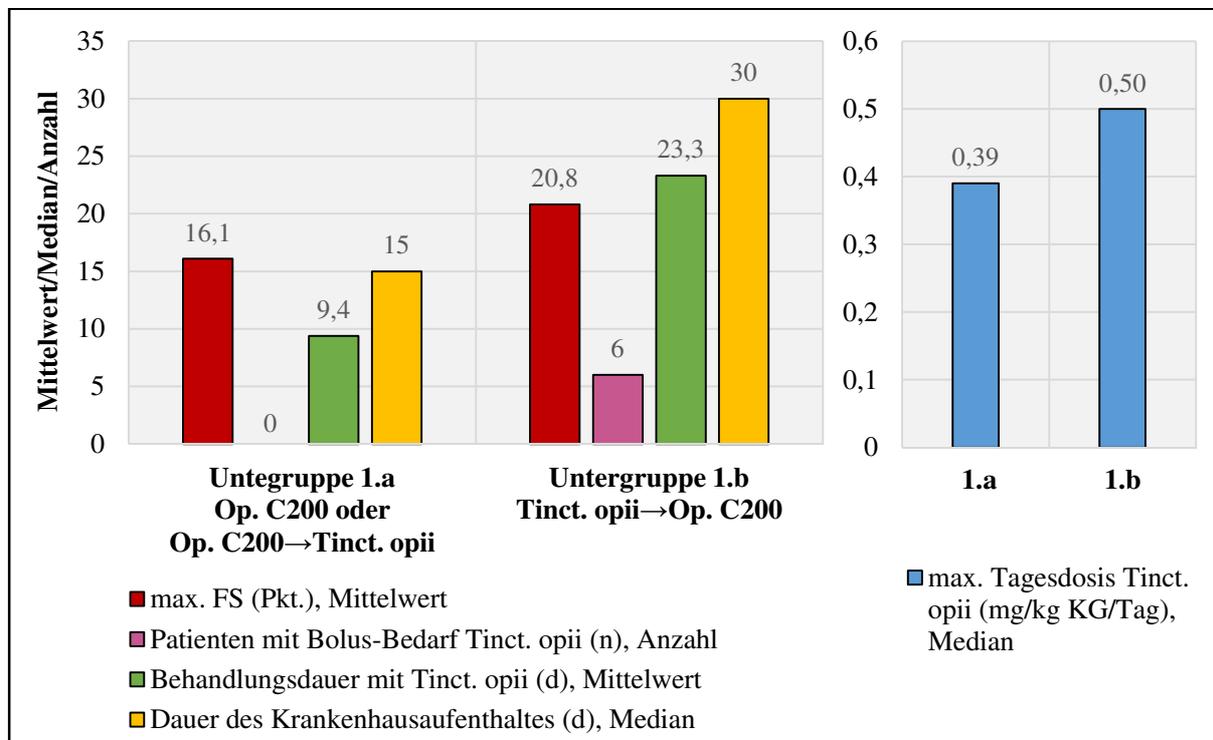
Abbildung 14: Graphische Darstellung der signifikanten Unterschiede zwischen Untergruppe 1.a und 1.b (Mittelwert, Median bzw. Anzahl über den Säulen)

Tabelle 40: Signifikanzen (=p-Wert) beim Therapie-Vergleich zwischen Gruppe 1.a und 2

Studien-Parameter	Therapie-Gruppen		p-Wert
	1.a	2	
max. Finnegan Score (Pkt.) *	16,1	17,6	0,274
Zeitpunkt max. Finnegan Score (d) ■	3	3	0,458
Finnegan Score bei Therapiebeginn (Pkt.) ■	13	14	0,612
Beginn der Therapie mit Tinctura opii (d) ■	2	2	0,047
max. Tagesdosis Tinctura opii (mg/kg KG/Tag) ■	0,39	0,34	0,248
Patienten mit Bolus-Bedarf Tinctura opii (n) ^	0	1	0,137
Behandlungsdauer mit Tinctura opii (d) *	9,4	13,9	0,127
Patienten mit sekundärer Phenobarbital Therapie (n) ^	0	6	0,152
Dauer des Krankenhausaufenthalts (d) ■	15	20	0,354
* Mittelwert, ■ Median, ^ Anzahl			

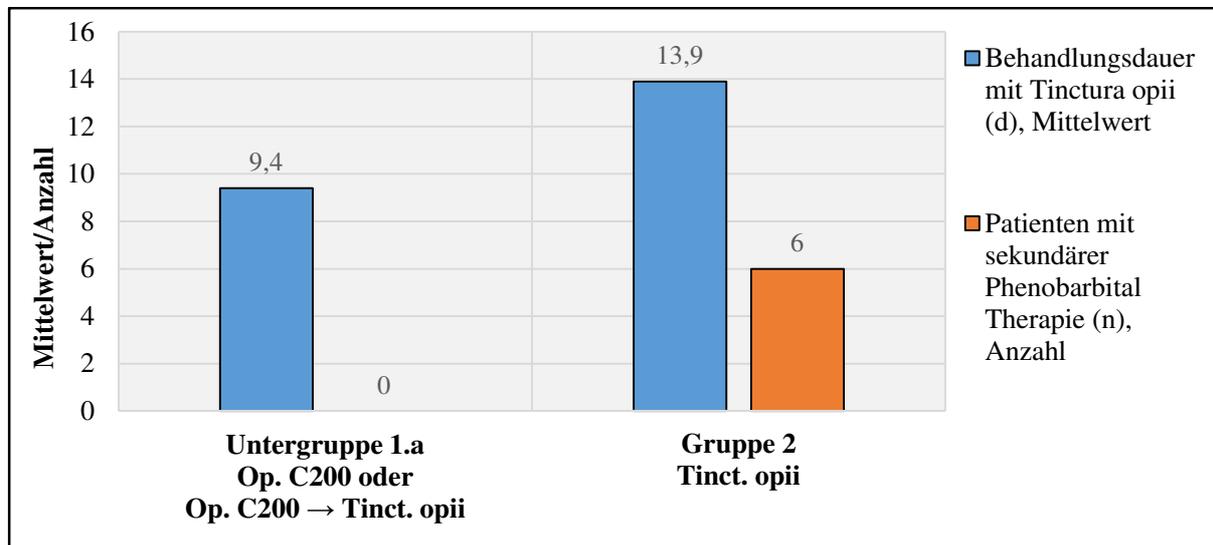
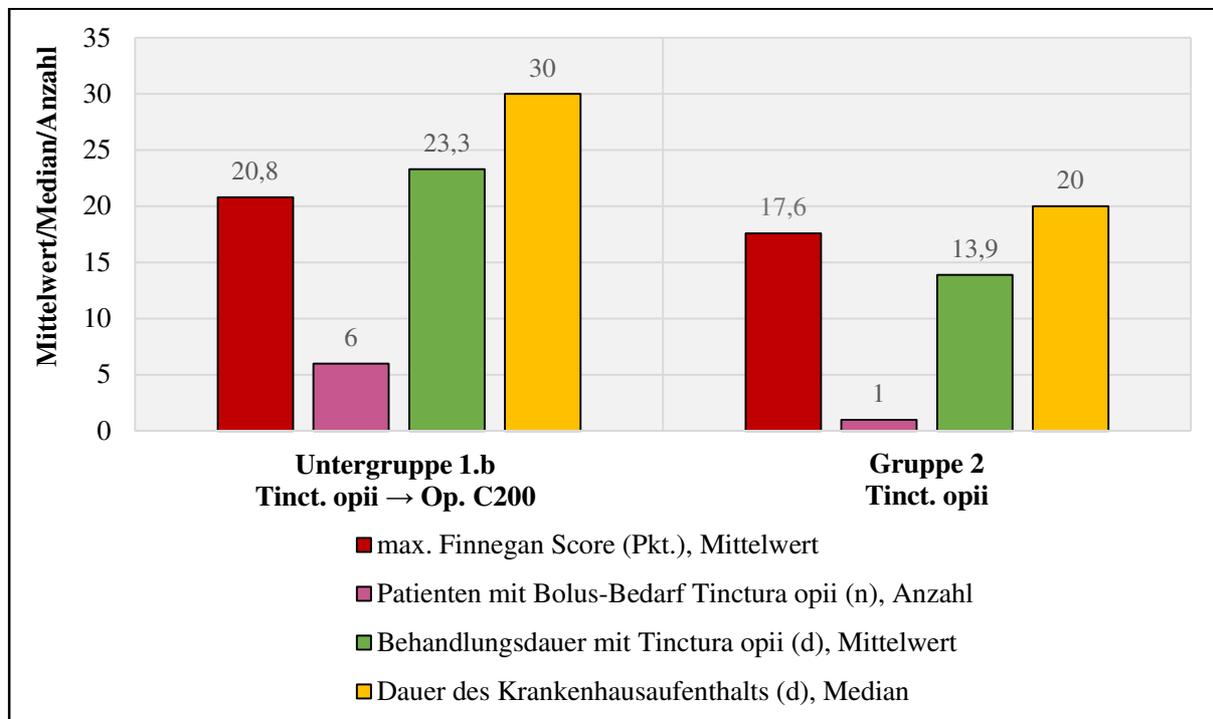
Abbildung 15: Grafische Darstellung der größten Unterschiede zwischen Untergruppe 1.a und Gruppe 2 (Mittelwert bzw. Anzahl über den Säulen)

Tabelle 41: Signifikanzen (=p-Wert) beim Therapie-Vergleich zwischen Gruppe 1.b und 2

Studien-Parameter	Therapie-Vergleich		p-Wert
	1.b	2	
max. Finnegan Score (Pkt.) *	20,8	17,6	0,004
Zeitpunkt max. Finnegan Score (d) ■	7	3	0,228
Finnegan Score bei Therapiebeginn (Pkt.) ■	16	14	0,250
Beginn der Therapie mit Tinctura opii (d) ■	2	2	0,073
max. Tagesdosis Tinctura opii (mg/kg KG/Tag) ■	0,50	0,34	0,099
Patienten mit Bolus-Bedarf Tinctura opii (n) ^	6	1	0,004
Behandlungsdauer mit Tinctura opii (d) *	23,3	13,9	< 0,001
Patienten mit sekundärer Phenobarbital Therapie (n) ^	2	6	0,452
Dauer des Krankenhausaufenthalts (d) ■	30	20	< 0,001
* Mittelwert, ■ Median, ^ Anzahl			

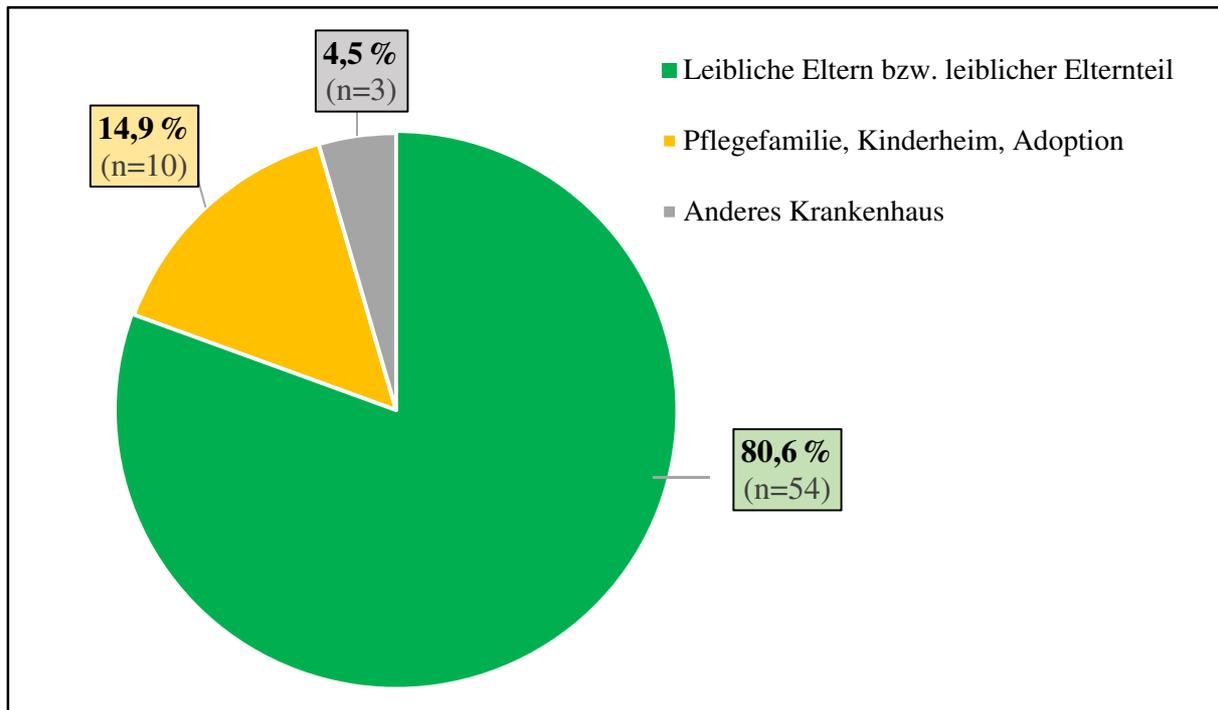
Abbildung 16: Graphische Darstellung der signifikanten Unterschiede zwischen Untergruppe 1.b und Gruppe 2 (Mittelwert, Median bzw. Anzahl über den Säulen)

3.3.4 Entlassungs-Kategorien

Insgesamt 54 (80,6%) von 67 Kindern konnten nach dem stationären Aufenthalt zu den leiblichen Eltern bzw. einem Elternteil nach Hause oder in eine betreute Wohneinrichtung mit den Eltern entlassen werden. 10 (14,9%) Kinder wurden in Obhut genommen, von diesen kamen 6 in eine Pflegefamilie, 3 in ein Kinderheim und ein Kind wurde adoptiert. Drei (4,5%) Kinder wurden zur Fortführung ihrer pharmakologischen Behandlung in ein anderes Krankenhaus verlegt. Die stationären Daten zum weiteren Verlauf des neonatalen Drogenentzugssyndroms der drei „auswärtigen“ Kinder sind nicht Gegenstand dieser Studie.

Abbildung 17 stellt die unterschiedlichen Entlassungs-Kategorien grafisch dar.

Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung der Entlassungs-Kategorien der Studien-Kinder



3.4 Kasuistik zum neonatalen Drogenentzug

Anhand eines vergleichenden Fallbeispiels (Geschwisterpaar) sollen die Unterschiede des Schweregrades von Krankheitsverlauf und Therapievarianten illustriert werden.

Tabelle 42: Vergleich der prä- und postnatalen Angaben der Geschwister

	<u>1. Geschwister</u>	<u>2. Geschwister</u>
Schwangerschaftsdaten		
(a) Alter bei Entbindung	32	36
(b) Gravida, Para -1. Para 2003, Z.n.2Abruptio-	4. G, 2. P	5. G, 3. P
(c) Geburtsmodus	Sectio	Sectio
(d) HCB-,HCV-,HIV-Infektion	Nein	Nein
Abusus in der Schwangerschaft		
(a) Substitution	Levomethadon 8,5 mg/Tag	Levomethadon 38 mg/Tag
(b) Beigebrauch	Nikotin, Cannabis	Keiner (anamnest., Urin)
Geburtsdaten der Kinder		
(a) Jahr	2011	2015
(b) SSW	39+4	36+3
(c) Geschlecht	weiblich	weiblich
(d) Gewicht Länge Kopfumfang	2620g (3.Perz.) 48cm (6.Perz.) 33cm (9.Perz.)	2080g (4.Perz.) 41cm (<1.Perz.) 32cm (14.Perz.)
(e) Apgar-Score (1.,5.,10. LM)	10/10/10	9/10/10
Muttermilch	Ja (vollgestillt ohne zusätzliche Formelmilch)	Nein (Sondierung bei Trinkschwäche und Hypoglykämie)
Konventionelle Therapie mit Tinctura opii	Ja	Nein
(a) Therapiebeginn	2. Lebenstag	
(b) FS vor Therapie	14 Punkte	
(c) Tagesdosis max.	0,33 mg/kg KG/Tag	
(d) Bolus-Bedarf	Nein	
(e) FS max.	19 Punkte am 8. Lebenstag	
(f) Dauer der Behandlung	11 Tage	

Homöopathische Therapie mit Opium C200	Nein	Ja
(a) Therapiebeginn		5. Lebenstag (=LT)
(b) FS vor Therapie		15 Punkte (=Pkt.)
(c) FS 30 Min. nach Globuli-Gabe		1 Punkt
(d) Verlauf		Zwei weitere Gaben Op. C200: 6. LT: FS von 11 auf 9 Pkt. 7. LT: FS von 12 auf 11 Pkt. Homöopathische Folgearznei: 10./11. LT: Nux vomica C30
(e) FS max.		15 Punkte am 5. Lebenstag
(f) Dauer der Behandlung		3 Tage (5.,6.,7. LT)
Sekundär Phenobarbital	Nein	Nein
Krankenhausaufenthalt	15 Tage	11 Tage
Entlassung	Zu den leiblichen Eltern nach Hause mit Betreuung durch das Jugendamt	Zu den leiblichen Eltern nach Hause mit Betreuung durch das Jugendamt

Obwohl das 2. Kind die schlechteren „Start-Bedingungen“ (pränatal 4,5-fach höhere Levome-thadon-Exposition, Frühgeburt, niedrigere Körpermaße, keine Muttermilch-Ernährung) hatte, kam es ohne pharmakologische Entzugsbehandlung aus. Man beschränkte sich auf drei Gaben Opium C200 sowie eine homöopathische Folgearznei.

Die größten Unterschiede zeigten sich wie folgt:

Beim jüngeren Geschwister war der Behandlungsbeginn später (5. vs. 2. LT) und der Finnegan Score vor Therapiebeginn sogar höher (15 vs. 14 Pkt.). Die Dauer der Behandlung (3 vs. 11 Tage) und des Krankenhausaufenthaltes waren kürzer (11 vs. 15 Tage).

Bemerkenswert ist, dass beim 1. Geschwister unter konventioneller Therapie die Schwere des Entzug noch anstieg (Finnegan Score vor Therapiebeginn am 2. Lebenstag 14 Punkte und maximaler Finnegan Score am 8. Lebenstag 19 Punkte). Dagegen sank unter ausschließlich homöopathischer Therapie bei der jüngeren Schwester der Finnegan Score anhaltend.

In ihrem Fall bestand am 5. Lebenstag zum ersten Mal die Indikation zur konventionellen Therapie (FS > 11 Pkt.). Im Rahmen eines individuellen Heilversuchs wurde mit mütterlichem Einverständnis die homöopathische Behandlung mit Opium C200 (1x3 Globuli per os) begonnen. Innerhalb von 30 Minuten sank der Finnegan-Score-Wert von 15 auf 1 Punkt.² Am 6. und 7. Lebenstag erfolgte jeweils eine weitere Gabe Opium C200: der Finnegan Score sank weiterhin, wenn auch nur um wenige Punkte. Im Verlauf stabilisierte sich der Finnegan Score bis zur Entlassung (letzter dokumentierter Wert am 11. LT: 8 Pkt.).

Offensichtlich handelt es sich bei dieser Gegenüberstellung von zwei Einzelverläufen um eine anekdotische Fallbeschreibung, die dennoch zu Überlegungen zur Modifikation der konventionellen Entzugstherapie anregen kann und unsere Motivation zu der vorliegenden Studie war.

² Die kurzfristige Kontrollerhebung des Finnegan Scores nach 30 Minuten fand wegen der unorthodoxen Behandlung in diesem Einzelfall statt.

4. Diskussion

4.1 Befunde der Mütter

4.1.1 Schwangerschaft und Geburt

Das durchschnittliche Alter der Mütter bei der Geburt der Studienkinder betrug 30,5 Jahre und weicht nicht von dem mittleren Alter der Mütter bei der Geburt in der deutschen Gesamtbevölkerung 2017 ab (ca. 31 Jahre). [158]

Die schwangerschafts- und geburtsspezifischen Angaben unserer Studie stimmten mit Untersuchungen in der Literatur überein. [154, 91]

Von besonderer Bedeutung ist, dass 19 (28%)³ der Frauen des Studienkollektivs in ihrer Vorgeschichte mindestens eine Fehlgeburt hatten und 12 (18%) mindestens einen Schwangerschaftsabbruch. Wegen der erniedrigten Freisetzung von LH und FSH unter Opioid-Konsum sowie häufiger Mangelernährung sind viele suchtkranke Frauen sekundär amenorrhöisch und halten Verhütung für nicht erforderlich. [15]

Die daraus resultierende späte Wahrnehmung einer Schwangerschaft (Erstkontakt mit Geburtshelfern > 32. SSW oder bei stationärer Aufnahme aufgrund einsetzender Wehen [10]) beim Konsum polyvalenter Substanzen stellt, vor allem in der vulnerablen Phase der Organogenese des Feten, ein ernst zu nehmendes Risiko für den Schwangerschaftsverlauf und die kindliche Entwicklung dar. [15]

Deshalb ist ein frühzeitiger Kontakt zu Substitutionsärzten und zu Gynäkologen, die Erfahrungen mit drogenabhängigen Schwangeren haben, dringend geboten.

4.1.2 Substanzkonsum in der Schwangerschaft

4.1.2.1 Häufigkeit und Substanzen

59 (88%) der 67 Patientinnen unseres Studienkollektivs konsumierten Nikotin. Dieses Toxin kann in der Schwangerschaft zu niedrigen Geburtsmaßen, Frühgeburten und erhöhte Morbidität führen. Die Kombination aus starkem Nikotinkonsum (≥ 20 Zigaretten pro Tag) und maternaler Opioidabhängigkeit führt beim Neugeborenen zu höheren Finnegan Score Werten, höherem Morphinbedarf und Verlängerung, der Behandlung und des Krankenhausaufenthalts. [32, 83]

Weiterhin konnte bei 14 (21%) der Schwangeren unseres Kollektivs Cannabis-Gebrauch festgestellt werden. Nach O'Connor et al. müssen Kinder häufiger pharmakologisch therapiert werden und länger stationär bleiben, die pränatal zusätzlich zu Opiaten Cannabis ausgesetzt waren. [125]

Als illegaler Opioid-haltiger Suchtstoff wurde in unserer Studie am häufigsten Heroin (37%) konsumiert, gefolgt von einem maternalen Benzodiazepin-Gebrauch (12%), Kokain- (3%) und Methamphetamin-Konsum (2%).

Fulroth et al. zeigten, dass Kinder, die pränatal Kokain und Heroin exponiert waren, einen höheren Entzugs-Score zeigten und häufiger eine medikamentöse Behandlung bedürfen als Kinder, die ausschließlich Heroin exponiert waren. [58]

³ Zur besseren Lesbarkeit sind in der Diskussion die Prozentangaben auf die Einerstelle gerundet wiedergegeben.

Im Gegensatz zu Opiaten und Substitutionsmedikamenten sind bei Alkohol, Kokain, Amphetaminen und Benzodiazepinen embryo- und neurotoxische Effekte mit einem erhöhten Malformationsrisiko beschrieben. [86, 141, 86]

Die neue Modedroge „Crystal Meth“, ein Methamphetamin, erfreut sich gerade bei Frauen zwischen 20–30 Jahren zunehmender Beliebtheit. [49]

Der Konsum bewirkt u.a. eine erhöhte Wachheit, Appetitzügelung, selbstbewusste gehobene Stimmung sowie Enthemmung des Sexualverhaltens. [48]

Symptome wie unter Opiatzug sind bei Neugeborenen nach Methamphetamin-Exposition nicht zu finden. Die Toxizitäts-Symptome sind heterogen und sowie unspezifisch: sie variieren und dissoziieren zwischen sympathikotoner und vagotoner Überregulation. [49]

4.1.3 Substitutionstherapie in der Schwangerschaft

4.1.3.1 Häufigkeit und Medikamente

In unserer Studie wurden 63 (94%) der 67 Schwangeren substituiert, davon 48 (72%) mit Levomethadon und 13 (19%) mit Buprenorphin. Jeweils eine Frau (3%) wurde mit Diamorphin bzw. mit Codein substituiert. 4 (6%) der 67 Frauen waren in der Schwangerschaft nicht substituiert, sondern konsumierten hauptsächlich illegale Opioide und andere psychotrope Suchstoffe (Polytoxikomanie).

Im Gegensatz zu Methadon (seit Anfang der 80er Jahre Substitut in der Schwangerschaft) wurde Buprenorphin erst im Jahr 2000 als Medikament zur Substitutionstherapie in Deutschland zugelassen und bei drogenabhängigen Schwangeren eingesetzt; die Erfahrungen damit sind noch begrenzt. [70, 154]

Buprenorphin besitzt eine hohe Affinität zum μ -Opiatrezeptor mit langer Halbwertszeit, weshalb eine intermittierende Gabe alle 2–3 Tage möglich ist. Gleichzeitig wirkt es am κ -Opiatrezeptor antagonistisch, sodass die Patienten weniger sediert sind und von mehr „*Klarheit im Kopf*“ profitieren. [151, 134, 154]

Es ist wahrscheinlich, dass diese Therapie-Vorteile einer Wöchnerin und jungen Mutter die Bewältigung des Alltags mit der Versorgung eines Kindes erleichtern.

Zusätzlich macht der bittere Geschmack der Buprenorphin-Tablette ein versehentliches Lutschen durch Kleinkinder unwahrscheinlich. Selbst beim Verschlucken ist die Bioverfügbarkeit so gering, dass eine Gefährdung weitgehend ausgeschlossen werden kann. [154]

Bestätigen sich diese positiven Eigenschaften in größeren Untersuchungen, sollte im Interesse der Schwangeren und des Neugeborenen die Substitution mit Buprenorphin in der Schwangerschaft angestrebt werden. [154]

4.1.3.2 Tagesdosis

Die Patientinnen unserer Studie nahmen am Ende der Schwangerschaft in Übereinstimmung mit anderen Studien täglich 20 mg Levomethadon (Median) ein. [141, 70]

Es wird kontrovers diskutiert, ob Dosis und Dauer der maternalen Substitution Einfluss auf das neonatale Drogenentzugssyndrom haben. [117, 72, 70]

In mehreren Studien wurde gezeigt, dass niedrige mütterliche Tagesdosen des Substitutionsmedikaments Methadon mit einem milderem Entzugssyndrom und kürzerer Behandlungsdauer des Neugeborenen korrelieren. [70, 117]

Heimann et al. stellten fest, wenn die Dauer der Methadonsubstitution in der Schwangerschaft reduziert („ausschleichen“) wurde, in Form einer mehrwöchigen stationären „Entgiftung“ (ab 24. SSW), dann entwickelte das Neugeborene kein Entzugssyndrom. [70]

In anderen Studien wiederum konnte der Zusammenhang zwischen Methadondosis und neonatalen Entzug nicht bestätigt werden. [33, 117]

Mannigfache Störfaktoren wie der unterschiedliche Methadon-Metabolismus in verschiedenen Studien-Populationen, uneinheitliche Studien-Definitionen einer niedrigen bzw. hohen täglichen Methadondosis mit großem Schwankungsbereich, fehlende mütterliche Angaben zum Substanzkonsum, Unterschiede in der Definition und Bewertung des neonatalen Entzugssyndroms, erschweren eine Aussage zum Einfluss der maternalen Substitutionsdosis auf das Neugeborene. [153, 117]

Abschließend betrachtet, sollte mit Hilfe der Anamnese der Schwangeren einschließlich Konsumbreite und Komorbiditäten individuell entschieden werden, welches Substitutionsmedikament und welche Dosis zum jeweiligen Zeitpunkt optimal sind. Eine stabil substituierte Schwangere ohne Beigebrauch setzt ihr ungeborenes Kind weniger Gefahren aus.

4.1.3.3 Beigebrauch neben der Substitutionstherapie

4.1.3.3.1 Häufigkeit und Substanzen

In unserer Studie gaben 33 (52%) der 63 substituierten Frauen anamnestisch Beigebrauch mit legalen und/oder illegalen Substanzen an; Heroin als häufigste Substanz (35%). Am zweithäufigsten wurde ein Cannabis-Beigebrauch (18%) festgestellt, gefolgt von Benzodiazepin-(8%), Alkohol-(6%) und Kokain-Konsum (3%). Nikotinkonsum wurde in den Berechnungen nicht als Beigebrauch definiert. Fast alle übrigen verneinten den Beigebrauch oder es fanden sich hierzu keine Hinweise in den Akten. 4 (6%) der 67 Frauen waren nicht substituiert, sondern konsumierten in der Schwangerschaft überwiegend illegale Opioide, insbesondere Heroin, und andere psychotrope Substanzen (u.a. Cannabis, Amphetamin, Benzodiazepine).

In der Literatur wird davon ausgegangen, dass ca. 90% der opiatabhängigen, schwangeren Frauen zusätzlich Drogen konsumieren. [142]

Buckley et al. zeigten, dass Heroin-Beigebrauch mit niedrigerem Gestationsalter und Geburtsgewicht assoziiert ist. Zusätzlich wurden erstere häufiger zur leiblichen Mutter entlassen. [25] Ob die hohen anamnestischen Angaben zum Beigebrauch und zu den Substanzarten wahrheitsgemäß sind, kann nicht abschließend geklärt werden. Toxikologische Untersuchungen der Schwangeren konnten in unserer Studie nicht regelrecht aus den Akten erfasst werden. Des Weiteren kam es beim Nachweis Morphin-basierender Drogen im mütterlichen Urin durch die medikamentöse Schmerzbehandlung unter der Geburt (z.B. Periduralanästhesie) zu falsch positiven Werten bei den Opiaten.

Aus Scham- und Schuldgefühlen sowie Angst verweigern oder verfälschen die Schwangeren häufig ihre Angaben zum Substanzmittel-Konsum. Dies konnte in einer Züricher Studie wie folgt belegt werden: In einem nicht selektionierten Kollektiv der Universitäts-Frauenklinik gaben 4 (1%) von 415 befragten Frauen illegalen Drogenkonsum in der Spätschwangerschaft an, während sich bei den Kindern von weiteren 34 (8%) Frauen im Mekonium Opiate, Amphetamine oder Kokain nachweisen ließen. [74]

Pauschale Verurteilungen oder Schuldzuweisungen führen zum Abbruch der therapeutischen Beziehung mit schweren Folgen für die werdende Mutter und das Ungeborene. Ziel ist es, auf Vertrauensbasis über die Konsumbreite zu sprechen und über die Gefahren der Substanzen aufzuklären, um Lösungen wie eine stationäre Entzugsbehandlung und/oder eine Substitutionstherapie zu finden. [9]

4.1.4 Komplizierende Infektionskrankheiten bei opiatabhängigen Schwangeren

In unserer Studie war keine Patientin in der Schwangerschaft Hepatitis B (HbsAg) positiv getestet worden. 44 (66%) der Schwangeren hatten in ihrer Vergangenheit Kontakt zu Hepatitis C (Anti-HCV positiv). 15 (22%) der 44 Anti-HCV-Trägerinnen waren positiv auf quantitative HCV-RNA getestet worden und waren in der Schwangerschaft infektiös.

Ferner waren 4 (6%) der 67 Frauen HIV infiziert.

Eine Unterscheidung zwischen akuter, chronischer, reaktiver oder ausgeheilter Infektion wurde in dieser Studie nicht vorgenommen.

Es handelt sich bei diesen viral bedingten Infektionskrankheiten um ein bekanntes Problem bei Opiatabhängigkeit.

In anderen Untersuchungen war die Infektionsquote bei opiatabhängigem Patientenkollektiv ähnlich hoch. [9, 91]

Intravenöser Drogenkonsum (gemeinsame Nutzung des Injektionsbestecks und der Konsumutensilien durch mehrere Personen) ist eine der Hauptursachen für neue HCV- und HIV-Infektionen. [138, 139]

Die aktuelle S3-Leitlinie der Hepatitis C-Infektion von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) gibt eine vertikale HCV-Transmissionsrate von der Mutter auf das Kind mit 1–6% an. Aufgrund fehlender Zulassung einer antiviralen Kombinationstherapie ist eine Behandlung in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht möglich. Ebenso gibt es keine generelle Empfehlung zur Schnittentbindung bei HCV-infizierten Frauen. [146]

Im Gegensatz dazu existieren bei HIV-Infektion drogenabhängiger Schwangeren wirksame Präventivmaßnahmen gegen eine Transmission. Laut AWMF-Leitlinie und dem Robert-Koch-Institut kann die vertikale Übertragungsrate bei HIV mittels antiretroviraler Therapie prä- und perinatal unter 1% gesenkt werden. Die Schnittentbindung ist anzustreben, wenn die Viruslast bei der Mutter vor der Geburt noch nachweisbar ist. [139, 41]

4.2 Befunde der Neugeborenen

4.2.1 Geschlechterverhältnis

In unserer Studie waren 42 (63%) von 67 Kindern Mädchen. Das stellt eine erhebliche Abweichung von der Norm dar. So wurden im Jahr 2016 nur ca. 49% Mädchen in Deutschland geboren. [159]

Eine amerikanische Studie zeigte, dass die Kinder von Frauen, die in Armut und Hunger lebten, ebenfalls dieses reziproke Geschlechterverhältnis aufwiesen. Die Autoren führen dies auf die bekannte erhöhte Anfälligkeit männliche Föten gegenüber ungünstigen Umweltbedingungen (z.B. Hungersnot) zurück. [156]

Dem entspricht, dass drogenabhängige Frauen, zumeist einen niedrigen sozioökonomischen Status einschließlich inadäquater Wohnverhältnisse bzw. Wohnungslosigkeit, mangelhafte Ernährung und Hygiene sowie unzureichende medizinische Versorgung aufweisen. [142, 91]

Eine eindeutige Ursache für dieses verschobene Geschlechterverhältnis kann allerdings nicht identifiziert werden.

4.2.2 Gestationsalter, Geburtsmaße, Apgar-Score

Das mediane Gestationsalter lag mit 39+3 SSW im Bereich einer normalen Schwangerschaft (40 SSW \pm 2 Wochen [124]). 24 (36%) wurden nach der 40. SSW (\geq 280 < 293 Tage) geboren. Kein Kind wurde nach der 42. SSW (\geq 294 Tage) entbunden.

Die Frühgeburtlichkeit (< 37 SSW) mit 9 (13%) Kindern des Studienkollektivs lag deutlich über der Norm für Deutschland von 2016 mit 9%. [169]

Andere Studien mit opiatabhängigen Schwangeren zeigten ähnliche Ergebnisse für das mittlere Gestationsalter bei Geburt (ca. 38 SSW) und die Rate an Frühgeburten (ca. 11–20%). [91, 70]

Die Medianwerte der Geburtsmaße mit Gewicht (2910g), Länge (49cm) und Kopfumfang (33,5cm) der Studien-Kinder lagen zwischen der 3. und 25. Perzentile und damit im unteren Normbereich. Im Einzelnen waren 27 (40%) der 67 Kinder hypotroph (Geburtsgewicht < 10. Perz.) und 26 (39%) lagen mit ihrer Geburtslänge unterhalb der 10. Perzentile. Somit war der Anteil der Mangelentwicklung bei den Drogen-exponierten Neugeborenen unseres Studienkollektivs 4-mal so hoch wie in der gesunden Normalbevölkerung. 11 (16%) der 67 Kinder waren mikrozephal (Kopfumfang bei Geburt < 3. Perz.), d.h. der Anteil an Mikrozephalie war in unserem Studienkollektiv 5-fach erhöht.

Diese Wachstumsdefizite bei pränatal drogenexponierter Neugeborenen waren auch in anderen Studien in ähnlichem Ausmaß zu finden. [117, 141]

Die Ursachen für die hohe Rate an Frühgeburten und die intrauterine Wachstumsretardierung sowie Mikrozephalie sind multifaktoriell: Führende Risikofaktoren in der Schwangerschaft sind die intrauterinen Exposition mit verschiedenen illegalen Suchtstoffen (Polytoxikomanie), die Drogensersatztherapie mit Substitutionsmedikamenten, der legale und illegale Beigebrauch (u.a. Nikotin, Alkohol, Heroin), die Mangelernährung der Schwangeren und die erhöhte Rate an Infektionskrankheiten. [74, 70]

Vor allem die Konzentrationsschwankungen der Opiate im fetalen und maternalen Blut können auf beiden Seiten zu Entzugserscheinungen führen. Dadurch treten beim ungeborenen Kind fetale Distress-Symptome (Tachykardie, Hypoxie, Azidose) auf, die zu Wachstumsretardierung bis hin zum Abort führen können. [142]

Drogenmissbrauch in der Schwangerschaft steht im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für eine perinatale Asphyxie. [142]

Neben der nachgewiesenen Azidose und Beeinträchtigung der Organfunktionen ist ein diagnostisches Kriterium für die Asphyxie ein Apgar-Wert < 6 Punkte in der 5. Lebensminute. [56]

In unserem Kollektiv wurden nur bei 3 der 67 Kinder die Diagnose „*leichte bis schwere Asphyxie unter der Geburt*“ (ICD-10 Code: P21.0; P21.1) dokumentiert. In diesen Fällen waren die Apgar-Werte nach einer Minute niedrig (1,7,7), erholten sich aber rasch.

Insgesamt lag der Medianwert der 5. und 10. Minute des Apgar-Scores im Studienkollektiv überraschenderweise bei 10 (Range 7–10 Pkt.).

Es ist zu diskutieren, ob dieser „günstige“ Befund nicht selten durch ein zugrunde liegendes „fetal-distress-syndrome“ zustande kommt und eigentlich irreführend ist. [2]

Allerdings zeigt die klinische Erfahrung starke Untersucher-Abhängigkeit der Apgar-Werte, was ebenfalls zur Erklärung der „guten“ Werte unseres Kollektivs beitragen kann.

4.3 Befunde zum neonatalen Drogenentzugssyndrom

4.3.1 Epidemiologische Aspekte des Studienkollektivs

Für die Studienkohorte (n=67) an der LMU München betrug die Inzidenz ca. 2,4 Fälle von postnatalem Drogenentzugssyndrom pro 1.000 Neugeborene. In der Literatur wird die aktuelle Inzidenz des neonatalen Entzugssyndroms auf ca. 2/1.000 Geburten geschätzt. [49]

Welche genauen Ein- und Ausschlusskriterien zur genannten epidemiologischen Einschätzung geführt haben, ist aus der Literaturangabe nicht zu entnehmen. Die Vergleichbarkeit mit unserem Studienkollektiv ist deshalb nur beschränkt möglich.

Die höhere Rate an Neuerkrankung in unserer Studie könnte im Zusammenhang mit einer Überrepräsentation von Risiko-Schwangerschaften in den Universitätskliniken sowie der erhöhten Suchtprävalenz im großstädtischen Bereich stehen. Es gibt in München, vor allem für suchtmittelabhängige Frauen, Schwangere sowie deren Kinder, ein großes Angebot an Drogenberatungsstellen und Wohneinrichtungen, sodass die Stadt ein Ballungszentrum für dieses Patientenkollektiv darstellt.

Ferner muss berücksichtigt werden, dass ein Viertel (n=22) der primär mit Drogenentzug diagnostizierten Neugeborenen ausgeschlossen wurden (Frühgeburt < 28 SSW, schwere Grunderkrankung des Neugeborenen oder der Mutter mit medizinischer Indikation zur Opiattherapie in der Schwangerschaft, maternaler Konsum legaler/illegaler nicht-opiathaltiger Drogen). Die Inzidenz-Angabe wurde durch die in dieser Studie verwendeten Ausschlusskriterien nach unten korrigiert. Für 89 primär eingeschlossene Kinder (67 Studien-Kinder + 22 ausgeschlossene Kinder, s. Kapitel 2.2.2/3) beträgt die Inzidenz sogar 3,2 Fälle pro 1.000 Neugeborene.

Grundsätzlich ist anzunehmen, dass nicht wenige drogenabhängige Frauen aus Angst vor Stigmatisierung, Kindesentzug und sonstigen Sanktionen ihre Vorgeschichte verheimlichen, sodass ohne wahrheitsgemäße Angaben zur Drogenanamnese die Entzugssymptomatik des Neugeborenen nicht diagnostiziert wird und es als unruhiges „Schreikind“ unklarer Ätiologie wahrgenommen wird. Folglich muss jede Inzidenz-Angabe des neonatalen Drogenentzugssyndroms vorsichtig beurteilt und eine gewisse Dunkelziffer angenommen werden.

4.3.2 Prä- und postnatale Faktoren mit Einfluss auf den neonatalen Entzug

4.3.2.1 Pränatale Levomethadon- versus Buprenorphin-Exposition

In der Literatur hat die pränatale Buprenorphin-Exposition im Gegensatz zu Methadon signifikante Vorteile für die Gesundheit des Neugeborenen (höheres Geburtsgewicht, niedrigerer Schweregrad des neonatalen Entzugssyndroms einschließlich seltenerer Notwendigkeit der pharmakologischen Therapie sowie kürzere Behandlungs- und Krankenhauszeiten). [117]

Auch in unserer Studie mussten weniger Kinder (69%) nach pränataler Buprenorphin-Exposition mit Tinctura opii behandelt werden als nach Levomethadon-Exposition (85%). Der maximale Finnegan Score (16,5 vs. 17,2 Punkte) und die maximale Tagesdosis Tinctura opii (0,33 vs. 0,36 mg/kg KG/Tag) waren ebenfalls kleiner und die Dauer der Behandlung (12,8 vs. 14,4 Tage) und des Krankenhausaufenthaltes (19 vs. 20 Tage) kürzer.

Dennoch erreichten in unserer Studie die Vorteile durch die Buprenorphin-Substitution keine statistische Signifikanz.

Somit bestätigte ein Trend zumindest qualitativ die Daten der Literatur.

Ein Grund für diesen Mangel an nicht signifikanten Untersuchungsergebnissen könnten die unterschiedlichen Gruppengrößen zwischen den Substitutionsmedikamenten sein.

In unserer Studie lag die Verteilung der Buprenorphin-(n=13) und Levomethadon-(n=48)-Patientinnen etwa bei 20 zu 80 Prozent.

4.3.2.2 Pränatale Hepatitis-C und/oder HIV-Exposition

Beim Vergleich der Infektions-Gruppen wurden die Kinder eingeschlossen, deren Mütter positiv auf HCV-Antikörper + HCV-RNA und/oder HIV-1-RNA getestet wurden. In unserer Studie waren 19 (28%) Kinder pränatal einer mütterlichen Hepatitis-C (n=15) und/oder einer HIV (n=4)-Infektion exponiert. Gegenüber 22 (33%) Feten, deren Mütter in der Schwangerschaft nicht infiziert waren. Dieser pränatale Risikofaktor wirkt sich ungünstig auf den postnatalen Verlauf des Entzugs aus. Es mussten mehr exponierte Kinder pharmakologisch behandelt werden (89% vs. 73%). Der Finnegan Score (17,8 vs. 16,1 Punkte) und die maximale Tagesdosis Tinctura opii (0,39 vs. 0,32 mg/kg KG/Tag) waren in der exponierten Gruppe ebenfalls höher. Ferner war bei HCV-/HIV-Exposition die Dauer der Behandlung (15,3 vs. 9,1 Tage) und des Krankenhausaufenthaltes (20 vs. 15 Tage) signifikant länger als bei Nicht-Exposition. Somit konnte in unserer Studie bestätigt werden, dass der Schweregrad und Verlauf des neonatalen Entzugssyndroms mit der Multimorbidität bei einer opiatbedingten Suchterkrankung ansteigt.

4.3.2.3 Formel-versus Muttermilchernährung

Es erfolgte in dieser Studie keine Unterscheidung zwischen Stillen (bzw. dem Anlegen an die Brust) oder der Gabe von abgepumpter Muttermilch im Fläschchen.

Nur 25 (37%) der Studien-Kinder wurden nach der Geburt mit Muttermilch ernährt. Im Gegensatz dazu, zeigte eine bayrische Kohorten-Studie mit 3822 Frauen, dass initial 90% der Frauen nach der Geburt stillen (ca. 52% im 6. Lebensmonat). Die Autoren nennen folgende Still-Hindernisse der ersten 6 Monate: Ablehnungshaltung des Partners gegenüber dem Stillen, geringer sozioökonomischer Status, niedrige schulische Ausbildung, niedriges Alter der Mütter, Nikotinkonsum und fehlende Information zur Muttermilch-Ernährung vor der Geburt. [97]

Diese Risikofaktoren sind bei drogenabhängigen Schwangeren häufig. Auch international liegt beim Stillverhalten diese Diskrepanz zwischen substituierten und gesunden Frauen (24–46% versus 77%) vor. [38]

Die Ernährung mit Muttermilch war in unserer Studie mit einem günstigen klinischen Verlauf assoziiert: Die Anzahl der nicht-pharmakologisch behandelten Kinder war höher (32%) als bei den Formelmilch ernährten Kindern (12%). Zusätzlich waren maximaler Finnegan Score (15,2 vs. 17,9 Punkte) und die maximale Tagesdosis von Tinctura opii (0,31 vs. 0,40 mg/kg KG/Tag) bei den muttermilchernährten Kindern niedriger. Ferner war die Dauer der Behandlung (9,1 vs. 16,8 Tage) sowie des Krankenhausaufenthalts (15 vs. 23,5 Tage) kürzer.

Die Gruppen-Unterschiede waren für alle genannten Parameter statistisch signifikant.

In anderen Studien konnte dieser Effekt ebenfalls nachgewiesen werden. [1, 116]

Neben den ernährungsphysiologischen Vorteilen der Muttermilch beim neonatalen Entzugssyndrom profitieren Mutter und Kind zusätzlich im psychologisch-emotionalen Bereich, indem die Beziehung zum Kind und das Selbstwertgefühl der Mutter gestärkt werden. [86]

Untersuchungen zum Übertritt von Methadon und Buprenorphin in die Muttermilch haben ergeben, dass die Konzentrationen der Substitutionsmedikamente in der Muttermilch unabhängig von der maternalen Dosis grundsätzlich niedrig und hierdurch ungünstige Auswirkungen auf das Kind unwahrscheinlich sind. [127, 38]

Dennoch müssen maternale Komorbiditäten (u.a. Hepatitis C/HIV-Infektion, aktive Drogenkonsum) vor dem Stillbeginn berücksichtigt werden. [146]

Prinzipiell sollte daher bei entsprechendem Wunsch der substanzabhängigen Frau, bei Einhaltung des Therapieprogramms und fehlenden Kontraindikationen das Stillen des Kindes gefördert werden. [162]

4.3.3 Allgemeine Beobachtungen zum Studienkollektiv

Es erfolgte eine ärztliche Aufklärung aller Mütter dieser Studie zur pharmakologischen Therapie einschließlich Indikationsschwelle, Behandlungsbeginn und -verlauf. Bei einer homöopathischen Begleit-Behandlung klärte eine diesbezüglich ausgebildete Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin über die komplementäre Behandlungsmethode auf.

Alle 67 Kinder unseres Studienkollektivs zeigten milde bis starke Entzugssymptome (Mittelwert Finnegan Score max. $16,9 \pm 5,8$ Punkte).

Von 58 behandelten Kindern wurden 31 (46%) ausschließlich konventionell und 27 (40%) begleitend homöopathisch behandelt (d.h. ausschließlich homöopathisch (n=4) oder zuerst homöopathisch und danach konventionell (n=5); primär konventionell und im Verlauf zusätzlich homöopathisch (n=18)).

Diese hohe Anzahl (40%) zeigt, dass sowohl von den Eltern als auch vom Klinikpersonal das Angebot einer homöopathischen Begleit-Behandlung genutzt wird. Dies konnte in einer anderen Untersuchung bestätigt werden, nach der 80% der Eltern eine komplementäre homöopathische Behandlung für ihre Kinder wünschen, wenn sie danach gefragt werden. [42]

Bei der Mehrzahl unserer Patienten begann ab dem 2. Lebenstag die pharmakologische Therapie und erst ab dem 15. Lebenstag ($\pm 8,3$ Tage) wurde bei Symptomzunahme die homöopathische Begleit-Behandlung mit Opium C200 angeschlossen. Der begleitende homöopathische Therapie-Ansatz beinhaltete wenige (bis zu drei) Gaben Opium C200 (jeweils 1x3 Globuli per os) in Abhängigkeit der aktuellen Symptomatik.

Die Dauer der konventionellen Therapie betrug in einigen Fällen über 6 Wochen (Mittelwert: $14 \pm 10,3$ Tage). Einige Kinder wurden bis zu 8 Wochen (Median: 20 Tage, Range: 4–56) stationär überwacht.

9 (13%) Kinder wurden weder medikamentös noch homöopathisch behandelt, da sie nur wenige Entzugssymptome zeigten und zu keinem Zeitpunkt des Krankenhausaufenthalts eine Indikation (Finnegan Score immer < 11 Punkte) zur pharmakologischen Behandlung bestand.

4.3.4 Einfluss der Therapie

4.3.4.1 Vergleich der Therapie-Gruppen 1, 2 und 3

Die Gruppe 1 „Opium C200 ↔ Tinctura opii“ bestand aus 27 Neugeborenen, dessen Entzug primär konventionell und erst später begleitend homöopathisch behandelt wurde.

In der Gruppe 2 „Tinctura opii“ wurden 31 Kinder ausschließlich konventionell therapiert.

Die Gruppe 3 „Keine Therapie“ bestand aus 9 Kindern, die nur milde Entzugssymptome hatten und weder pharmakologisch noch homöopathisch behandelt wurden.

Gruppe 1 „Opium C200 ↔ Tinctura opii“ versus Gruppe 2 „Tinctura opii“

Veranlassung für eine homöopathische Begleit-Behandlung war ein schwerwiegenderes und protrahiert verlaufendes Entzugssyndrom mit anhaltender Unruhe und Schreiattacken unter bereits bestehender konventioneller Therapie.

Beim Vergleich zu den ausschließlich konventionell therapierten Kindern (Gr.2) hatten die Kinder mit begleitender homöopathischer Behandlung (Gr.1) den höheren Entzugs-Score (19,2 vs.

17,6 Punkte), benötigten höhere Dosen Tinctura opii (0,41 vs. 0,34 mg/kg KG/Tag) und die Patienten-Anzahl mit Bolus-Bedarf Tinctura opii war sechsmal so hoch (6 vs. 1 Patient). Ferner war die Dauer der pharmakologischen Behandlung (18,7 vs. 13,9 Tage) und des Krankenhausaufenthaltes (26 vs. 20 Tage) in der begleitend homöopathischen Gruppe länger als in der konventionellen Gruppe. Einzig die Patientenzahl mit sekundärer Phenobarbital Therapie (2 vs. 6 Patienten) war in der begleitenden homöopathischen Gruppe 1 geringer als in ausschließlich konventionellen Gruppe 2.

Kein Unterschied bestand beim Therapiebeginn mit Tinctura opii (2. vs. 2. Lebenstag). Statistisch signifikant waren Therapiebeginn mit Tinctura opii ($p=0,023$), Bolus-Bedarf Tinctura opii (0,027) und die Dauer des Krankenhausaufenthalts (0,027).

Die Mehrheit der klinischen Parameter zeigen, dass die primär konventionell und sekundärhomöopathisch begleitend behandelten Kinder (Gr.1) grundsätzlich schwerwiegender erkrankt waren als die ausschließlich konventionell therapierten Säuglinge (Gr. 2).

Die höheren Werte in der Gruppe 1 waren somit Ausdruck des schwereren Entzugssyndroms. Somit kann die auf klinischer Erfahrung basierende Annahme, dass eine homöopathische Begleit-Behandlung vor allem bei den Säuglingen in der Kinderklinik der LMU eingesetzt wurde, die unter einem schwer verlaufenden Entzug mit protrahierenden Symptomen litten, in unsere Studie bestätigt werden.

Ursächlich könnte eine größere Bereitschaft des Klinikpersonals für eine begleitende homöopathische Behandlung gewesen sein, dass durch diesen Ansatz eine Linderung der stark ausgeprägten Entzugssymptomatik trotz pharmakologischer Therapie erhofft wurde.

i. Gruppe 3 „Keine Therapie“

Die Kinder ohne jegliche Therapie (Gr.3) hatten den geringsten Finnegan Score (7,6 Punkte) und die kürzeste Krankenhausaufenthaltsdauer (Median: 5 Tage, Range: 4–28).

Zu eventuellen protektiven Faktoren für die Entwicklung und den Schweregrad eines neonatalen Drogenentzugssyndroms soll kurz Stellung genommen werden.

Nach Literaturangaben erniedrigt eine maternale Buprenorphin-Substitution Inzidenz und Schweregrad des neonatalen Entzugssyndroms im Vergleich zu Methadon. [82]

In der Gruppe 3 war allerdings nur eines der nicht behandlungsbedürftigen Kinder intrauterin dem genannten Substitut exponiert. Die anderen acht erhielten über die Mutter Levomethadon. Somit konnte diese aus der Literatur bekannte Beobachtung in unserer Studie nicht bestätigt werden.

Ein weiterer aus der Literatur bekannter Faktor ist die Korrelation zwischen Höhe der maternalen Methadondosis und Inzidenz, Ausprägungsgrad und Therapiedauer des Entzugssyndroms. [70, 117]

Von insgesamt 9 Schwangeren der Gruppe 3 waren 6 (67%) Levomethadon und nur eine Buprenorphin substituiert. Die anderen zwei waren nicht substituiert, sondern polytoxikoman (gleichzeitige Mischkonsum verschiedener Suchtmittel). Die primär genannten sechs Frauen nahmen täglich zwischen 6–32,5 mg/Tag Levomethadon ein.

Die Literaturangaben zur Korrelation zwischen maternaler Methadondosis und neonatalen Drogenentzugssyndrom sind nicht einheitlich. Allerdings überwiegen Studien, mit einer positiven Korrelation für maternale Methadondosen unter 50 mg/Tag. [117]

Auch wir machten diese Beobachtung, denn die sechs Frauen lagen mit ihrer täglichen Methadondosis (max. 32,5 mg/Tag) deutlich unterhalb des Grenzwertes von 50 mg/Tag. Zusammenfassend betrachtet, besteht die Möglichkeit eines Zusammenhangs zwischen maternaler Methadondosis in der Schwangerschaft und neonatalen Drogenentzugssyndrom bei niedrigen Methadondosen, aber nicht bei hohe Dosen [117].

Ein weiterer Faktor ist der Beigebrauch zusätzlich zur Substitutionstherapie in der Schwangerschaft. Ein solcher wurde bei 3 (43%) von 7 substituierten Patientinnen aus der Gruppe 3 anamnestisch dokumentiert. Diese hohe Anzahl würde eher ein schwerwiegenderes Entzugssyndrom bei den Kindern erwarten lassen.

Für die milden neonatalen Symptome könnte auch der hohe Anteil (56%) an Muttermilchernährung in dieser Gruppe verantwortlich sein.

Eine weitere interessante Beobachtung war, dass die Kinder aus Gruppe 3 trotz ihrer geringen Entzugssymptomatik ohne medikamentöse Therapiepflicht bis maximal 4 Wochen im Krankenhaus verblieben sind (Range: 4–28 Tage). Dies war nur sechs Tage weniger als bei konventionell therapierten Gruppe 2 (Range: 5–34).

Hier zeigt sich die Grenze der eindimensionalen Interpretation der Ergebnisse.

Faktoren wie Frühgeburt und Hypotrophie (SGA) waren in unserem Studienkollektiv für diesen langen Krankenhausaufenthalt in der Gruppe 3 verantwortlich. Zudem war die soziale Komponente in Bezug auf die Versorgung des Kindes nach dem stationären Aufenthalt ein entscheidender zeitlicher Einflussfaktor.

Das Jugendamt prüft die aktuellen Lebensverhältnisse (Wohnung, Partner etc.) der drogenabhängigen Mütter. In zahlreichen Gesprächen („Round Table“) zwischen Pädiatern, Substitutionsärzten, Sozialarbeitern der Kinderklinik und des Jugendamtes werden zusammen mit der Mutter, ggf. mit ihrem Vormund, die familiären Gegebenheiten und Bedingungen besprochen. Nicht selten bedarf es der Organisation einer Mutter-Kind-Wohneinrichtung oder einer Pflegefamilie bzw. Adoption (siehe Kapitel 4.3.5). Gründe für eine kurz- oder langfristige Fremdunterbringung des Kindes in unserem Kollektiv waren z.B. der stationäre Entzug der Mutter in einer spezialisierten Klinik unmittelbar nach der Geburt oder aber der Entzug des mütterlichen Sorgerechtes. Diese genannten Faktoren verlängerten oftmals den Krankenhausaufenthalt, obwohl das Kind bereits entzugsfrei und ohne pharmakologische Medikation war.

Abschließend konnte nicht eindeutig geklärt werden, warum 9 (13%) der 67 Kinder unseres Kollektivs kein behandlungsbedürftiges Entzugssyndrom entwickelten bzw. welche Resilienz-Faktoren vorlagen. Nach Literaturangaben ist der Anteil nicht-pharmakologisch therapierter Kinder im Vergleich zu unserer Studie sogar höher und wird mit ca. 20–40% angegeben. [115, 141, 117]

4.3.4.2 Vergleich der Therapie-Gruppen 1.a, 1.b und 2

Zur differenzierteren Beschreibung der begleitend homöopathisch behandelten Gruppe 1 (n=27) wurde diese in zwei Untergruppen aufgeteilt:

Untergruppe 1.a „Opium C200“/„Opium C200 → Tinctura opii“ bestand aus 9 Kindern, die ausschließlich mit Opium C200 (n=4) oder die primär mit Opium C200 und im Verlauf konventionell mit Tinctura opii (n=5) therapiert wurden.

Untergruppe 1.b „Tinctura opii → Opium C200“ beinhaltete 18 Säuglinge, die primär pharmakologisch mit Tinctura opii und erst sekundär begleitend mit Opium C200 (n=16) oder einer anderen homöopathischen Arznei (n=2) behandelt wurden.

ii. Untergruppe 1.a „Opium C200“/„Opium C200 → Tinctura opii“ versus Untergruppe 1.b „Tinctura opii → Opium C200“

Die primär homöopathisch behandelten Kinder (Gr.1.a) hatten den geringeren Entzugs-Score (16,1 vs. 20,8 Punkte), benötigten niedrigere Tinctura-opii-Dosen (0,39 vs. 0,50 mg/kg KG/Tag), keine zusätzlichen Boli von Tinctura opii (0 vs. 6 Patienten) und keine zusätzliche Phenobarbital-Therapie (0 vs. 2 Patienten) im Gegensatz zu den primär konventionell und erst

sekundär homöopathisch therapierten Kindern (Gr.1.b). Die Dauer der pharmakologischen Behandlung (9,4 vs. 23,3 Tage) und des Krankenhausaufenthaltes (15 vs. 30 Tage) waren ebenfalls bei primär homöopathischer Behandlung kürzer. Der Therapiebeginn mit Tinctura opii war in beiden Gruppen am 2. Lebenstag.

Auffallend war, dass der Finnegan Score bei den primär homöopathisch behandelten Kindern schneller sein Maximum (3. vs. 7. Lebenstag) erreichte als bei den primär konventionell und erst sekundär homöopathisch behandelten Kindern.

Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich für max. Finnegan Score ($p=0,007$), max. Tagesdosis Tinctura opii (0,027), Patienten mit Bolus-Bedarf Tinctura opii (0,049), Behandlungs-(0,001) und Krankenhausaufenthaltsdauer (0,003).

Zusammenfassend waren Schweregrad und Verlauf des neonatalen Entzugs bei den primär homöopathisch behandelten Kindern (1.a) signifikant günstiger als bei denen mit primär konventioneller und begleitender homöopathischer Therapie (1.b).

iii. Untergruppe 1.a „Opium C200“/„Opium C200 → Tinctura opii“ versus Gruppe 2 „Tinctura opii“

Im Gegensatz zu den ausschließlich konventionell therapierten Kindern (Gr. 2) hatten die primär homöopathisch behandelten Kinder (1.a) den geringeren Finnegan-Score (16,1 vs. 17,6 Punkte) und die Dauer der pharmakologischen Behandlung (9,4 vs. 13,9 Tage) und des Krankenhausaufenthaltes (15 vs. 20 Tage) waren ebenfalls kürzer. Nur in Untergruppe 1.a waren keine Bolus-Gaben von Tinctura opii (0 vs. 1 Patient) oder eine sekundäre Medikation mit Phenobarbital (0 vs. 6 Patienten) notwendig im Gegensatz zu Gruppe 2. Zwar war die maximale Tagesdosis Tinctura opii (0,39 vs. 0,34 mg/kg KG/Tag) in der primär homöopathischen Gruppe minimal höher als bei der ausschließlich konventionellen Therapie-Gruppe, dennoch war die Spannweite der Maximaldosis von Tinctura opii bei ausschließlich konventioneller Therapie höher (bis max. 0,96 vs. max. 0,53 mg/kg KG/Tag) als bei primär homöopathischer Behandlung.

All diese Unterschiede waren jedoch ohne statistische Signifikanz.

Ein wichtiger Aspekt ist, dass durch die primär homöopathische Behandlung der Beginn der konventionellen Therapie nicht verzögert wurde und somit keinem Kind die pharmakologische Medikation länger vorenthalten wurde. Denn in beiden Gruppen wurde die pharmakologische Therapie am 2. Lebenstag ($p=0,047$) begonnen.

Ob die günstigeren Werte der Untergruppe 1.a durch die primär homöopathische Behandlung oder durch ein grundsätzlich milderer Entzugssyndrom entstanden sind, kann durch diese Erhebung aufgrund der zu geringen Probandenzahl nicht eindeutig geklärt werden.

Besondere Gegebenheiten:

Vier (44%) der 9 Kinder aus Untergruppe 1.a wurden primär homöopathisch mit wenigen Gaben Opium C200 behandelt. Sie benötigten daraufhin keine konventionelle Therapie.

Die Mehrzahl dieser 4 Kinder wurde im Jahr 2015 geboren.

Der Finnegan Score dieser vier Kinder betrug vor Beginn der ersten Opium-C200-Gabe 12 Punkte (Range: 10–15) und der maximale Score-Wert 13 ($\pm 2,9$) Punkte. Begonnen wurde die primär homöopathische Behandlung am 2. Lebenstag (Range: 1.–5. Lebenstag). Es erfolgten meistens drei Einzelgaben (jeweils 1x3 Globuli per os) an drei aufeinanderfolgenden Tagen. Die 4 Kinder waren 12 Tage (Range: 6–15 Tage) zur stationären Überwachung im Krankenhaus.

Bei zwei der vier Kinder lag der Finnegan Score vor Therapiebeginn (13; 15 Punkte) jeweils oberhalb der Indikationsschwelle zur medikamentösen Therapie (Finnegan Score > 11 Pkt.). Der primär homöopathische Behandlungsbeginn fand im Rahmen eines individuellen Heilversuchs statt. Die Mütter wurden zuvor über den homöopathischen Therapie-Ansatz aufgeklärt

und waren mit der neonatalen Behandlung einverstanden. Auf jede Opium-200-Gabe erfolgte nach ca. 30–45 Minuten eine weitere Kontrollerhebung des Finnegan Scores. Bei allen vier Säuglingen lagen die Werte nach Reevaluierung jeweils deutlich unterhalb der pharmakologischen Indikationsschwelle.

Ein anamnestisch dokumentiertes Argument der Mütter gegen den primären pharmakologischen Therapiebeginn mit Tinctura opii lautete:

„Ich Sorge mich vor dem Einsatz von harten Mitteln bei meinem Baby, weil es gleich nach der Geburt auf Droge gesetzt wird.“ (wörtliches Zitat einer abhängigen Mutter)

Gleichzeitig fürchteten sie den drohenden Entzug bei ihrem Kind. Jede dieser Frauen hat mehrmals einen Entzug mit all seinen Folgen erlebt. Selbstverständlich ist ihnen bewusst, dass sie selbst für das Abstinenzsyndrom ihres Kindes verantwortlich sind.

Hier zeigt sich das große Spannungsfeld der abhängigen Mütter nach der Entbindung.

Zusammenfassend waren Schweregrad und Verlauf des Entzugssyndroms bei den primär homöopathisch behandelten Kindern der Untergruppe 1.a günstiger als bei den ausschließlich konventionell therapierten Säuglingen der Gruppe 2.

iv. Untergruppe 1.b „Tinctura opii → Opium C200“ versus Gruppe 2 „Tinctura opii“

Die Kinder mit primärer konventioneller Therapie und zusätzlicher homöopathischer Begleit-Behandlung (Gr.1.b) hatten den höheren maximalen Finnegan Score (20,8 vs. 17,6 Punkte), benötigten höhere Tinctura-opii-Dosen (0,50 vs. 0,34 mg/kg KG/Tag) und hatten mehr Boli-Bedarf (6 vs. 1 Patient) von Tinctura opii im Gegensatz zu den ausschließlich konventionell therapierten Säuglingen. Zusätzlich war die Dauer der Tinctura-opii-Behandlung (23,3 vs. 13,9 Tage) sowie des Krankenhausaufenthalts (30 vs. 20 Tage) länger. Dabei sind diese höheren Werte Ausdruck des schwerwiegenderen Entzugssyndroms.

Besonders auffällig war, dass trotz pharmakologischer Therapie ab dem 2. Lebenstag der Finnegan Score in der primär konventionell und sekundär homöopathischen Gruppe weiter anstieg und sein Maximum erst am 7. Lebenstag erreichte im Gegensatz zu ausschließlich konventionelle Gruppe (pharm. Therapiebeginn am 2. Lebenstag, Finnegan Score max. am 3. Lebenstag). Diese Beobachtung verstärkt ebenfalls den Eindruck des von Beginn an schwereren Entzugssyndroms bei den homöopathisch begleitenden Kindern im Gegensatz zu den ausschließlich konventionell behandelten Säuglingen.

Eine statistische Signifikanz ergab sich für Finnegan Score max. ($p=0,004$), Patienten mit Bolus-Bedarf Tinctura opii (0,004), Behandlungs- ($<0,001$) und Krankenhausaufenthaltsdauer ($<0,001$).

Auffällig war, dass als einziger Parameter die Anzahl der Patienten mit sekundärer Phenobarbital-Therapie bei den ausschließlich konventionell therapierten Kindern höher (6 vs. 2 Patienten) war als bei den begleitend homöopathischen Kindern.

Die Indikation zur Phenobarbital-Behandlung in Kombination mit Morphinpräparaten ist ein entzugsassoziertes zerebrales Krampfgeschehen so wie die Unbeherrschbarkeit des neonatalen Entzugs nach erreichter Maximaldosis von Opiaten. [142]

In unserem Studienkollektiv hatte nur ein Kind von 8 Phenobarbital-therapierten Kindern einen Krampfanfall. Häufiger wurde das Barbiturat eingesetzt, weil der Finnegan Score durch den Versuch des Reduzierens („Ausschleichen“) der Tinctura-opii-Dosis erneut anstieg oder trotz kontinuierlicher Steigerung der Morphin-Dosis es zur Verschlechterung der Symptomatik mit deutlich erhöhtem Muskeltonus kam. Ein weiterer Grund für den Einsatz von Phenobarbital als Zweit-Medikation in unserem Kollektiv war rezidivierend auftretende Bradykardien unter Tinctura-opii-Therapie.

Insgesamt betrachtet hatte die Phenobarbital-Behandlung zusätzlich zur Tinctura-opii-Therapie in unserem Kollektiv einen günstigen Effekt auf den Entzug. Die Symptome waren schwächer

und die Tinctura-opii-Dosis und Behandlungsdauer geringer. In einer US-amerikanischen Studie konnte dieser Effekt ebenfalls nachgewiesen werden. [35]

Zusammenfassend waren die primär konventionell und homöopathisch begleitend behandelten Kinder an einem schwerwiegenderen Drogenentzug erkrankt als die ausschließlich konventionell therapierten Kinder. Diese gleichsinnigen Unterschiede wurden ebenfalls beim Vergleich zwischen Gruppe 1 und 2 gemacht (s. 4.3.4.1).

Der sekundäre Einsatz einer homöopathischen Begleitbehandlung beim Entzugssyndrom deutet darauf hin, dass die Symptome trotz maximaler pharmakologischer Therapie nicht ausreichend gebessert wurden und eine Kontrolle der exazerbierten Symptome (vermehrte Unruhephasen und Schreiattacken) durch komplementäre Maßnahmen versucht wurde.

Eine tabellarische Zusammenfassung dieses Kapitels mit den beschriebenen Unterschieden zwischen allen Therapie-Gruppen ist im folgenden Abschnitt 4.3.4.3 zu finden.

4.3.4.3 Übersichtstabelle zum Vergleich aller Therapie-Gruppen

Die Tabelle 43 zeigt den Vergleich aller Therapie-Gruppen. Die Ziffern (0 bis ± 9) geben die Verteilung der günstigeren bzw. ungünstigeren von insgesamt neun klinischen Studien-Parametern an (max. Finnegan Score (=FS) / Zeitpunkt max. FS / FS bei Therapiebeginn / Therapiebeginn mit Tinct. opii / max. Tagesdosis Tinct. opii / Patienten-Zahl mit Bolus-Bedarf Tinct. opii / Patienten-Zahl mit sekundärer Phenobarbital Therapie / Dauer der Behandlung mit Tinct. opii / Dauer des Krankenhausaufenthaltes).

Die gleichverteilten Parameter sind nicht in der Tabelle dargestellt, sondern ergeben sich aus der Differenz der Ziffern und der Gesamtzahl von neun Parametern.

„+“ = **günstiges** Ergebnis in Bezug auf Schwere, Therapie und Verlauf des Krankheitsbilds
Je höher die Anzahl der „+“-Ziffern, desto milder und besser verlief der Entzug.

„-“ = **ungünstiges** Ergebnis in Bezug auf Schwere, Therapie und Verlauf des Krankheitsbilds
Je höher die Anzahl der „-“-Ziffern, desto schlechter und schwerer verlief der Entzug.

Beispiele

Vergleich Untergruppe 1.a versus Gruppe 2

In der Untergruppe 1.a sind 6 von 9 Parametern besser („+ 6“) als in der Gruppe 2. Ein Wert ist in der Untergruppe 1.a („-1“) schlechter als in Gruppe 2. Zwei Werte sind in beiden Gruppen gleich (keine Ziffer in der Tabelle, ergibt sich aus der Differenz 7 zu 9). Insgesamt sind Schwere, Therapie und Verlauf des neonatalen Entzugs bei den Kindern mit primär homöopathischer Behandlung (Untergruppe 1.a) günstiger als bei den ausschließlich konventionell therapierten Kindern (Gruppe 2).

Vergleich Untergruppe 1.b versus Gruppe 2

In der Untergruppe 1.b sind 7 von 9 Parametern schlechter („- 7“) als in Gruppe 2. Ein Wert („+ 1“) ist in Untergruppe 1.b besser als in Gruppe 2. Ein Wert ist in beiden Gruppen gleich (Differenz von 8 (7 schlechter und 1 besser) zu 9). Das Gesamtergebnis spricht für einen ungünstigeren Krankheitsverlauf bei den Kindern mit primär konventioneller und sekundärer homöopathischer Behandlung (Untergruppe 1.b) in Gegensatz zu denen mit ausschließlich pharmakologischer Therapie (Gruppe 2).

Tabelle 43: Vergleich aller Therapie-Gruppen
Jede Gruppe wurde auf 9 Parameter (P.) getestet

Gruppe	1.a	1.b	2	3
	Op. C200 oder Op. C200 → Tinc. opii	Tinct. opii → Op. C200	Tinct. opii	keine Therapie
1.a	entfällt	+ 8 P.	+ 6 P.	0
		0	- 1 P.	- 8 P.
1.b	0	entfällt	+ 1 P.	0
	- 8 P.		- 7 P.	- 9 P.
2	+ 1 P.	+ 7 P.	entfällt	0
	- 6 P.	- 1 P.		- 8 P.
3	+ 8 P.	+ 9 P.	+ 8 P.	entfällt
	0	0	0	

4.3.4.4 Schlussfolgerung

Insgesamt betrachtet, lassen sich in unserer Studie deskriptiv Vorteile (geringerer maximaler Finnegan Score, Verkürzung der Behandlungsdauer mit Tinctura opii und des Krankenhausaufenthalts, keine Bolus-Gaben Tinctura opii oder zusätzliche Phenobarbital-Medikation notwendig) bei den Kindern erkennen, die primär mit Opium C200 behandelt wurden im Vergleich zu Kindern, die ausschließlich konventionell behandelt wurden. Natürlich muss berücksichtigt werden, dass es sich hierbei um eine sehr kleine Fallzahl handelt bei der statistisch signifikante Ergebnisse nicht erwartet werden können.

Die auf klinischer Erfahrung basierende Annahme, dass eine begleitende homöopathische Behandlung mit Opium C200 bei den Kinder angewendet wird, die trotz bestehender pharmakologischer Therapie unter erneuten oder zunehmenden Entzugssymptomen litten, konnte in unserer Studie mit signifikanten Ergebnissen bestätigt werden.

Entsprechend mehrjähriger klinischer Erfahrung mit der homöopathischen Begleit-Behandlung des neonatalen Entzugssyndroms am Dr. von Haunerschen Kinderspital der LMU München zeigt die erste Gabe von Opium C200 meist einen raschen Effekt: die Kinder beruhigen sich prompt und schlafen ein. Bei erneuter Unruhe zeigt die zweite Gabe eine verzögerte Reaktion, eine dritte Gabe Opium C200 bleibt oft wirkungslos. Dann ist neben der pharmakologischen Medikation eine individuell gewählte homöopathische Folgearznei notwendig. [103]

Dieser spezifische Verlauf ist kein allgemeingültiges Phänomen in der Homöopathie, sondern steht im Zusammenhang mit der Begleit-Behandlung des neonatalen Entzugssyndroms mit Opium C200. Nach klinischen Erfahrungen am Dr. von Haunerschen Kinderspital handelt es sich hierbei um Beobachtungen bei den Kindern, die zusätzlich zur Tinctura-opii-Behandlung sekundär Opium C200 erhalten haben. Eine vergleichbare Beobachtung bei allen primär homöopathisch behandelten Kindern konnte nicht gemacht werden.

Bei fehlender Reaktion auf eine primär homöopathische Behandlung sollte abhängig vom Krankheitszustand des Neugeborenen und vom Finnegan Score mit der konventionellen Medikation begonnen werden.

4.3.5 Entlassungs-Kategorien und Gesichtspunkte zur mittel- und langfristigen Entwicklung

In unserer Studie wurden 54 (81%) Kinder nach ihrem stationären Aufenthalt zu den leiblichen Eltern bzw. zu einem Elternteil nach Hause oder in eine betreute Wohneinrichtung entlassen. 10 (15%) kamen aufgrund psychosozialer Instabilität der Familienverhältnisse in eine Pflegefamilie (n=6), in ein Kinderheim (n=3) oder wurden adoptiert (n=1).

Diese proportionale Verteilung stimmt mit Angaben aus der Literatur überein. [86, 70]

3 (5%) Kinder unseres Kollektivs wurden zur Fortführung ihrer pharmakologischen Behandlung in ein anderes Krankenhaus verlegt.

Eine Langzeitbeobachtung der Säuglinge nach der Entlassung war nicht Bestandteil unserer Studie. Die folgenden Ergebnisse entstammen anderen, veröffentlichten Untersuchungen.

Trotz der positiven Entwicklung der Kinder nach der primären Entlassung in die leiblichen Familien leben etwa 16% der Kinder von Drogenabhängigen nach dem ersten Lebensjahr und 25% nach dem 3. Lebensjahr in einer Pflege-/Adoptivfamilie. [73]

Bei ca. 15% der drogenabhängigen Mütter erfolgt ein Entzug des Sorgerechtes durch das Vormundschaftsgericht, da keine hinreichende Aussicht auf eine adäquate Betreuung durch die leiblichen Eltern besteht. [86]

Die Langzeitprognose bei drogenexponierten Kindern ist insgesamt schlechter als bei gesunden Kindern. In Nachbeobachtungen zeigen sie Verhaltensauffälligkeiten, Wahrnehmungsdefizite, schlechtere intellektuelle Leistungen und feinmotorische Beeinträchtigungen.

Zusätzlich gehören Kinder von drogenabhängigen Eltern zur Hochrisiko-Gruppe für die Entwicklung einer eigener Suchterkrankung. [86, 74, 47]

In welchem Ausmaß die Beeinträchtigungen Folgen der pränatalen Drogenexposition oder aber der inadäquaten postnatalen Entwicklung und Deprivation sind, kann bisher nicht abschließend geklärt werden. [86]

4.4 Ausblick

Bisher fehlen in der Literatur klinische Studien zur homöopathischen (Begleit-)Behandlung des neonatalen Drogenentzugssyndroms. Dennoch wird Opium C200 auch in anderen Kinderkliniken beim neonatalen Entzug mit entsprechenden Ergebnissen angewendet.

Diese retrospektive Analyse dient zur Bestandsaufnahme, die vor einer Wirksamkeitsstudie durchgeführt werden sollte. Die in der hier vorgelegten Studie beobachteten Effekte einer homöopathischen Therapie mit Opium C200 bei Manifestation des neonatalen Drogenentzugssyndrom sollte in prospektiven, doppelblinden, randomisierten Studien mit dem Potenzial signifikanter Aussagekraft weiter untersucht werden.

Eine solche zukünftige Studie muss auf einem größeren Datenfundament stehen:

Zu diesem Zweck wurde aus Kliniken, Substitutionspraxen und sozialpädagogischen Einrichtungen in München, die drogenabhängige bzw. substituierte Schwangere betreuen, ein Netzwerk erstellt.

Darüber hinaus war die Ausarbeitung einer Patienteninformation, Einwilligungserklärung zum Datenschutz und eines Dokumentationsblattes zur primär homöopathischen Behandlung mit Opium C200 beim neonatalen Drogenentzug für zukünftige Projekte Bestandteil dieser Studie (siehe Anhang 6.3 und 6.4).

5. Zusammenfassung

Das neonatale Drogenentzugssyndrom bzw. neonatale Abstinenzsyndrom (NAS) ist bedingt durch den illegalen Drogenkonsum (z.B. Heroin) und/oder durch die Einnahme eines legalen Drogensatzstoffes im Rahmen einer Substitutionstherapie mit opiathaltigen Medikamenten (z.B. Methadon, Buprenorphin) der Mutter während der Schwangerschaft. Durch diese pränatale Drogenexposition entwickelt das ungeborene Kind eine Abhängigkeit. Postnatal führt die Drogenabstinenz beim Neugeborenen zur Entzugssymptomatik mit zentralnervösen, respiratorischen, gastrointestinalen und anderen autonomen Dysfunktionen. Zur Beurteilung des Schweregrads des NAS und der Indikation zur pharmakologischen Therapie wird ein klinisches Bewertungssystem, der sog. Finnegan Score, verwendet. Zur Behandlung werden zunächst supportive Maßnahmen (u.a. reizarme Umgebung, festes Einwickeln sog. „Pucken“, intensiver Mutter-Kind-Kontakt, zahlreiche kleine hochkalorische Mahlzeiten) eingesetzt.

Bei Symptomzunahme wird eine pharmakologische Therapie mit Tinctura opii oder Morphin-Hydrochlorid, ggf. in Kombination mit Phenobarbital begonnen.

In dieser retrospektiven Studie werden Krankheitsbild, Therapie und Prognose des NAS sowie ein begleitender homöopathischer Therapie-Ansatz an einem definierten Patientenkollektiv (Geburtsjahrgänge 2010–2016) dargestellt. Gleichzeitig soll diese Arbeit als Bestandsaufnahme zur Vorbereitung weiterführender, ggf. prospektiver Untersuchungen zur vergleichenden Bewertung der verschiedenen Therapiemöglichkeiten dienen.

Es wurden Daten von 67 Kindern mit der Diagnose eines NAS (ICD-10 Code: P96.1) des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München erhoben. Zusätzlich wurden anamnestische Angaben der drogenabhängigen Mütter zu Schwangerschaft, Geburt, Konsumspektrum und Komorbiditäten erfasst. Neben der konventionellen Therapie unseres Studienkollektivs bestand zusätzlich ein komplementärmedizinisches Angebot in der Kinderklinik der LMU. Dieses beinhaltete eine begleitende homöopathische Behandlung mit Globuli (Saccharose-Kügelchen).

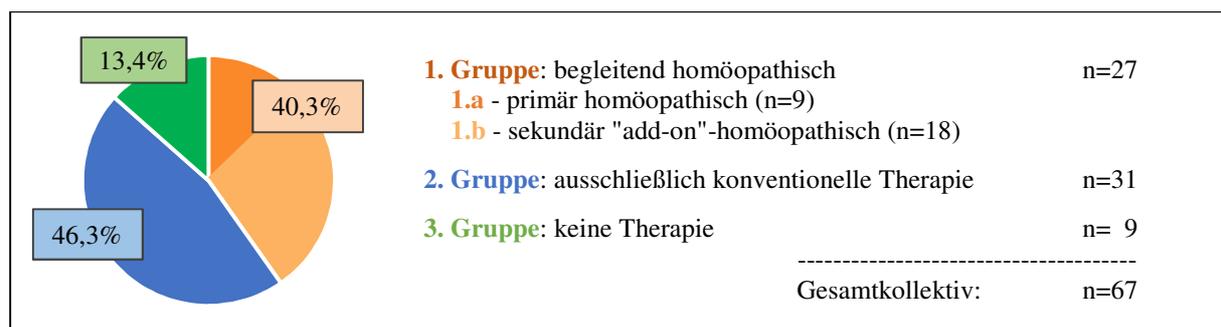
Die Homöopathie, begründet von Samuel Hahnemann, ist eine ärztliche Therapieform mit Einzelarzneien, die an gesunden Personen geprüft und in potenziierter Form nach der Ähnlichkeitsregel verordnet werden. Ihre historische Entwicklung und gegenwärtige Praxis werden in einem einleitenden Kapitel zusammenfassend vorgestellt.

Zur deskriptiven Auswertung wurde das Studienkollektiv in Therapie-Gruppen unterteilt:

Die erste Gruppe (n=27) wurde begleitend homöopathisch behandelt, wobei Kinder entweder primär homöopathisch (n=9, Gr.1.a) und im Verlauf konventionell oder primär konventionell und erst sekundär „add-on“-homöopathisch (n=18, Gr.1.b) behandelt wurden.

Die zweite Gruppe (n=31) wurde ausschließlich konventionell therapiert und die dritte Gruppe (n=9) erhielt weder eine homöopathische noch eine konventionelle Therapie (s. Abb. 18).

Abbildung 18: Anzahl der Patienten in den einzelnen Therapie-Gruppen



Ergebnisse zum Gesamtkollektiv:

Drogenabhängige Mütter

Das mittlere Alter der drogenabhängigen Frauen bei der Entbindung (54% Primiparae) betrug 30,5 Jahre. Die Rate der Fehlgeburten (28%) und Schwangerschaftsabbrüche (18%) war hoch. Die Mehrzahl der Schwangeren (88%) gab Nikotin-Gebrauch an. Fast alle (94%) Patientinnen wurden mit einem legalen Drogenersatzstoff substituiert, davon überwiegend Levomethadon (72%), weniger Buprenorphin (19%). Zusätzlich zur Substitutionstherapie bestand bei mehr als der Hälfte (52%) der Schwangeren Beigebrauch (absteigende Reihenfolge: Heroin, Cannabis, Benzodiazepine, Alkohol, Kokain). Wenige (6%) Schwangere waren nicht substituiert, sondern konsumierten ausschließlich illegale Opioide und andere psychotrope Suchtmittel. Ferner waren die Raten der Hepatitis-C (66%) und HIV-Infektionen (6%) stark erhöht.

Neugeborene mit NAS

Im Vergleich zu Literaturangaben ergab unsere Studie eine höhere Inzidenz des NAS (2,4 Fälle pro 1.000 Neugeborene/Jahr vs. 2,0/1.000). Des Weiteren zeigte sich ein verschobenes Geschlechterverhältnis mit einem hohen Anteil (63%) an weiblichen Neugeborenen (Deutschland 2016 Mädchen: ca. 49%). Die Frühgeburtsrate unseres Kollektivs (13%) war deutlich höher als in der deutschen Gesamtbevölkerung (ca. 9%). Die Medianwerte der Geburtsmaße mit Gewicht (2910g), Länge (49cm) und Kopfumfang (33,5cm) unserer Probanden lagen zwischen der 3. und 25. Perzentile und damit im unteren Normbereich. Im Einzelnen lagen aber viermal so viele Neugeborene (40%) unter der 10. Gewichts- (Hypotrophie!) und fünfmal so viele (16%) unter der 3. Kopfumfangsperzentile (Mikrozephalie!).

Prä- und postnatale Faktoren mit Einfluss auf NAS:

Levomethadon- versus Buprenorphin-Exposition

Beim Gruppen-Vergleich fielen alle klinischen Parameter nach pränataler Buprenorphin-Substitution günstiger aus als bei Levomethadon. Besonders bemerkenswert war, dass 30% der Kinder (4 von 13) nach pränataler Buprenorphin-Substitution keine pharmakologische Therapie benötigten, im Gegensatz zu 15% in der Levomethadon-Gruppe (7 von 41). Jedoch waren alle Unterschiede nicht statistisch signifikant.

Hepatitis-C und/oder HIV- Exposition

Pränatal waren 28% Kinder mit einer mütterlichen Hepatitis-C und/oder HIV-Infektion (positiver Antikörper + RNA-Nachweis im Blutspiegel der Mutter) exponiert. Alle klinischen Parameter fielen in der Expositions-Gruppe ungünstiger aus als in der nicht-exponierten. Insbesondere die Dauer der pharmakologischen Behandlung und des Krankenhausaufenthaltes waren bei diesen Kindern signifikant länger als bei den nicht-exponierten Säuglingen.

Muttermilch-versus Formelmilchernährung

Der geringere Anteil (37%) der Kinder wurden mit Muttermilch ernährt. Dennoch fielen alle klinischen Parameter in der Muttermilch-Gruppe günstiger aus als in der Formelmilch. Auffallend war die deutlich kürzere Dauer der pharmakologischen Behandlung bei den muttermilch-ernährten Kindern. Alle Unterschiede waren statistisch signifikant.

Einfluss der **Therapie** auf NAS:

Vergleich der Therapie-Gruppen

Alle Patienten zeigten milde bis starke Entzugssymptome. 13% der Kinder benötigten keine Behandlung, weil sie zu keinem Zeitpunkt einen Finnegan Score von über 11 Punkten erreichten und somit keine Indikation zur pharmakologischen Therapie bestand. 87% des Studienkollektivs wurde konventionell und/oder homöopathisch behandelt.

Die Mehrzahl der Kinder wurde ab dem 2. Lebenstag pharmakologisch und ab dem 15. Lebenstag begleitend homöopathisch behandelt.

Veranlassung für eine sekundäre homöopathische Begleitbehandlung mit wenigen Einzelgaben Opium C200 war ein schweres und protrahiert verlaufendes NAS mit anhaltender Unruhe und Schreiattacken oder ein erneutes Auftreten von Symptomen unter bereits bestehender konventioneller Therapie. Die Kinder (Gruppe 1.b) hatten einen deutlich höheren Finnegan Score, benötigten mehr und länger Tinctura opii und hatten einen längeren Krankenhausaufenthalt. All diese Parameter waren statistisch signifikant ungünstiger als bei ausschließlich konventionell therapierten Kindern. Auffallend war, dass trotz pharmakologischer Therapie am 2. Lebenstag der Finnegan Score weiterhin anstieg und sein Maximum erst am 7. Lebenstag erreichte. All diese Merkmale waren Ausdruck des höheren Schweregrades des NAS.

Besondere Bedingungen bestanden im Geburtsjahrgang 2015:

Neun (13%) der 67 Kinder wurden im Rahmen eines individuellen Heilversuchs primär homöopathisch mit wenigen Gaben Opium C200 behandelt. Vier von diesen benötigten daraufhin keine konventionelle Therapie.

Die primär homöopathisch behandelten Kinder (Gruppe 1.a) entwickelten ein milderes Entzugssyndrom und einen günstigeren Verlauf als die Kinder mit erst sekundärer homöopathischer „Add-on“-Therapie (Gruppe 1.b). Erstere hatten einen niedrigeren Entzugs-Score, benötigten weniger pharmakologische Medikamente und die Dauer der konventionellen Behandlung und des Krankenhausaufenthaltes waren kürzer. Die genannten Unterschiede waren statistisch signifikant. Allerdings ist ein Selektionseffekt in der deskriptiven retrospektiven Analyse nicht auszuschließen.

Auch der Vergleich der ausschließlich konventionell (Gruppe 2) mit den primär homöopathisch behandelten Kindern (Gruppe 1.a) ergab die gleichsinnigen Unterschiede zugunsten der letzteren, allerdings überwiegend ohne statistische Signifikanz. Auch hier muss der oben genannte Selektionsfaktor berücksichtigt werden.

Entlassungskategorien

Die Mehrzahl (81%) der Kinder konnten zu ihren leiblichen Eltern bzw. zur Mutter (nach Hause oder in eine betreute Wohneinrichtung) entlassen werden. Wenige kamen (15%) in eine Pflege- oder Adoptivfamilie bzw. in ein Kinderheim oder wurden wegen weiterbestehender Notwendigkeit pharmakologischer Behandlung in ein anderes Krankenhaus verlegt (4%).

Schlussfolgerung und Ausblick:

Zusammenfassend betrachtet wurden bekannte anamnestische Daten aus der Literatur zu drogenexponierten Kindern und deren abhängigen Müttern in dieser Studie bestätigt. Die pränatale Substitution mit Buprenorphin, die Vermeidung der Hepatitis-C/HIV-Infektion und die Muttermilch-Ernährung sind assoziiert mit einem milderen Entzugssyndrom und günstigeren Therapieverlauf und sollten unter Berücksichtigung mütterlicher Voraussetzungen gefördert werden. Abhängig vom Schweregrad sollte das NAS adäquat medikamentös behandelt werden. Die auf klinischer Erfahrung in der Kinderklinik der LMU basierenden Annahme, dass eine begleitende homöopathische Behandlung vor allem bei den Kindern eingesetzt wird, die trotz konventioneller Therapie weiterhin unter anhaltenden Unruhezuständen und Schreiattacken leiden, konnte in unserer Studie bestätigt werden. Die in dieser Studie beobachteten deskriptiven Vorteile einer primär homöopathischen Behandlung können Überlegungen zur Modifikation der konventionellen Entzugstherapie anregen. Jedoch müssen die in unserer Studie beobachteten Effekte zukünftig in prospektiven Studien mit größerer Patientenzahl und ausreichender statistischer Aussagekraft verifiziert werden.

6. Anhang

6.1 Finnegan Score Muster

(Säuglingsstation Dr. von Haunersches Kinderspital, LMU München)

FINNEGAN-SCORE		Datum	Uhrzeit
Patientenetikett			
Station:			
Symptom			
Schrilles Schreien (0–3 Punkte)			
Schlafen postprandial (3h=1Pkt, 2h=2Pkt, <1h=3Pkt)			
Tremor (n. Störg=2, in Ruhe leicht=3, mäßig=4)			
Muskelfonus erhöht (leicht 3Pkt., deutlich 6 Pkt.)			
Myokloni (3 Pkt.)			
Moro (stark =2Pkt., extrem=3Pkt.)			
Krampfanfälle (8 Pkt.)			
Schwitzen vermehrt (1 Pkt.)			
Fieber (bis 38,3 °C=1Pkt, >38,3 °C=2 Pkt.)			
Gähnen häufig (1 Pkt.)			
Atemfrequenz > 60/Min (1Pkt.)			
Dyspnoe, Einziehungen (2 Pkt.)			
Marmoriertes Aussehen (1 Pkt.)			
Niesen (1Pkt.)			
Verstopfte Nase (2 Pkt.)			
Hautabschürfungen (1Pkt.)			
Trinkschwäche (2 Pkt.)			
Übermäßiges Saugen (1Pkt.)			
Erbrechen (leicht=2 Pkt., im Schwall=3 Pkt.)			
Stühle (dünn=2 Pkt., wässrig=3Pkt.)			
Gesamtsumme			

6.2 Symptom-Register

(Nummerierung 1–25: Reihenfolge 1–20 entspricht dem Finnegan Score Muster der Kinderklinik LMU München, 21–25 sind zusätzliche Merkmale anderer Scores)

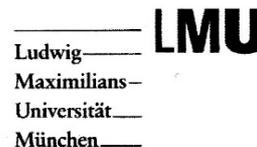
1	Schrilles Schreien
2	Schlafen postprandial
3	Tremor
4	Erhöhter Muskeltonus
5	Myoklonie
6	Gesteigerter Moro-Reflex
7	Krampfanfall
8	Vermehrtes Schwitzen
9	Fieber
10	Häufiges Gähnen
11	Erhöhte Atemfrequenz
12	Dyspnoe, Einziehungen
13	Marmoriertes Aussehen
14	Niesen
15	Verstopfte Nase
16	Hautabschürfungen
17	Trinkschwäche
18	Übermäßiges Saugen
19	Regurgitation, Erbrechen
20	Diarrhö
21	Gedeihstörungen bzw. Gewichtsverlust
22	Reizbarkeit ohne Schreien
23	Reizbarkeit (Besserung durch Füttern oder Kuscheln)
24	Neonatal Narcotics Withdrawal Index: Mehrere respiratorische, gastrointestinale und neurologische Symptome in einem Parameter zusammengefasst (Niesen, Diarrhö, verstopfte Nase, Schwitzen, Trinkschwäche, Gewichtsverlust, Hautabschürfungen, vermehrtes Speicheln, häufiges Gähnen, lokale /generalisierte Krampfanfälle)
25	Neonatal Withdrawal Inventory: Mehrere neurologische Symptome in einem Parameter zusammengefasst (Reizbarkeit, Schreien oder Trinkschwäche, Hautabschürfungen, kontinuierliches Schreien)

6.3 Patienteninformation und Einwilligungserklärung

(Vorbereitung für zukünftige Projekte)

Klinikum der Universität München

Kinderklinik und Poliklinik
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Direktor: Prof. Dr. med. Christoph Klein
Lindwurmstr. 4
80337 München



Dr. med. Sigrid Kruse

Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin und Leiterin des Bereiches Homöopathie
am Dr. von Haunerschen Kinderspitals

Lindwurmstraße 4
D - 80337 München

Tel: 089/4400-57724 • Fax: 089/4400-52151 • E-Mail: sigrid.kruse@med.uni-muenchen.de

Elterninformation und Einwilligungserklärung

Titel der klinisch- experimentellen Studie:

**Untersuchung der Effektivität einer einmaligen Gabe der Testsubstanz
Opium C200 beim neonatalen Drogenentzugssyndrom**



Liebe Mutter, lieber Vater,

es ist möglich, dass bei Ihrem Kind nach der Geburt ein Entzugssyndrom auftreten kann.

Je nach Ausprägung der Symptome wird eventuell eine medikamentöse Therapie notwendig sein, um den Entzug und die Beschwerden ihres Kindes zu mildern. Neben dieser Therapie gibt es die Möglichkeit, den Entzug mit homöopathischen Mitteln begleitend zu behandeln.

Homöopathie ist eine ganzheitliche Behandlungsmethode mit Ausgangssubstanzen aus dem Pflanzen-, Mineral- und Tierreich. Die Einzelmittel werden in besonderer Weise hergestellt (Potenzierung) und als kleine Globuli (Zuckerkügelchen) verabreicht. Die homöopathische Behandlung vermittelt dem Körper Impulse, seine Selbstheilungskräfte zu aktivieren. Sie ist eine sanfte Medizin ohne Nebenwirkungen. Die Homöopathie hat das Ziel, die Selbstheilungskräfte des Organismus anzuregen und eine rasche, dauerhafte und sanfte Heilung im Körper zu unterstützen. Die Effektivität der homöopathischen Testsubstanz Opium C200 soll mit dieser Studie untersucht werden. Ihr Baby erhält dafür bei einer bestimmten Stärke von Entzugssymptomen, gemessen auf einer standardisierten Skala (Finnegan-Score), einmalig 1 x 3 Globuli (Zuckerkügelchen) in den Mund. Diese haben die Größe eines Zuckerkrystals, schmecken süß und lösen sich innerhalb von ca. 20 Sekunden im Mund des Kindes auf. Nach 30 Minuten werden die Symptome erneut erhoben und dokumentiert. Dem Kind wird keine standardisierte Therapie vorenthalten, es ist lediglich eine zusätzliche Möglichkeit, den Entzug zu mildern und die Beschwerden Ihres Kindes rasch zu lindern.

Die homöopathische Therapie ist für Ihr Kind sehr gut verträglich und frei von Risiken und Nebenwirkungen.

Freiwilligkeit:

An dieser Studie nehmen Sie freiwillig teil. Ihr Einverständnis können Sie jederzeit ohne Angaben von Gründen widerrufen; dann werden sämtliche Daten vernichtet. Der Widerruf bzw. die Nichtteilnahme hat keine Auswirkungen auf die medizinische Betreuung.

Erreichbarkeit der Studienleiterin:

Sollten Sie Fragen haben, so können Sie sich jederzeit an die Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin Dr. med. Sigrid Kruse, Leiterin des Bereichs Homöopathie am Dr. von Haunerschen Kinderspital, Lindwurmstr. 4 in 80337 München unter der Telefonnummer: 089/4400-57724, Mobilnummer: 0176-83038848, Fax: 089/4400-52151 oder E-Mail: sigrid.kruse@med.uni-muenchen.de wenden.

Schweigepflicht und Datenschutz:

Alle Personen, welche Sie und Ihr Neugeborenes im Rahmen dieser Studie betreuen unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht oder sind auf das Datengeheimnis verpflichtet. Bei wissenschaftlichen Studien werden persönliche Daten und medizinische Befunde über Sie und Ihr Kind erhoben und in verschlüsselter Form (weder Ihr Name noch Ihre Initialen oder das exakte Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode) verarbeitet. Die Untersuchungsergebnisse sollen in verschlüsselter Form in wissenschaftlichen Veröffentlichungen verwendet werden. Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten gewährleistet. Es wird darauf hingewiesen, dass keine verschuldensunabhängige Versicherung abgeschlossen wird.

Soweit es zur Kontrolle der korrekten Datenerhebung erforderlich ist, dürfen autorisierte Personen (Studienleiterin: Dr. med. Sigrid Kruse) Einsicht in die studienrelevanten Teile der Krankenakte nehmen.

.....
Datum, Unterschrift der Patientinmutter

.....
Datum, Unterschrift des Patientenvaters

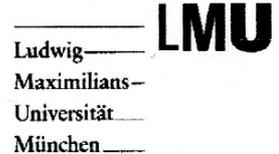
.....
Datum, Unterschrift der/des Sorgeberechtigten

.....
Datum, Ort

.....
Unterschrift Dr. med. Sigrid Kruse (Studienleiterin)

Klinikum der Universität München

Kinderklinik und Poliklinik
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Direktor: Prof. Dr. med. Christoph Klein
Lindwurmstr. 4
80337 München



Dr. med. Sigrid Kruse

Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin und Leiterin des Bereiches Homöopathie
am Dr. von Haunerschen Kinderspitals
Lindwurmstraße 4
D - 80337 München
Tel: 089/4400-57724 • Fax: 089/4400-52151 • E-Mail: sigrid.kruse@med.uni-muenchen.de

Elterninformation und Einwilligungserklärung

Patientenbarcode

Titel der klinisch-experimentellen Studie:

Untersuchung der Effektivität einer einmaligen Gabe der Testsubstanz Opium C200 beim neonatalen Drogenentzugssyndrom

Inhalt, Vorgehensweise, Risiken und Ziel des obengenannten Studie sowie die Befugnis zur Einsichtnahme in die erhobenen Daten hat mir Dr..... ausreichend erklärt.

Ich hatte die Gelegenheit Fragen zu stellen und habe hierauf Antworten erhalten.

Ich wurde über die Freiwilligkeit der Teilnahme mündlich und schriftlich informiert und ich hatte ausreichend Zeit, mich für oder gegen die Teilnahme am Projekt zu entscheiden.

Eine Kopie der unterschriebenen Patienteninformation und Einwilligungserklärung zur Teilnahme wurde mir ausgehändigt.

Ich bin mit der Erhebung und Verwendung persönlicher Daten und Befunde nach Maßgabe der Elterninformation sowie der Einwilligungserklärung einverstanden.

Ich willige in die Teilnahme an der Studie hiermit ein.

.....
Datum, Unterschrift der Patientenuutter

.....
Datum, Unterschrift des Patientenvaters

.....
Datum, Unterschrift der/des Sorgeberechtigten

.....
Ort, Datum

.....
Unterschrift Dr. med. Sigrid Kruse (Studienleiterin)

Information und Einwilligungserklärung zum Datenschutz

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten.

Bei wissenschaftlichen Studien werden persönliche Daten und medizinische Befunde über Sie und ihr Kind erhoben und in verschlüsselter Form (weder Ihr Name noch Ihre Initialen oder das exakte Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode) verarbeitet. Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten absolut gewährleistet. Die Eltern bzw. die/der Sorgeberechtigte können jederzeit und ohne Angabe von Gründen ihr Einverständnis zu Teilnahme an dem Projekt zurücknehmen, ohne dass ihnen hieraus Nachteile entstehen. Im Falle des Widerrufs Ihrer Einwilligung werden die verschlüsselten Daten irreversibel vernichtet. Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf die Studienleiterin Frau Dr. med. Sigrid Kruse beschränkt. Eine Entschlüsselung erfolgt lediglich in Fällen, in denen Ihre eigene Sicherheit erfordert oder falls es zu Änderungen in der wissenschaftlichen Fragestellung kommt. Es wird darauf hingewiesen, dass keine verschuldensunabhängige Versicherung abgeschlossen wird. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie folgende freiwillige Einwilligung voraus:

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene persönliche Daten und Krankheitsbefunde verschlüsselt erhoben werden und ohne Namensnennung und ohne das Geburtsdatum verarbeitet werden.
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass die autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Studienleiterin (Dr. med. Sigrid Kruse) in die erhobenen personenbezogenen Daten Einsicht nehmen darf, soweit dies für die Überprüfung des Projektes notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Arzt von seiner ärztlichen Schweigepflicht.

.....
Datum, Unterschrift der Patientinmutter

.....
Datum, Unterschrift des Patientenvaters

.....
Datum, Unterschrift der/des Sorgeberechtigten

.....
Ort, Datum

.....
Unterschrift Dr. med. Sigrid Kruse (Studienleiterin)

6.4 Dokumentationsblatt zum neonatalen Drogenentzug (Vorbereitung für zukünftige Projekte)

Vorgehensweise beim neonatalen Drogenentzugssyndrom:
(Finnegan-Score=FS)

```

    graph TD
      A[Unruhe beim Neugeborenen] --> B[Finnegan-Score > 11 P.]
      A --> C[Finnegan-Score < 11 P.]
      B --> D[1 x 3 Globuli Opium C200 p.o.]
      D --> E[nach 30 Min. FS Kontrolle]
      E --> F[Finnegan-Score < 11 P.]
      E --> G[Finnegan-Score > 11 P.]
      F --> H[Dokumentation  
Beobachten & Abwarten]
      G --> I[Konventionelle Therapie]
      I --> J[nach 30 Min. FS-Kontrolle]
  
```

Handschriftlicher Name mit Geburtsdatum oder Patientenbarcode

	Datum	Uhrzeit	FS	Schreien		Wach	
1 x 3 Globuli Opium C200				Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
n. 30 Min. FS-Kontrolle				Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
falls FS > 11 konvent. Therapie				Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
n. 30 Min. FS-Kontrolle				Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>

Notizen:

7. Verzeichnisse

7.1 Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung
anamnest.	anamnestisch
d	Tage
FASD	Fetale Alkoholspektrumstörung
FS	Finnegan Score
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
max.	maximal
mg	Milligramm
Mio.	Millionen
n	Anzahl
NAS	Neonatale Abstinenzsyndrom
Op. C200	Opium C200
Pat.	Patienten
Perz.	Perzentile
pharm.	pharmakologisch
p.i.	per inhalation
Pkt.	Punkte
p.n.	postnatal
p.o.	per os
SGA	Small For Gestational Age
SIDS	Sudden Infant Death Syndrome=Plötzliche Kindstod
s.k.	subkutan
s.	siehe
vs.	versus
vgl.	Vergleich
Tinct. opii	Tinctura opii
w/m	weiblich/männlich

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Finnegan Score Muster vom Dr. von Haunerschen Kinderspital, München [51].....	26
Abbildung 2:	Naturgetreue Zeichnung der Pflanzenteile des Schlafmohns [132].....	38
Abbildung 3:	Mohnsaft einer angeritzten Mohnkapsel Quelle: [144] mit freundlicher Genehmigung.....	39
Abbildung 4:	Samuel Hahnemann, porträtiert von seiner zweiten Frau Melanie d’ Hervilly (1835) Quelle: [77] mit freundlicher Genehmigung	46
Abbildung 5:	Herstellung homöopathischer Arzneien am Beispiel der C-Potenz modifiziert nach [60] (Verdünnungsverhältnis 1:100 pro Potenzierungsschritt).....	50
Abbildung 6:	Einteilung des Studienkollektivs in Therapie-Gruppen.....	59
Abbildung 7:	Häufigkeit zum Substanzkonsum in der Schwangerschaft.....	65
Abbildung 8:	Häufigkeitsverteilung der Substitutionsmedikamente in der Schwangerschaft (n=63).....	66
Abbildung 9:	Jahres-Inzidenzen der Geburtsjahrgänge 2010–2016 der Frauenkliniken LMU München	70
Abbildung 10:	Grafische Darstellung der Patienten-Anzahl ohne pharmakologische Therapiebedürftigkeit in der Levomethadon- und Buprenorphin-Gruppe	71
Abbildung 11:	Grafische Darstellung der signifikanten Unterschiede zwischen HCV-/HIV-Exposition versus Keine Exposition.....	72
Abbildung 12:	Graphische Darstellung der signifikanten Unterschiede zwischen Formel- versus Muttermilchernährung	73
Abbildung 13:	Grafische Darstellung der signifikanten Unterschiede zwischen Gruppe 1 und 2	76
Abbildung 14:	Graphische Darstellung der signifikanten Unterschiede zwischen Untergruppe 1.a und 1.b	79
Abbildung 15:	Grafische Darstellung der größten Unterschiede zwischen Untergruppe 1.a und Gruppe 2	80
Abbildung 16:	Graphische Darstellung der signifikanten Unterschiede zwischen Untergruppe 1.b und Gruppe 2	81
Abbildung 17:	Häufigkeitsverteilung der Entlassungs-Kategorien der Studien-Kinder.....	82
Abbildung 18:	Anzahl der Patienten in den einzelnen Therapie-Gruppen	103

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Symptome beim neonatalen Drogenentzugssyndrom [142, 62]	12
Tabelle 2: Vergleich Opiatabhängigkeit-/intoxikation versus Entzug [57, 65, 102, 17]	15
Tabelle 3: Differentialdiagnosen des neonatalen Drogenentzugssyndroms [142, 127, 81, 93].....	17
Tabelle 4: Symptome und Häufigkeitsverteilung beim Neugeborenen mit Drogenentzugssyndrom [62]	18
Tabelle 5: Biochemische Risikofaktoren für den Übertritt von Suchstoffen in die Muttermilch [36].....	23
Tabelle 6: Länder- und klinikspezifische Finnegan Score Grenzwerte zur Indikation der medikamentösen Therapie [62, 117, 167, 141, 168, 75, 43, 135, 111, 153]	28
Tabelle 7: Weitere Scores zur Beurteilung des neonatalen Drogenentzugssyndroms modifiziert nach [112], [51, 112, 131, 66, 180, 84,62]	31
Tabelle 8: Pharmakologische Eigenschaften „Morphin“ [96]	33
Tabelle 9: Pharmakologische Eigenschaften „Methadon“ [96]	34
Tabelle 10: Pharmakologische Eigenschaften „Buprenorphin“ [96]	34
Tabelle 11: Pharmakologische Eigenschaften „Phenobarbital“ [96]	35
Tabelle 12: Pharmakologische Eigenschaften „Diazepam“ [142, 65]	35
Tabelle 13: Pharmakologische Eigenschaften „Clonidin“ [96]	36
Tabelle 14: Vergleich der pharmakologischen Eigenschaften zwischen Morphin und Heroin [65, 67, 120, 121, 140, 69].....	41
Tabelle 15: Grundprinzipien der Homöopathie (siehe Kapitel 1.5.4) [42, 131]	43
Tabelle 16: Ähnlichkeit zwischen Krankheitsbild und Arzneimittelbild [107]	47
Tabelle 17: Charakteristische physische und psychische Symptome in einer Arzneimittelprüfung mit Opium [133, 174, 20]	53
Tabelle 18: Modalitäten (Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptomatik) [133, 174].....	54
Tabelle 19: Anzahl aller ein- und ausgeschlossenen Kinder	56
Tabelle 20: Kindliche und mütterliche Ausschlusskriterien mit der jeweiligen Anzahl der Kinder ...	57
Tabelle 21: Einteilung des Studienkollektivs in 3 Gruppen.....	58
Tabelle 22: Einteilung der Gruppe 1 in zwei Untergruppen.....	58

Tabelle 23: Maternale Daten.....	60
Tabelle 24: Neonatale Daten.....	61
Tabelle 25: Daten zum neonatalen Drogenentzug.....	62
Tabelle 26: Maternale Daten des Studienkollektivs (n=67).....	64
Tabelle 27: Kategorisierung des Konsums legaler und illegaler Substanzen in der Schwangerschaft (n=67)	65
Tabelle 28: Substitutionsdosis der Schwangeren für Levomethadon und Buprenorphin in mg/Tag... 66	
Tabelle 29: Anamnestiche Beigebrauch neben der Substitutionstherapie in der Schwangerschaft (n=63)	67
Tabelle 30: Anzahl der Hepatitis B-/C- und HIV-Infektionen bei opiatabhängigen Schwangeren.....	68
Tabelle 31: Neonatale Daten des Studienkollektivs (n=67).....	69
Tabelle 32: Geburtenzahl gesamt und der Neugeborenen des Studienkollektivs nach den Jahrgängen 2010 bis 2016 in den Frauenkliniken der LMU München.....	70
Tabelle 33: Gruppenvergleich pränatale Exposition mit Levomethadon versus Buprenorphin	71
Tabelle 34: Gruppenvergleich pränatale Hepatitis-C/HIV-Exposition versus Keine Exposition.....	72
Tabelle 35: Gruppenvergleich zwischen Formel- versus Muttermilchernährung.....	73
Tabelle 36: Vergleich der Studien-Parameter zwischen Gruppe 1, 2 und 3	75
Tabelle 37: Signifikanzen (=p-Wert) beim Therapie-Vergleich zwischen Gruppe 1 und 2	76
Tabelle 38: Vergleich der Studien-Parameter zwischen Untergruppe 1.a, 1.b und Gruppe 2	78
Tabelle 39: Signifikanzen (=p-Wert) beim Therapie-Vergleich zwischen Gruppe 1.a und 1.b	79
Tabelle 40: Signifikanzen (=p-Wert) beim Therapie-Vergleich zwischen Gruppe 1.a und 2	80
Tabelle 41: Signifikanzen (=p-Wert) beim Therapie-Vergleich zwischen Gruppe 1.b und 2	81
Tabelle 42: Vergleich der prä- und postnatalen Angaben der Geschwister	83
Tabelle 43: Vergleich aller Therapie-Gruppen	99

7.4 Literaturverzeichnis

1. Abdel-Latif ME, Pinner J, Clews S et al. (2006) Effects of breast milk on the severity and outcome of neonatal abstinence syndrome among infants of drug-dependent mothers. *Pediatrics* 117(6):e1163-9
2. ACOG Committee Opinion (American College of Obstetricians and Gynecologists) #303 (2004). Inappropriate use of the terms fetal distress and birth asphyxia. *Obstetrics and gynecology* 104(4):903
3. Agthe AG, Kim GR, Mathias KB et al. (2009) Clonidine as an adjunct therapy to opioids for neonatal abstinence syndrome. A randomized, controlled trial. *Pediatrics* 123(5):e849-56
4. akmosoph.com (2005) Samuel Hahnemann Arzt und Begründer der Homöopathik. Eine kurze Biografie über sein Leben & Schaffen. https://www.higher-solutions-for-your-health.com/support-files/biographie_samuel_hahnemann.pdf. Zuletzt geprüft 19. Juli 2018
5. Aktories K, Förstermann U, Forth W (2013) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker, 11., überarbeitete Auflage. Elsevier Urban & Fischer, München
6. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs (1998) Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics* 101(6):1079–1088
7. Amin ML (2013) P-glycoprotein Inhibition for Optimal Drug Delivery. *Drug target insights* 7:27–34
8. Aulbert E, Pichlmaier H, Albrecht H (Hrsg) (2012) Lehrbuch der Palliativmedizin. Mit 204 Tabellen. Kapiel 2 Symptombehandlung in der Palliativmedizin, S.180, 3., aktualisierte Aufl. Schattauer, Stuttgart
9. Backmund M., Meyer K. (2002) Drogenabhängigkeit und Schwangerschaft. *gynäkologische praxis, Zeitschrift für Frauenheilkunde und Geburtshilfe*, Hans Marseille Verlag GmbH München(26):705–7013
10. Backmund M., Meyer K., Grüneis V., Landwehr L., Welters S. (2004) Drogen während der Geburt und im Wochenbett. *gynäkologische praxis, Zeitschrift für Frauenheilkunde und Geburtshilfe*, Hans Marseille Verlag GmbH München(28):711–715
11. Bada HS, Sithisarn T, Gibson J et al. (2015) Morphine versus clonidine for neonatal abstinence syndrome. *Pediatrics* 135(2):e383-91
12. Bagley SM, Wachman EM, Holland E et al. (2014) Review of the assessment and management of neonatal abstinence syndrome. *Addiction science & clinical practice* 9(1):19
13. Bandelow B, Gruber O, Falkai P (2013) Kurzlehrbuch Psychiatrie, 2., überarb. u. akt. Aufl. 2013. SpringerMedizin. Springer, Berlin, Heidelberg
14. Bayerische Akademie für Sucht- und Gesundheitsfragen, BAS Unternehmengesellschaft haftungsbeschränkt (2014) Behandlung substituierter Frauen während der Schwangerschaft und Geburt. Ein Informationspapier für Gynäkologen, Pädiater und Hebammen. https://www.bas-muenchen.de/fileadmin/documents/pdf/Publikationen/Papiere/BAS_UG_Informationspapier_Behandlung_Substituierter_Schwangerschaft_Geburt_Sept_2014.pdf. Zuletzt geprüft 04. März 2019

15. Bayerische Akademie für Sucht- und Gesundheitsfragen, BAS Unternehmersgesellschaft haftungsbeschränkt (2016) Leitfaden für Ärzte zur substitions-gestützten Behandlung Opiatabhängiger. 3. vollständig überarbeitete Auflage. https://www.bas-muenchen.de/fileadmin/documents/pdf/Publikationen/Papiere/161013_GesamtSubstleifaden_final.pdf. Zuletzt geprüft 04. März 2019
16. Bayrische Akademie für Suchtfragen in Forschung und Praxis BAS e.V. (1999) Methadonsubstitution Opiatabhängiger: Spezielle Aspekte im Hinblick auf Schwangerschaft, Geburt und Kinder. Diskussionspapier - 1. Auflage - Dezember 1999. https://www.bas-muenchen.de/fileadmin/documents/pdf/Publikationen/Substitution_Muetter.pdf. Zuletzt geprüft 04. März 2019
17. Beubler E, Haltmayer H, Springer A (Hrsg) (2007) Opiatabhängigkeit. Interdisziplinäre Aspekte für die Praxis, 2. Aufl. Springer-Verlag/Wien, Vienna
18. Bio LL, Siu A, Poon CY (2011) Update on the pharmacologic management of neonatal abstinence syndrome. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 31(11):692–701
19. Blessing B (2010) Wege der homöopathischen Arzneimitteltherapie. Springer, Berlin, Heidelberg
20. Bleul G (Hrsg) (2009) Weiterbildung Homöopathie: Chronische Krankheiten - Verlaufsbeobachtung und zweite Verschreibung, 2., überarb. Aufl. Weiterbildung Homöopathie, eine Fachbuchreihe des Deutschen Zentralvereins Homöopathischer Ärzte e.V. (DZVHÄ); Bd. D. MVS Medizinverlage Sonntag, Stuttgart
21. Bode H, Fabian T, Rudin C et al. (1992) Kinder drogenabhängiger Mütter--Eigene Erfahrungen und Literaturübersicht (Children of drug-dependent mothers--personal experiences and review of the literature). *Klinische Padiatrie* 204(2):92–97
22. Brisch KH, Hellbrügge T (Hrsg) (2014) Die Anfänge der Eltern-Kind-Bindung. Schwangerschaft, Geburt und Psychotherapie, Das Konzept der psychosomatischen Betreuung von drogenabhängigen Schwangeren: Bedeutung für die Mutter-Kind-Beziehung (Kästner R.; Härtl K.; Stauber M.), Dritte Auflage. Klett-Cotta, Stuttgart
23. Broome L, So T-Y (2011) Neonatal Abstinence Syndrome. The Use of Clonidine as a Treatment Option. *Neoreviews* 12(10):e575-e584
24. Brown MS, Hayes MJ, Thornton LM (2015) Methadone versus morphine for treatment of neonatal abstinence syndrome. A prospective randomized clinical trial. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 35(4):278–283
25. Buckley V, Razaghi A, Haber P (2013) Predictors of neonatal outcomes amongst a methadone- and/or heroin-dependent population referred to a multidisciplinary Perinatal and Family Drug Health Service. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology* 53(5):464–470
26. Büechi S (2006) Therapeutische Anwendung von Opium. Vielstoffgemisch versus einzelne Wirkstoffe - ein systematischer Review. *Schweiz Z Ganzheitsmed* 18(1):35–40
27. Bundeskriminalamt der Bundesrepublik Deutschland (2018) Rauschgiftkriminalität Bundeslagebild 2017. <https://www.bka.de/SharedDocs/Downloads/DE/Publikationen/JahresberichteUndLagebilder/Rauschgiftkriminalitaet/2017RauschgiftBundeslagebildZ.html>. Zuletzt geprüft 11. September 2018

28. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (1981) Gesetz über den Verkehr mit Betäubungsmitteln (Betäubungsmittelgesetz - BtMG) § 3 Erlaubnis zum Verkehr mit Betäubungsmitteln Abs. 2. https://www.gesetze-im-internet.de/btmg_1981/___3.html. Zuletzt geprüft 03. Oktober 2018
29. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (1981) Gesetz über den Verkehr mit Betäubungsmitteln (Betäubungsmittelgesetz-BtMG) § 29 Straftaten Abs. 1 Nr. 1. https://www.gesetze-im-internet.de/btmg_1981/___29.html. Zuletzt geprüft 03. Oktober 2018
30. Calabro J (2017) Music Therapy for Infants with Neonatal Abstinence Syndrome. *Music and Medicine, an interdisciplinary journal* 9(1):37–44
31. Chikramane PS, Kalita D, Suresh AK et al. (2012) Why extreme dilutions reach non-zero asymptotes. A nanoparticulate hypothesis based on froth flotation. *Langmuir: the ACS journal of surfaces and colloids* 28(45):15864–15875
32. Choo RE, Huestis MA, Schroeder JR et al. (2004) Neonatal abstinence syndrome in methadone-exposed infants is altered by level of prenatal tobacco exposure. *Drug and alcohol dependence* 75(3):253–260
33. Cleary BJ, Eogan M, O'Connell MP et al. (2012) Methadone and perinatal outcomes. A prospective cohort study. *Addiction (Abingdon, England)* 107(8):1482–1492
34. Cornberg M, Protzer U, Petersen J et al. (2011) Aktualisierung der S 3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion (Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection - the German guideline). *Zeitschrift für Gastroenterologie* 49(7):871–930
35. Coyle MG, Ferguson A, Lagasse L et al. (2002) Diluted tincture of opium (DTO) and phenobarbital versus DTO alone for neonatal opiate withdrawal in term infants. *The Journal of pediatrics* 140(5):561–564
36. D'Apolito K (2013) Breastfeeding and substance abuse. *Clinical obstetrics and gynecology* 56(1):202–211
37. Dehning K (2007) Der Finnegan-Score. Überholtes Relikt aus wissenschaftlicher Frühzeit oder wissenschaftlich gesichertes Instrument? *Z Geburtshilfe Neonatol* 211(S 1)
38. Demirci JR, Bogen DL, Klionsky Y (2015) Breastfeeding and Methadone Therapy. The Maternal Experience. *Substance abuse* 36(2):203–208
39. Deren S (1986) Children of substance abusers. A review of the literature. *Journal of Substance Abuse Treatment* 3(2):77–94
40. Deutsche AIDS Gesellschaft e.V. und Österreichische AIDS Gesellschaft (2014) Deutsch-Österreichische Leitlinie zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen. AWMF-Registernummer 055 - 002 S2k-Leitlinie. www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/055-002.html. Zuletzt geprüft 04. Oktober 2018
41. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. und Österreichische AIDS Gesellschaft (2017) Deutsch-Österreichische Leitlinie zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen. S2k-Leitlinie, AWMF-Register-Nr.: 055 - 002. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/055-002.html>. Zuletzt geprüft 11. September 2018

42. Deutscher Zentralverein homöopathischer Ärzte (DZVhÄ) Definition der Homöopathie. <https://www.homoeopathie-online.info/definition-der-homoeopathie/>. Zuletzt geprüft 20. Juli 2018
43. Devlin LA, Lau T, Radmacher PG (2017) Decreasing Total Medication Exposure and Length of Stay While Completing Withdrawal for Neonatal Abstinence Syndrome during the Neonatal Hospital Stay. *Frontiers in pediatrics* 5:216
44. Die Drogenbeauftragte der Bundesregierung (2003) Familiengeheimnisse-Wenn Eltern suchtkrank sind und die Kinder leiden. Dokumentation der Fachtagung vom 4. und 5. Dezember 2003 Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung, Berlin in Kooperation mit der Deutschen Hauptstelle für Suchtfragen e.V. (DHS). https://www.drogenbeauftragte.de/fileadmin/dateien-dba/Drogenbeauftragte/2_Themen/1_Drogenpolitik/Familiengeheimnisse_031204_Drogenbeauftragte.pdf. Zuletzt geprüft 29. Juni 2017
45. Die Drogenbeauftragte der Bundesregierung Mortler M., der Präsident des Bundeskriminalamtes Münch H. (2016) Zunahme des Rauschgift-handels und der Zahl der Drogentoten. Gemeinsame Pressemitteilung der Drogenbeauftragten der Bundesregierung, Marlene Mortler, und des Präsidenten des Bundeskriminalamtes, Holger Münch. <https://www.drogenbeauftragte.de/presse/pressekontakt-und-mitteilungen/2016/2016-2-quatart/zunahme-des-rauschgift-handels-und-der-zahl-der-drogentoten.html?L=0>. Zuletzt geprüft 24. September 2018
46. Die Drogenbeauftragte der Bundesregierung, Bundesministerium für Gesundheit (2016) Drogen- und Suchtbericht Juni 2016. www.drogenbeauftragte.de/fileadmin/dateien-dba/Drogenbeauftragte/4_Presse/1_Pressemitteilungen/2016/2016_2/160928_Drogenbericht-2016_NEU_Sept.2016.pdf. Zuletzt geprüft 11. September 2018
47. Die Drogenbeauftragte der Bundesregierung, Bundesministerium für Gesundheit (2017) Drogen- und Suchtbericht Juli 2017, Berlin
48. Die Drogenbeauftragte der Bundesregierung, Bundesministerium für Gesundheit (BMG), Bundesärztekammer (BÄK), Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie (2017) S3-Leitlinie Methamphetamin-bezogene Störungen. AWMF-Register-Nr.: 038/024. Springer, Berlin, Heidelberg <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/038-024.html> Zuletzt geprüft 04.03.2019
49. Dinger J, Näther N, Wimberger P et al. (2017) Steigender Konsum von Crystal Meth in Sachsen und dessen Risiken für Mutter und Kind – Erfahrungen an einem Perinatalzentrum Level I aus pädiatrischer Sicht (Increasing Consumption of Crystal Meth in Saxony and its Risks for Mother and Child - Experiences at a Level I Perinatal Center from a Pediatric Viewpoint). *Z Geburtshilfe Neonatol* 221(2):73–80
50. Dorcsi M (2001) Handbuch der Homöopathie. Geschichte, Theorie, Praxis. Bassermann, Niedernhausen/Ts.
51. Dr. von Haunersches Kinderspital LMU München (2017) Finnegan Score Muster
52. Ernst E (2018) Homöopathie - die Fakten (unverdünnt). Springer, Berlin
53. Fachverband Drogen und Rauschmittel e.V. (fdr) (2009) Drogen-Schwangerschaft-Kind (Positionspapier). www.fdr-online.info/wp-content/uploads/file-manager/redakteur/downloads/informationen/stellungnahmen/Positionspapier_D_S_K.pdf. Zuletzt geprüft 19. Juli 2017
54. Filippelli AC, White LF, Spellman LW et al. (2012) Non-Insertive Acupuncture and Neonatal Abstinence Syndrome. A Case Series from an Inner City Safety Net Hospital. *Global advances in health and medicine* 1(4):48–52

55. Finnegan LP, Connaughton JF, Kron RE et al. (1975) Neonatal abstinence syndrome. Assessment and management. *Addictive diseases* 2(1-2):141–158
56. Flemmer AW, Maier RF, Hummler H (2013) AWMF-S2k-Leitlinie: Behandlung der neonatalen Asphyxie unter besonderer Berücksichtigung der therapeutischen Hypothermie. AWMF-Register Nr. 024/023. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-0231_S2k_Behandlung_der_neonatalen_Aphyxie_unter_besonderer_Ber%C3%BCcksichtigung_der_therapeutischen_Hypothermie_2013-06-abgelaufen.pdf. Zuletzt geprüft 21. Januar 2019
57. Förstl H (Hrsg) (2006) *Neurobiologie psychischer Störungen*. Springer E-book Collection. Springer, Berlin
58. Fulroth R, Phillips B, Durand DJ (1989) Perinatal outcome of infants exposed to cocaine and/or heroin in utero. *American journal of diseases of children* (1960) 143(8):905–910
59. Gaßmann R, Behrendt K (Hrsg) (2015) *Drogenabhängigkeit*, 3. Aufl. Suchtmedizinische Reihe, Bd 4. DHS, Hamm
60. Geißler J (Hrsg) (2009) *Leitfaden Homöopathie*. Mit dem Plus im Web, 2. Aufl. Urban & Fischer in Elsevier, München
61. Gennep T, Eppenich H (Hrsg) (2001) *Lehrbuch der Homöopathie*. Grundlagen und Praxis. Haug, Heidelberg
62. Genzel-Boroviczeny O, Roos R (2015) *Checkliste Neonatologie*, 5., vollst. überarb. und erw. Aufl. *Checklisten der aktuellen Medizin*. Thieme, Stuttgart u.a.
63. Geschwinde T (2007) *Rauschdrogen*. Marktformen und Wirkungsweisen, 6. Aufl. Springer-Verlag, Berlin
64. Gomez Pomar E, Finnegan LP, Devlin L et al. (2017) Simplification of the Finnegan Neonatal Abstinence Scoring System. Retrospective study of two institutions in the USA. *BMJ open* 7(9):e016176
65. Graefe K-H, Lutz W, Bönisch H (2011) *Pharmakologie und Toxikologie*. 201 Tabellen, 1. Aufl. Duale Reihe. Thieme, Stuttgart
66. Green M, Suffet F (1981) The Neonatal Narcotic Withdrawal Index. A device for the improvement of care in the abstinence syndrome. *The American journal of drug and alcohol abuse* 8(2):203–213
67. Gressner AM (2007) *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. Band 1 *Klinische Chemie*. Springer, Berlin, Heidelberg
68. Haen E, Wodarz N (1999) *Pharmakologie der Suchtstoffe*. *Der Internist* 40(6):605–610
69. Hartwig K-H, Pies I (1995) *Rationale Drogenpolitik in der Demokratie*. Wirtschaftswissenschaftliche und wirtschaftsethische Perspektiven einer Heroinvergabe. Mohr, Tübingen
70. Heimann K, Bartz C, Silvestri A et al. (2006) Methadonsubstitution in der Schwangerschaft. Dosiswirkungsrelation bezogen auf das neonatale Entzugssyndrom. *Geburtsh Frauenheilk* 66(3):277–283
71. Herzlinger RA, Kandall SR, Vaughan HG (1977) Neonatal seizures associated with narcotic withdrawal. *The Journal of pediatrics* 91(4):638–641

72. Hudak ML, Tan RC (2012) Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics* 129(2):e540-60
73. Hunt RW, Tzioumi D, Collins E et al. (2008) Adverse neurodevelopmental outcome of infants exposed to opiate in-utero. *Early human development* 84(1):29–35
74. Hüsemann D, Nagel M., Obladen M. (2008) Neonataler Drogenentzug. *Pädiatrische Praxis* 72(3):381–391
75. Hytinantti T, Kahila H, Renlund M et al. (2008) Neonatal outcome of 58 infants exposed to maternal buprenorphine in utero. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)* 97(8):1040–1044
76. Illing S, Claßen M (2014) *Klinikleitfaden Pädiatrie, 9. Aufl.* Urban Fischer Verlag - Nachschlagewerke, s.l.
77. Institut für Geschichte der Medizin der Robert Bosch Stiftung, Stuttgart (2018) Samuel Hahnemann, porträtiert von seiner zweiten Frau Melanie d'Hervilly, 1835
78. Jäger T, Scherr C, Simon M et al. (2010) Effects of homeopathic arsenicum album, nosode, and gibberellic acid preparations on the growth rate of arsenic-impaired duckweed (*Lemna gibba* L.). *TheScientificWorldJournal* 10:2112–2129
79. Jansson LM, Velez M, Harrow C (2004) Methadone maintenance and lactation. A review of the literature and current management guidelines. *Journal of human lactation: official journal of International Lactation Consultant Association* 20(1):62–71
80. Jansson LM, Velez M, Harrow C (2009) The opioid-exposed newborn. Assessment and pharmacologic management. *Journal of opioid management* 5(1):47–55
81. Johnston A., Metayer J., Robinson E. Management of neonatal opioid withdrawal, Vermont
82. Jones HE, Heil SH, Baewert A et al. (2012) Buprenorphine treatment of opioid-dependent pregnant women. A comprehensive review. *Addiction (Abingdon, England)* 107 Suppl 1:5–27
83. Jones HE, Heil SH, Tuten M et al. (2013) Cigarette smoking in opioid-dependent pregnant women. Neonatal and maternal outcomes. *Drug and alcohol dependence* 131(3):271–277
84. Jones HE, Seashore C, Johnson E et al. (2016) Psychometric assessment of the Neonatal Abstinence Scoring System and the MOTHER NAS Scale. *The American journal on addictions* 25(5):370–373
85. Jorch G (2013) *Fetoneonatale Neurologie. Erkrankungen des Nervensystems von der 20 SSW bis zum 20. Lebensmonat, 1. Aufl.* Georg Thieme Verlag KG, s.l.
86. Kainer F (Hrsg) (2016) *Facharztwissen Geburtsmedizin. Kapitel 3 Sucht und Schwangerschaft (Drogen, Nikotin, Alkohol), Kästner R., 3. Aufl.* Elsevier
87. Kaltenbach K, Berghella V, Finnegan L (1998) Opioid dependence during pregnancy. Effects and management. *Obstetrics and gynecology clinics of North America* 25(1):139–151
88. Kaltenbach K, Jones HE (2016) Neonatal Abstinence Syndrome. Presentation and Treatment Considerations. *Journal of addiction medicine* 10(4):217–223
89. Kandall SR, Gaines J, Habel L et al. (1993) Relationship of maternal substance abuse to subsequent sudden infant death syndrome in offspring. *The Journal of pediatrics* 123(1):120–126

90. Kashiwagi M, Schäfer C, Kästner R et al. (2005) Opiatabhängigkeit und Stillen - Literaturübersicht und Empfehlungen. *Geburtsh Frauenheilk* 65(10):938–941
91. Kästner R, Härtl K, Lieber A et al. (2002) Substitutionsbehandlung von opiatabhängigen Schwangeren - Analyse der Behandlungsverläufe an der 1. UFK München. *Geburtsh Frauenheilk* 62:32–36
92. Keller H. (2017) Die Homöopathie aus naturwissenschaftlicher Sicht, Ringvorlesung im Sommersemester 2017, Dr. von Haunersches Kinderspital des Klinikums der Universität München, aus persönlichen Mitteilungen und Vorlesungsunterlagen
93. Kim S, Richter JW, Paul K et al. (2009) Scheinbares neonatales Entzugssyndrom als Ausdruck einer pyridoxinabhängigen Enzephalopathie – eine Kasuistik mit Videoaufzeichnung. *Z Geburtshilfe Neonatol* 213(S 01)
94. Ko JY, Patrick SW, van Tong T, Patel R, Lind JN, Barfield WD (2016) Incidence of Neonatal Abstinence Syndrome - 28 States, 1999-2013. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 65(31):799–802
95. Koch U (2018) Homöopathie aus nanomedizinischer Perspektive. *ZKH* 62(03):121–126
96. Kocherlakota P (2014) Neonatal abstinence syndrome. *Pediatrics* 134(2):e547-61
97. Kohlhuber M, Rebhan B, Schwegler U et al. (2008) Breastfeeding rates and duration in Germany. A Bavarian cohort study. *The British journal of nutrition* 99(5):1127–1132
98. Koletzko B (1997) Zur Ernährung des Neugeborenen. *Der Gynäkologe* 30(1):34–44
99. Kraft WK, Adeniyi-Jones SC, Chervoneva I et al. (2017) Buprenorphine for the Treatment of the Neonatal Abstinence Syndrome. *The New England journal of medicine* 376(24):2341–2348
100. Kraft WK, Stover MW, Davis JM (2016) Neonatal abstinence syndrome. Pharmacologic strategies for the mother and infant. *Seminars in perinatology* 40(3):203–212
101. Kraigher D, Schindler S, Ortner R et al. (2001) Schwangerschaft und Substanzabhängigkeit (Pregnancy and substance dependency). *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))* 63 Suppl 2:S101-5
102. Krausz M, Haasen C., Naber D. (2003) *Pharmakotherapie der Sucht*. S. Karger, Basel
103. Kruse S, Dorcsi-Ulrich M, Lucae C (2006) 10 Jahre Homöopathie am Dr. von Haunerschen Kinderspital. *ahz* 251(1):11–20
104. Kruse S. (2016) Orale Gabe der Opium-C200-Globuli beim neonatalen Drogenentzugssyndrom. persönliche Mitteilung
105. Kruse S. (2018) Herkunft homöopathischer Arzneien. Persönliche Mitteilung
106. Kruse S, Siebenwirth J. (2017) Arzneiherstellung - Potenzierung. Vorlesung zu den Grundlagen der Homöopathie und ihre klinische Anwendung, Wahlfach Homöopathie im Dr. von Haunerschen Kinderspital, München
107. Kruse S., Siebenwirth J. (2010) Ähnlichkeitsregel. Vorlesung zu den Grundlagen der Homöopathie und ihre klinische Anwendung, Wahlfach Homöopathie im Dr. von Haunerschen Kinderspital, München

108. Landeshauptstadt München, Referat für Gesundheit und Umwelt (Hrsg) (2007) Münchener Hilfenetzwerk für Kinder und ihre drogenabhängigen Eltern. Kooperationsvereinbarung zur Koordination interdisziplinärer Hilfen, München
109. Landgraf M (2017) Fetale Alkoholspektrumstörung – Diagnose und frühe Förderung. *Hebammen* 30(05):320–327
110. Langenfeld S, Birkenfeld L, Herkenrath P et al. (2005) Therapy of the neonatal abstinence syndrome with tincture of opium or morphine drops. *Drug and alcohol dependence* 77(1):31–36
111. Lifshitz M, Gavrilov V, Galil A et al. (2001) A four year survey of neonatal narcotic withdrawal. Evaluation and treatment. *The Israel Medical Association journal : IMAJ* 3(1):17–20
112. Lipsitz PJ (1975) A proposed narcotic withdrawal score for use with newborn infants. A pragmatic evaluation of its efficacy. *Clinical pediatrics* 14(6):592–594
113. Martin G., Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie - Substitutionsambulanz LMU München (2018) Äquivalenzfaktor Levomethadon versus Buprenorphin. E-Mail
114. Martín Mardomingo MA, Solís Sánchez G, Málaga Guerrero S et al. (2003) Consumo de drogas durante el embarazo y morbilidad neonatal. Cambios epidemiológicos en los últimos 10 años (Drug abuse in pregnancy and neonatal morbidity: epidemiologic changes in the last ten years). *Anales de pediatria (Barcelona, Spain: 2003)* 58(6):574–579
115. McQueen K, Murphy-Oikonen J (2016) Neonatal Abstinence Syndrome. *The New England journal of medicine* 375(25):2468–2479
116. McQueen KA, Murphy-Oikonen J, Gerlach K et al. (2011) The impact of infant feeding method on neonatal abstinence scores of methadone-exposed infants. *Advances in neonatal care: official journal of the National Association of Neonatal Nurses* 11(4):282–290
117. Mücke S, Nagel M, Siedentopf J et al. (2017) Das neonatale Abstinenzsyndrom. Erfahrungen eines regionalen Zentrums über einen Zeitraum von zwölf Jahren (Neonatal Abstinence Syndrome: Twelve Years of Experience at a Regional Referral Center). *Klinische Padiatrie* 229(1):32–39
118. Nanovskaya T, Nekhayeva I, Karunaratne N et al. (2005) Role of P-glycoprotein in trans-placental transfer of methadone. *Biochemical pharmacology* 69(12):1869–1878
119. Nanovskaya TN, Nekhayeva IA, Hankins GDV et al. (2008) Transfer of methadone across the dually perfused preterm human placental lobule. *American journal of obstetrics and gynecology* 198(1):126.e1-4
120. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database Diacetylmorphine, CID=5462328. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5462328>. Zuletzt geprüft 28. September 2017
121. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database Morphine, CID=5288826. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5288826>. Zuletzt geprüft 28. September 2017
122. Nekhayeva IA, Nanovskaya TN, Deshmukh SV et al. (2005) Bidirectional transfer of methadone across human placenta. *Biochemical pharmacology* 69(1):187–197

123. Nurco DN, Blatchley RJ, Hanlon TE et al. (2009) Early Deviance and Related Risk Factors in the Children of Narcotic Addicts. *The American journal of drug and alcohol abuse* 25(1):25–45
124. Obladen M, Maier RF, Barthlen W (2006) *Neugeborenenintensivmedizin. Evidenz und Erfahrung. Kapitel 13.5 Neonataler Drogenentzug (S.408-411), 7., vollst. überarb. und aktualisierte Aufl. Springer E-book Collection. Springer, Berlin*
125. O'Connor AB, Kelly BK, O'Brien LM (2017) Maternal and infant outcomes following third trimester exposure to marijuana in opioid dependent pregnant women maintained on buprenorphine. *Drug and alcohol dependence* 180:200–203
126. Olofsson M, Buckley W, Andersen GE et al. (1983) Investigation of 89 children born by drug-dependent mothers. II. Follow-up 1-10 years after birth. *Acta paediatrica Scandinavica* 72(3):407–410
127. Ordean A, Chisamore B (2014) Clinical presentation and management of neonatal abstinence syndrome. An update. *RRN(4):75–86*
128. Ornoy A, Michailovskaya V, Lukashov I et al. (1996) The developmental outcome of children born to heroin-dependent mothers, raised at home or adopted. *Child abuse & neglect* 20(5):385–396
129. Oro AS, Dixon SD (1988) Waterbed care of narcotic-exposed neonates. A useful adjunct to supportive care. *American journal of diseases of children (1960)* 142(2):186–188
130. Osborn DA, Jeffery HE, Cole MJ (2005) Sedatives for opiate withdrawal in newborn infants. *The Cochrane database of systematic reviews(3):CD002053*
131. Österreichische Gesellschaft für Homöopathische Medizin (ÖGHM) Definition der Homöopathie. <http://www.homoeopathie.at/definition-der-homoeopathie/>. Zuletzt geprüft 15. September 2018
132. Pabst G. (Hrsg.) (1887) *Köhler's Medizinal-Pflanzen in naturgetreuen Abbildungen mit kurz erläuterndem Texte. Papaver somniferum L., Bd 1. Fr. Eugen Köhler, Gera-Untermhaus*
133. Pfeiffer H, Bonath T (Hrsg) (2007) *Homöopathie in der Kinder- und Jugendmedizin, 2., überarb. und erw. Aufl., Sonderausg. Elsevier Urban & Fischer, München*
134. Poehlke T, Heinz W, Stöver H (Hrsg) (2016) *Drogenabhängigkeit und Substitution – ein Glossar von A–Z. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg*
135. Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guidelines Program (2010) *Neonatal abstinence syndrome, Queensland*
136. Reinhardt D, Nicolai T, Zimmer K-P (Hrsg) (2014) *Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. Mit 185 Abbildungen und 398 Tabellen, 9., überarbeitete und erweiterte Auflage. Springer, Berlin*
137. Robert Koch Institut (Hrsg.) *Hepatitis B und D, RKI-Ratgeber. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisB.html#doc2390050bodyText5. Zuletzt geprüft 20. Juli 2018*
138. Robert Koch Institut (Hrsg.) *Hepatitis C, RKI-Ratgeber. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisC.html#doc2389942bodyText5. Zuletzt geprüft 26. September 2018*

139. Robert Koch Institut (Hrsg.) HIV-Infektion/AIDS , RKI-Ratgeber. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HIV_AIDS.html#doc2374480bodyText12. Zuletzt geprüft 26. September 2018
140. Rockstroh S (2011) Biologische Psychologie. Mit 7 Abbildungen, 12 Tabellen und 32 Übungsaufgaben. UTB basics, Bd 3374. Ernst Reinhardt Verlag, München, Basel
141. Rohrmeister K, Bernert G, Langer M et al. (2001) Opiatabhängigkeit in der Schwangerschaft - Konsequenzen für das Neugeborene I - Ergebnisse eines interdisziplinären Betreuungsmodells - (Opiate addiction in gravidity - consequences for the newborn. Results of an interdisciplinary treatment concept). *Z Geburtshilfe Neonatol* 205(6):224–230
142. Rohrmeister K, Weninger M (2006) Neugeborene drogenabhängiger Mütter. *Monatsschr Kinderheilkd* 154(1):79–89
143. Rüegg S (2005) Drugs and Nervous System (Part 1). Mechanisms of Dependency. S.487. *Akt Neurol* 32(08):481–495
144. Sajid M. , Buddenberg D. (1991) Mohnsaft. Distrikt Dir, Pakistan
145. Sarkar S, Donn SM (2006) Management of neonatal abstinence syndrome in neonatal intensive care units. A national survey. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association* 26(1):15–17
146. Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T et al. (2018) S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion“. AWMF-Register-No.: 021/012 (Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis-C-virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection - AWMF-Register-No.: 021/012). *Zeitschrift für Gastroenterologie* 56(7):756–838
147. Schmid A (Hrsg) (2015) Opium. [erscheint anlässlich der Ausstellung "Opium", 20. März 2015 - 24. Januar 2016 ; Museum der Kulturen Basel]. Merian, Basel
148. Schmidt JM, Hahnemann S (2003) Organon der Heilkunst. Aude sapere, 1. Aufl. Elsevier Urban & Fischer, München
149. Schmidt JM, Nagl R (2001) Taschenatlas Homöopathie in Wort und Bild. Grundlagen, Methodik und Geschichte. Haug, Heidelberg
150. Schmidt LG, Banger M (Hrsg) (2006) Evidenzbasierte Suchtmedizin. Behandlungsleitlinie Substanzbezogene Störungen ; mit 23 Tabellen. Dt. Ärzte-Verl., Köln
151. Schneider F (2008) Klinikmanual Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie. Springer Medizin Verlag Heidelberg, Berlin, Heidelberg
152. Schneider F (Hrsg) (2017) Facharztwissen Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie Kapitel, 19 Suchtkrankheiten Teil 1: Allgemeine Aspekte und legale Suchtmittel (S.260), 2. Auflage. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, s.l.
153. Seligman NS, Almario CV, Hayes EJ et al. (2010) Relationship between maternal methadone dose at delivery and neonatal abstinence syndrome. *The Journal of pediatrics* 157(3):428-33, 433.e1
154. Siedentopf J-P, Nagel M, Eßer M et al. (2004) Erfahrungen mit der Buprenorphineinstellung und anschließenden Dosisreduktion im Vergleich zu L-Methadon bei schwangeren Opiatabhängigen. *Geburtsh Frauenheilk* 64(07):711–718

155. Slotkin TA, Whitmore WL, Salvaggio M et al. (1979) Perinatal methadone addiction affects brain synaptic development of biogenic amine systems in the rat. *Life Sciences* 24(13):1223–1229
156. Song S (2012) Does famine influence sex ratio at birth? Evidence from the 1959-1961 Great Leap Forward Famine in China. *Proceedings. Biological sciences* 279(1739):2883–2890
157. Statistische Bundesamt (Destatis). Bevölkerung-Deutschland-Lebendgeborene und Gestorbene- Anzahl Jahr 2017 (Tabelle). <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/Indikatoren/LangeReihen/Bevoelkerung/lrbev04.html>. Zuletzt geprüft 04. Oktober 2018
158. Statistische Bundesamt (Destatis) Alter der Mutter. Durchschnittliches Alter der Mutter bei der Geburt des Kindes 2017 in Deutschland (biologische Geburtenfolge), Tabelle. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/GeburtenMutterBiologischesAlter.html>. Zuletzt geprüft 18. Januar 2019
159. Statistische Bundesamt (Destatis) Lebendgeborene: Deutschland, Jahre, Geschlecht, 2016 (Tabelle Code 12612-0001). <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data>. Zuletzt geprüft 13. Januar 2019
160. Strauss A (2006) *Geburtshilfe Basics*. Kapitel: Drogenentzugssyndrom bei Neugeborenen S. 419-424., 1. Aufl. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
161. Streetz VN, Gildon BL, Thompson DF (2016) Role of Clonidine in Neonatal Abstinence Syndrome. A Systematic Review. *The Annals of pharmacotherapy* 50(4):301–310
162. Sucht- und Drogenkoordination Wien gemeinnützige GmbH, Fachstelle für Suchtprävention NÖ (2012) *Schwangerschaft und Drogen professionell*, Wien
163. Szeto H., MD, PhD (1993) Kinetics of Drug Transfer to the Fetus. *Clinical Obstetrics & Gynecology* 36(2):246–254
164. Täschner K-L, Bloching B, Bühringer G et al. (2010) *Therapie der Drogenabhängigkeit*, 2., vollst. überarb. und erw. Aufl. Kohlhammer Verlag, s.l.
165. Teut M, Dahler J, Lucae C et al. (Hrsg) (2016) *Kursbuch Homöopathie*, 2. Auflage. Urban & Fischer in Elsevier, München
166. United Nations of Office and Crime (UNODC) (2018) *WORLD DRUG REPORT 2018 (Set of 5 Booklets)*. United Nations Pubns, Wien
167. Universitätsklinikum Schleswig-Holstein L Neonataler Drogenentzug. https://www.uksh.de/paediatric-luebeck/Patienten+und+Eltern/Patienten__Elternschulungen/Neonataler+Drogenentzug.html. Zuletzt geprüft 03. Oktober 2018
168. UniversitätsSpital Zürich, Klinik für Neonatologie (2008) *Konzept zur Betreuung Konzept zur Betreuung von Neugeborenen und deren drogenabhängigen Eltern. Interdisziplinäres Informationsheft für Klinikmitarbeiter. Richtlinien der Neonatologie*, Zürich
169. (2018) Update Gynäkologie - Frühgeburtlichkeit. USA mit höchster Frühgeborenen-Inzidenz unter den Industriestaaten Originalpublikation Purisch Se, Gyamfi-Bannerman C. *Gynäkologie (Der Gynäkologe)*, 51(1):4–5
170. van den Heuvel M Blut-Hirn-Schranke: Kontrollinstanz an höchster Stelle. In: *Pharmazeutische Zeitung online* (13), Bd 13

171. Voigt M, Rochow N, Schneider KTM et al. (2014) Neue Perzentilwerte für die Körpermaße neugeborener Einlinge. Ergebnisse der deutschen Perinatalerhebung der Jahre 2007-2011 unter Beteiligung aller 16 Bundesländer (New percentile values for the anthropometric dimensions of singleton neonates: analysis of perinatal survey data of 2007-2011 from all 16 states of Germany). *Z Geburtshilfe Neonatol* 218(5):210–217
172. von Ammon K., Baumgartner S., Behnke J., Frei-Erb M., Kösters C., Teut M., Torchetti L., (Hrsg.) Wissenschaftliche Gesellschaft für Homöopathie e. V. (WissHom) (2016) Der aktuelle Stand der Forschung zur Homöopathie. Versorgungsforschung, randomisierte kontrollierte Studien, Meta-Analysen, Grundlagenforschung, Köthen. Abrufbar unter <http://www.wiss-hom.de/index.php?menuid=102>
173. Vonarburg B (2001) Extravagante Exoten. Haug Homöopathie, farbiger Arzneipflanzenführer der klassischen Homöopathie / Bruno Vonarburg ; Bd. 4. Haug, Heidelberg
174. Vonarburg B, Burger S (2010) Arzneimittel-Persönlichkeiten in Wort und Bild. Eine homöopathische Arzneimittellehre zur schnellen Orientierung in der Praxis, 2., unveränd. Aufl. Haug, Stuttgart
175. Vucinovic M, Roje D, Vucinovic Z et al. (2008) Maternal and neonatal effects of substance abuse during pregnancy. Our ten-year experience. *Yonsei medical journal* 49(5):705–713
176. Wiegant F, van Wijk R (2010) The similia principle. Results obtained in a cellular model system. *Homeopathy : the journal of the Faculty of Homeopathy* 99(1):3–14
177. Witt CE, Rudd KE, Bhatraju P et al. (2017) Neonatal abstinence syndrome and early childhood morbidity and mortality in Washington state. A retrospective cohort study. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 37(10):1124–1129
178. World Health Organization (2017) World Health Statistics 2017. Monitoring Health for the Sustainable Development Goals Sdgs
179. Wygold T, Michel C, Fischer U et al. (2005) Neonataler Drogenentzug in Deutschland – keine Standards, kein Konzept? *Z Geburtshilfe Neonatol* 209(S1)
180. Zahorodny W, Rom C, Whitney W et al. (1998) The neonatal withdrawal inventory. A simplified score of newborn withdrawal. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP* 19(2):89–93
181. Ziegler M, Poustka F, Loewenich V von et al. (2000) Postpartale Risikofaktoren in den Entwicklung von Kindern opiatabhängiger Mütter. *Der Nervenarzt* 71(9):730–736
182. Zimmermann-Baer U, Nötzli U, Rentsch K et al. (2010) Finnegan neonatal abstinence scoring-system. Normal values for first 3 days and weeks 5-6 in non-addicted infants. *Addiction (Abingdon, England)* 105(3):524–528

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich den wichtigsten Menschen danken, die mich auf dem Weg meiner Doktorarbeit immer begleitet haben:

Zuerst möchte ich meinem Doktorvater Herr Prof. Dr. med. Joachim-Ulrich Walther für die Überlassung des interessanten Themas sowie für sein Vertrauen, Geduld, professionelle Unterstützung und konstruktiven Feinsinn danken.

Ein ausdrücklicher Dank für die hervorragende Betreuung gilt Frau Dr. med. Sigrid Kruse. Jede Phase dieser Arbeit wurde durch ihren fachlichen Rat und tatkräftige Unterstützung begleitet. Ihre wertvollen Anregungen werden über die Belange dieser Arbeit hinaus für mich fortbestehen.

Zum Abschluss danke ich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, Ingrid und Robert Berghaus, sie sind und werden immer Vorbilder für mich sein, und meinem Freund, Jose Perez, mit seiner unermüdlichen Kraft.

Sie haben mich bedingungslos unterstützt, immer an mich geglaubt und standen mir in den entscheidendsten Momenten mit motivierendem Rat und handfester Tat zu Seite.

9. Eidesstaatliche Versicherung

Berghaus, Julia

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Das neonatale Drogenentzugssyndrom

(Neonatales Abstinenzsyndrom)

**Eine retrospektive Analyse von 2010 bis 2016
mit Einbeziehung eines
begleitenden homöopathischen Therapie-Ansatzes**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 24.01.2020

Ort, Datum

Julia Berghaus

Unterschrift Doktorandin