

**Diplomarbeit**

**Beeinflussende Faktoren bei der Beurteilung des  
Neonatalen Abstinenz Syndroms mittels  
Finnegan Score**

**Eine retrospektive Datenanalyse an der klinischen Abteilung für  
Neonatologie der Universitätsklinik Graz  
der Jahre 2010-2019**

eingereicht von

**Marie Lukacs**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. Dr. Bernhard Resch**

Graz, am 22.09.2020

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 22.09.2020*

*Marie Lukacs eh*

## **Danksagungen**

Zu aller erst möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. Resch für die Betreuung dieser Diplomarbeit bedanken. Sie haben mir die Freiheit gegeben ein Thema zu finden und zu bearbeiten, das mich persönlich interessiert und waren trotzdem zu jeder Zeit für Fragen und Hilfestellungen erreichbar.

Auch bei Simon möchte ich mich bedanken. Du hast mir geholfen meine Gedankengänge zu ordnen und mich in der Welt der Zahlen nicht endlos zu verlieren.

Aber der größte Dank gilt meinen Eltern. Ihr habt mich zu keinem Zeitpunkt meines Studiums und vor allem nicht während dem Verfassen dieser Arbeit unter Druck gesetzt. So habt ihr mir ermöglicht bis zum Schluss Freude an der Bearbeitung dieses Themas zu haben. DANKE!!!

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Das Neonatale Abstinenz Syndrom (NAS) ist die postnatale Entzugssymptomatik die als Folge einer intrauterinen Substanzexposition (meistens Opiode) auftreten kann. Derzeit gibt es keine einheitlichen Leitlinien bezüglich der Beurteilung und Therapie des NAS. Der Finnegan Score (FS) ist eines der am weitesten verbreiteten Hilfsmittel, das zur Einschätzung des Schweregrades des NAS herangezogen wird und trägt maßgeblich zur Therapieentscheidung bei. Der Score beruht zu großen Teilen auf der subjektiven Wahrnehmung des Untersuchers und steht daher immer wieder unter Kritik.

**Ziel:** Diese Studie untersucht einerseits den Einfluss des Beurteilungszeitpunktes auf den Punktwert des Finnegan Scores. Andererseits wird die Auswirkung der subjektiven Kategorien des Finnegan Score auf den Gesamtpunktwert untersucht. Es wird angenommen, dass sich pflegerischer Stress in höheren Punktwerten tagsüber, insbesondere in der Beurteilung der subjektiven Kategorien des FS widerspiegelt.

**Methoden:** Es handelt sich um eine retrospektive Datenanalyse der Daten der Neugeborenen mit NAS (P96.1 nach ICD-10 Codierung) die im Zeitraum von 2010-2019 an der Universitätsklinik Graz mit einem Gestationsalter von  $\geq 37+0$  Schwangerschaftswochen geboren wurden.

**Resultate:** Die Studienpopulation beläuft sich auf 35 Neugeborene. Aus insgesamt 3856 Ergebnissen der Beobachtungen mittels Finnegan Score konnten 1390 eindeutige Tageshöchstwerte identifiziert werden. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens der Tageshöchstwerte um 12 Uhr im Vergleich zu 6 Uhr ( $p=0,012$ ) sowie zwischen 12 Uhr und 18 Uhr ( $p<0,001$ ). Zwischen den Beobachtungszeitpunkten um 6 Uhr und um 18 Uhr konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden ( $p=1,000$ ). In der Verteilung der subjektiven Kategorien (Qualität des Schreiens, Ausprägung des Mororeflex, Schweregrad eines Tremors, Niesen, Gähnen und exzessives Saugen) zu den unterschiedlichen Beobachtungszeitpunkten konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden ( $p=0,334$ ). Es konnten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den tatsächlichen Punktwerten um 12 Uhr und den Beobachtungszeitpunkten um 6 Uhr und um 18 Uhr gefunden werden ( $p<0,001$ ).

**Conclusio:** Obwohl die Annahme der Vergabe höherer Punktwerte tagsüber (12 Uhr) bestätigt werden konnte, können diese höheren FS Ergebnisse nicht eindeutig auf die subjektiven Kategorien zurückgeführt werden. Diese Ergebnisse sprechen für die Objektivität des Finnegan Scores, nichtsdestotrotz sollte über die Implementierung einer genauen Anleitung zur Verwendung des FS in der Behandlungsleitlinie der klinischen Abteilung für Neonatologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz nachgedacht werden.

## Abstract

**Background:** Postnatal drug-withdrawal in neonates, better known as the Neonatal abstinence Syndrome, can occur as a result of intrauterine drug exposure. Up to this date, there are no uniform guidelines regarding the assessment and treatment of NAS. The Finnegan Score (FS) is one of the most prevalent tools that are used to assess the severity of NAS. The FS plays a significant role in the treatment decision. The score is mainly based on the subjective perception of the examiner and is therefore repeatedly criticised.

**Objective:** On the one hand, this study examines the influence of the time of the assessment on the point value of the Finnegan Score. On the other hand, the impact of the subjective categories of the FS on the overall score is evaluated. It is expected that stress and a larger nurse workload is reflected in higher scores during the day, especially in the assessment of the subjective categories of the FS.

**Methods:** This is a retrospective data analysis of the data of newborns with NAS (P96.1 according to ICD-10 coding) who were born at the University hospital Graz in the years of 2010-2019 with a gestational age of  $\geq 37+0$  weeks of gestation.

**Results:** This study included the data of 35 neonates. In total 3856 Finnegan Score results have been collected; 1390 daily highs have been identified. The frequency of occurrence of the daily highscore at 12 p.m. was significantly higher than at the other assessment times 6 a.m. ( $p=0,012$ ) and 6 p.m. ( $p<0,001$ ). In the distribution of subjective criteria (quality of screaming, activity level of the Moro reflex, severity of tremors, sneezing, yawning and excessive sucking) no significant differences ( $p=0,334$ ) have been identified between the three different assessment times (6 a.m., 12 p.m., 6 p.m.). Significant differences of the actual point values between the observation times at 12 p.m. and 6 a.m. as well as 6 p.m. have been detected ( $p<0,001$ ).

**Conclusion:** Our study confirmed the assumption that higher point values occur midday, however, these differences cannot be attributed to the subjective categories of the Finnegan Score. These results suggest the objectivity of this scoring tool. Nonetheless the implementation of a clinical protocol, on how to use the Finnegan Score, and an exact definition of the included symptoms should be considered as an extension to the existing treatment guidelines of the neonatal department at the University hospital Graz.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Danksagungen .....</b>	<b>III</b>
<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>IV</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>V</b>
<b>Abkürzungen .....</b>	<b>VIII</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>IX</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>X</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Das Erkrankungsbild des Neonatalen Abstinenz Syndroms .....	1
1.2 Drogensituation in Österreich .....	1
1.3 Pharmakologie und Pathophysiologie .....	2
1.4 Klinik .....	4
1.5 Diagnostik .....	6
1.6 Beurteilung des Neonatalen Abstinenz Syndroms .....	7
1.7 Therapie .....	8
1.7.1 Pharmakologische Therapie des NAS .....	9
1.7.2 Ort der Behandlung .....	12
1.7.3 Nicht pharmakologische Therapiemaßnahmen .....	12
1.8 Richtlinien zur Behandlung des Neonatalen Entzugssyndroms an der Universitätsklinik für Kinder und Jugendheilkunde Graz .....	13
<b>2 Ziel der Diplomarbeit.....</b>	<b>15</b>
2.1 Hypothese .....	15
<b>3 Methoden.....</b>	<b>16</b>
3.1 Ausschlusskriterien .....	16
3.2 Fallzahl.....	16
3.3 Datenerhebung .....	16
3.4 Haupt- und Nebenzielgrößen .....	16
3.5 Statistische Auswertung .....	17
3.6 Ethikvotum.....	17
<b>4 Resultate .....</b>	<b>18</b>
4.1 Basischarakteristika .....	18
4.2 Substanzexposition der Neugeborenen .....	19
4.3 Aufenthalts- und Therapiedauer.....	19
4.4 Durchschnittliche Ergebnisse der Finnegan Scores .....	21

4.5	Tageshöchstwerte und subjektive Kategorien des Finnegan Scores .....	24
4.6	Symptome .....	25
4.7	Symptome bei Aufnahme und bei Entlassung .....	30
4.8	Symptome abhängig von der Substanzexposition .....	30
<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>32</b>
5.1	Aufenthalts- und Therapiedauer.....	32
5.2	Beeinflussende Faktoren bei der Beurteilung des NAS mittels Finnegan Score.....	33
5.3	Dokumentierte Symptome .....	34
5.4	Objektive Methoden für die Beurteilung des NAS .....	35
5.5	Fehlerquellen in der Beurteilung des NAS und alternative Beurteilungsschemata zur Einschätzung des Krankheitsbildes.....	36
5.6	Auswirkung von Personalschulungen auf die Beurteilung des NAS .....	37
<b>6</b>	<b>Limitationen .....</b>	<b>39</b>
<b>7</b>	<b>Conclusio .....</b>	<b>40</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>42</b>
<b>Appendix.....</b>		<b>47</b>

## Abkürzungen

AAP	American Academy of Paediatrics
Amphet.	Amphetamine
Barbit	Barbiturate
Benzo	Benzodiazepine
CYP	Cytochrom P450
d	Tag
ED	Einzelndosis
FNASS	Finnegan neonatal abstinence scoring system
FS	Finnegan Score
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
IQR	Interquartile Range = Interquartilsabstand
mFNAS	modified Finnegan Score
MW	Mittelwert
NAS	Neonatales Abstinenz Syndrom
OST	Opioid Substitutionstherapie
SD	Standarddeviation = Standardabweichung
sFNAS	simplified Finnegan Neonatal Abstinence Scoring System
SGA	small for gestational age
SSRI	selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
THC	Tetrahydrocannabinol
THW	Tageshöchstwert
ZNS	zentral Nervensystem

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnisse des Harndrogenscreenings der Proband*innen.....	19
Abbildung 2: Aufenthaltsdauer .....	20
Abbildung 3: Dauer der Phenobarbitaltherapie.....	21
Abbildung 4: Dauer der Morphintherapie .....	21
Abbildung 5: Durchschnittswerte der Finnegan Scores um 6 Uhr.....	22
Abbildung 6: Durchschnittswerte der Finnegan Scores um 12 Uhr.....	22
Abbildung 7: Durchschnittswerte der Finnegan Scores um 18 Uhr.....	23
Abbildung 8: FS Punktemittelwerte im Wochenverlauf .....	23
Abbildung 9: Häufigkeit der THWs und Anteil subjektiver Kategorien am selben zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt.....	25
Abbildung 10: Häufigkeit der Beobachtung einzelner Symptome der subjektiven Kategorien des FS .....	26
Abbildung 11: Häufigkeit der Beobachtung der Symptome des FS .....	29
Abbildung 12: Gegenüberstellung der dokumentierten Symptome der ersten Beurteilung am Aufnahmetag und der letzten Beurteilung vor der Entlassung .....	30
Abbildung 13: Gegenüberstellung der dokumentierten Symptome zweier Probanden mit unterschiedlicher intrauteriner Substanzexposition .....	31

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Effekte der Neurotransmitter .....	4
Tabelle 2: Symptomspektrum des NAS.....	5
Tabelle 3: Manifestationszeitpunkt, Häufigkeit und Dauer des NAS (3).....	6
Tabelle 4: Basischarakteristika der Proband*innen .....	18
Tabelle 5: Häufigkeit des Auftretens des Tageshöchstwertes zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt.....	24
Tabelle 6: Prozentuale Anteile subjektiver Kategorien am Tageshöchstwert.....	25
Tabelle 7: Häufigkeiten der, mittels FS dokumentierten, beobachteten Symptome.....	27
Tabelle 8: Häufigkeiten der Probanden, die die Symptome im Laufe des Aufenthaltes zeigten .....	28
Tabelle 9: Anleitung zur korrekten Beurteilung eines Neugeborenen mittels Finnegan Scores .....	41

# 1 Einleitung

In diesem Kapitel wird das Krankheitsbild des Neonatalen Abstinenzsyndroms näher erläutert. Es wird auf die Prävalenz, Pathophysiologie, Klinik, Diagnostik und die verschiedenen Therapieformen näher eingegangen. Den Abschluss dieses Kapitels bildet die Leitlinie zur Behandlung des Neonatalen Entzugssyndrom der klinischen Abteilung für Neonatologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz.

## 1.1 Das Erkrankungsbild des Neonatalen Abstinenz Syndroms

Als Neonatales Abstinenz Syndrom wird die postnatale Entzugssymptomatik eines Neugeborenen bezeichnet, welche bei maternalem Konsum legaler oder illegaler Drogen während der Schwangerschaft vorkommen kann. Es tritt als Folge einer plötzlichen Unterbrechung der pränatal anhaltenden Drogenexposition auf. Unterschiedliche abhängigkeits erzeugende Substanzen können ursächlich für das Auftreten eines NAS sein, am häufigsten handelt es sich jedoch um Opioide (1,2). Das NAS beschreibt eine Multisystemerkrankung mit gastrointestinalen Symptomen sowie Symptomen des zentralen und autonomen Nervensystems (1). In der Literatur wurde 1875 der erste Fall eines Neugeborenen mit NAS beschrieben, damals noch bekannt unter der Diagnose „congenital morphinism“. Das NAS ist eine klinische Diagnose (3), und gilt seit rund 45 Jahren als eigenständige Erkrankung (4).

Zwischen 1995 und 2009 hat sich der Einsatz von Opioiden zur Schmerztherapie bei Schwangeren fast verdoppelt (5). Somit kann auch eine steigende Zahl an NAS erkrankten Neugeborenen beobachtet werden. Im Jahr 2006 lag die Prävalenz von intrauterin drogenexponierten Neugeborenen in Europa bei 7-16% aller Lebendgeborenen (4). In Wien kommen jährlich rund 85 Kinder opiatabhängiger Frauen zur Welt (6).

## 1.2 Drogensituation in Österreich

In der EU wird im Jahr 2017 die Zahl der Menschen mit risikoreichem Opioidkonsum auf rund 1,3 Millionen geschätzt (7). In Österreich kann seit 2014 wieder ein Anstieg der Problematik beobachtet werden, hier belaufen sich die Schätzungen in den Jahren 2016 und 2017 auf 35.000-38.000 Menschen mit risikoreichem Opioidkonsum. Ein Viertel davon sind Frauen zwischen 15 und 64 Jahren. In erster Linie handelt es sich meist um Heroin und Substitutionsmittel, die über den Schwarzmarkt bezogen werden.

Als risikoreicher Drogenkonsum wird ein Substanzmissbrauch bezeichnet, welcher wiederholt auftritt und sich schädlich, in Form von gesundheitlichen, psychischen und sozialen Problemen, auf den Konsumenten auswirken kann. In Österreich handelt es sich in den meisten Fällen um ein polytoxisches Konsumverhalten, am häufigsten werden hierbei zusätzlich zu Opioiden andere

illegale Drogen, Alkohol und Psychopharmaka konsumiert (8). Rund 90% aller Opioid abhängigen Frauen sind nikotinabhängig (9). Als therapeutische Maßnahme eines chronischen Opioidmissbrauchs spielt die ärztliche Behandlung, oft im Rahmen einer Substitutionstherapie, sowie eine psychosoziale Betreuung eine große Rolle (8). In Österreich befinden sich zwischen 53% und 61% aller Personen mit risikoreichem Drogenkonsum in Opioid gestützter Substitutionstherapie (10).

Sowohl Frauen, die abhängig von illegalen Drogen sind, als auch Frauen in Drogensubstitutionsprogrammen haben häufig unregelmäßig auftretende Menstruationsblutungen oftmals auch aufgrund anovulatorischer Zyklen. Daher sind ungeplante Schwangerschaften mitunter keine Seltenheit und werden oft erst spät erkannt (11). Rund 80% aller Schwangerschaften opioidabhängiger Frauen sind ungeplant (6). Während der Schwangerschaft opioidabhängiger Frauen sollte keine Entzugsbehandlung durchgeführt werden. Um Rückfällen vorzubeugen und den Zusatzkonsum, mit daraus resultierenden Serumspiegelschwankungen weitestgehend zu vermeiden, soll eine Substitutionstherapie angestrebt werden. So kann die perinatale Mortalität minimiert werden. (10).

In Österreich sind razemisches Methadon, Levo-Methadon, Buprenorphin und Morphin zur arzneimittelgestützten Behandlung bei Opioidabhängigkeit zugelassen. Für den Einsatz einer OST während der Schwangerschaft sind razemisches Methadon und Buprenorphin am besten untersucht. Bei einer bestehenden OST mit Buprenorphin und Naloxon sollte bei bekannter Schwangerschaft aufgrund der Teratogenität von Naloxon in jedem Fall eine Umstellung der Therapie erfolgen. Sonst sollten Veränderungen einer bestehenden OST während einer Schwangerschaft nur nach gründlicher Abwägung erfolgen, da das Risiko einer Destabilisierung hoch ist (10).

### **1.3 Pharmakologie und Pathophysiologie**

Opioide sind natürliche oder synthetische Stoffe mit morphinartiger Wirkung, die über die Aktivierung von Opioidrezeptoren vermittelt wird. Die Opioidrezeptoren werden in  $\mu$ - (Mu),  $\kappa$ - (Kappa) und  $\delta$ - (Delta) Rezeptoren unterteilt, dabei kann zwischen zentraler und peripherer Wirkung unterschieden werden. Analgesie wird über alle drei genannten Rezeptoren vermittelt, jedoch überwiegend über  $\mu$ -Rezeptoren. Anxiolyse, Sedierung und Euphorie werden über die Aktivierung der  $\mu$ -Rezeptoren und  $\delta$ -Rezeptoren vermittelt. Die Erregung von  $\mu$ -Rezeptoren und  $\delta$ -Rezeptoren, an der im Mittelhirn befindlichen Belohnungsbahn, führt zu einer erhöhten Dopaminfreisetzung, welche für die euphorisierende Wirkung und das daraus folgende Abhängigkeitspotenzial der Opioide verantwortliche gemacht wird. Bei hoher Dosierung und schnellem Anfluten des Opioids kann die euphorisierende Wirkung zu einem Opioidrausch führen. Je lipophiler die Substanz desto

schneller kann die Blut-Hirnschranke überwunden werden und zu einer euphorisierenden Wirkung führen. Wird die Opioidzufuhr unterbrochen treten als Ausdruck physischer Abhängigkeit Entzugssymptome auf (12).

Aufgrund ihrer lipophilen Eigenschaften können Opioide die Plazentaschranke leicht passieren. Die Ausprägung von  $\mu$ -Rezeptoren in Neugeborenen ist vergleichbar mit der von Erwachsenen (3). Mütterlich konsumierte Opioide verursachen beim Fötus bereits intrauterin eine Abhängigkeit. Starke Spiegelschwankungen, verursacht durch die Mutter oder durch physiologische Umverteilungen von Fett und Wasser im Fötus, kann intrauterin einen Entzug auslösen, der sich in Dystresssymptomen und Wachstumsretardierung äußern kann (4).

Die genaue Pathophysiologie des NAS ist bisher nicht vollständig geklärt. Klar ist, dass durch das Durchtrennen der Nabelschnur die transplazentare Opioidzufuhr gestoppt wird und Entzugssymptome als Folge dieser plötzlichen Unterbrechung auftreten können (3).

Im Rahmen einer chronischen Opioidzufuhr werden zu Beginn verminderte Mengen an Noradrenalin ausgeschüttet, im Laufe der Zeit kommt es zu einer Toleranzentwicklung und einem Anstieg der Noradrenalinfreisetzung. Durch eine abrupte Unterbrechung der zuvor chronischen Opioid Zufuhr kommt es zu einer überschießenden Ausschüttung an Noradrenalin. Viele Symptome eines Entzugs können auf diese hohen Noradrenalin Konzentrationen zurückgeführt werden (13).

Im Rahmen eines Opioid Defizits kommt es neben einer erhöhten Noradrenalinausschüttung auch zu Veränderungen in der Produktion und Freisetzung einiger anderer Neurotransmitter. Es werden geringere Mengen an Dopamin und Serotonin freigesetzt, Acetylcholin wird vermehrt produziert, ebenso kann eine erhöhte Cortisol Freisetzung durch die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse beobachtet werden. Ein Opioid Entzug beeinflusst aufgrund der Dysregulation von Neurotransmittern sowohl die Funktionen des autonomen und peripheren Nervensystems, als auch jene des gastrointestinalen Systems (3). In *Tabelle 1* sind die Effekte der jeweiligen Neurotransmitter übersichtlich zusammengefasst.

Tabelle 1: Effekte der Neurotransmitter

<b>Erhöhung von Acetylcholine</b>	Diarrhoe Erbrechen Gähnen Niesen Schwitzen
<b>Erhöhung von Noradrenalin</b>	Hyperthermie Hypertension Tremor Tachykardie
<b>Erhöhung von Corticotropin</b>	Hyperphagie Stress
<b>Verminderung von Serotonin</b>	Schlafstörungen
<b>Verminderung von Dopamin</b>	Hyperirritabilität Unruhe

## 1.4 Klinik

55-94% der intrauterin opioidexponierten Neugeborenen entwickeln Entzugssymptome (1). Die Art des Opioids und des Zusatzkonsums, der Zeitpunkt des Drogenkonsums vor der Geburt, der mütterliche Metabolismus, die plazentare Transportrate sowie der Stoffwechsel des Fötus sind einige der Faktoren von denen Entstehung, Ausprägung und die Dauer der klinischen Symptomatik des NAS abhängt (1,13). Ob es einen Zusammenhang zwischen der Dosierung und der Ausprägung des NAS gibt, konnte bisher nicht nachgewiesen werden (14) und wird in der Literatur kontrovers diskutiert.

Laut Liu et al. ist die Entbindung mittels Sectio caesarea und ein geringeres Gestationsalter bei intrauterin opioidexponierten Neugeborenen mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit, ein therapiebedürftiges NAS zu entwickeln, verbunden (15). Ruwanpathirana et al. stellten bei Frühgeborenen ebenfalls eine geringere Inzidenz an therapiebedürftigem NAS fest, allerdings ist nicht geklärt, ob die geringere Intensität der Symptomatik mit einer der physiologischen Unreife der Frühgeborenen zusammenhängt (16).

Das Symptomspektrum des NAS ist groß und kann in vier Symptomgruppen eingeteilt werden, ersichtlich in *Tabelle 2*. Aufgrund der unspezifischen Symptomatik des NAS sollten mögliche Differentialdiagnosen wie konnatale Sepsis, Meningitis, Pneumonie, intrakraniale Blutung,

intrakranial Infarkt, hypoxisch-ischämische Enzephalopathie, Hypoglykämie, Elektrolytstörung und Azidose ausgeschlossen werden (4).

*Tabelle 2: Symptomspektrum des NAS*

<b>zentralnervöse Symptome</b>	schrilles Schreien Schlafstörungen Hyperaktivität Irritabilität Unruhe erhöhter Muskeltonus Tremor Krampfanfälle unkoordiniertes Saugen
<b>vegetative Symptome</b>	Schwitzen Fieber vermehrtes Gähnen vermehrtes Niesen
<b>respiratorische Symptome</b>	Tachypnoe Nasenflügeln Dyspnoe mit Einziehungen
<b>gastrointestinale Symptome</b>	Diarrhoe Erbrechen erschwerte Gewichtszunahme

Tremor, Irritabilität und hyperaktiv ausgeprägte Reflexe sind bei über 50% der Neugeborenen mit NAS zu beobachten, wohingegen entzugsassoziierte Krampfgeschehen, eine der schwersten Komplikationen des NAS, nur bei 2% der erkrankten Neugeborenen vorkommen (17). Über 30% der drogenexponierten Neugeborenen weisen abnormale EEG Ergebnisse auf, trotz klinisch fehlender Beobachtungen eines Krampfereignisses (13).

Die ersten Symptome treten in den ersten 24-96 Stunden nach Geburt auf, der Manifestationszeitpunkt ist von der Art, der Halbwertszeit, der Gewebeaffinität der eingenommenen Substanz und von der fetalen Clearancerate abhängig (1,4). In *Tabelle 3* sind die Manifestationszeitpunkte, die Häufigkeit des Auftretens und die durchschnittliche Dauer des NAS in Abhängigkeit von der Art des Opioids zusammengefasst.

Tabelle 3: Manifestationszeitpunkt, Häufigkeit und Dauer des NAS (3)

Art des Opioids	Manifestationszeit nach der Geburt (in Stunden)	Häufigkeit des Auftretens (in %)	Dauer der Symptomatik (in Tagen)
Heroin	24-48	40-80	8-10
Methadon	48-72	13-94	≥30
<u>Buprenorphin</u>	36-60	22-67	≥28
verschriebene Opioide	36-72	5-20	10-30

Das Risiko für das Neugeborene an viralen Infektionen zu erkranken ist aufgrund einer erhöhten Inzidenz von Hepatitis B, Hepatitis C und HIV Infektionen bei Drogenabhängigen erhöht, daher sollte der Infektionsstatus der Mutter frühzeitig erhoben werden. Zusätzlich können Polytoxikomanie und ein niedriger sozioökonomischer Status den neonatalen Outcome beeinflussen (4). Aufgrund unzureichender Schwangerschaftsvorsorge ist das Risiko einer Frühgeburt, einer intrauterinen Wachstumsretardierung und einem intrauterinen Fruchttod bei Feten opioidabhängiger Mütter erhöht (5).

Als Langzeitfolge eines NAS werden in der Literatur häufig ein erhöhtes Risiko neurokognitiver Entwicklungsstörungen genannt, es wird jedoch darauf hingewiesen, dass das soziale Umfeld des Kindes einen erheblichen Einfluss auf dessen weitere Entwicklung hat (18). Witt et al untersuchten in einer Studie die Langzeitmorbidity von Kindern mit NAS in ihrer Vorgeschichte im Vergleich zu nicht Drogen exponierten Kindern. In den ersten fünf Lebensjahren war die die Hospitalisierungsrate der exponierten Gruppe signifikant höher, bezüglich der Mortalität konnten keine signifikanten Unterschiede in den Vergleichsgruppen festgestellt werden (19).

## 1.5 Diagnostik

Die Diagnostik des NAS basiert auf der mütterlichen Drogenanamnese, der kindlichen Klinik und der toxikologischen Substanzbestimmung (11) und sollte bereits präpartal begonnen werden. Aufgrund einer möglichen Verzögerung bis zum Auftreten erster NAS assoziierten Symptome ist es wichtig, noch vor der Entlassung aus dem Krankenhaus jene Neugeborene zu identifizieren, welche einem erhöhten Risiko ausgesetzt sind ein NAS zu entwickeln (1).

Die mütterliche Drogenanamnese spielt eine große Rolle und sollte alle Substanzen umfassen, welche von der Mutter während der Schwangerschaft eingenommen wurden, unabhängig davon, ob dies unter ärztlicher Anleitung geschehen ist oder nicht.

Obwohl das NAS eine klinische Diagnose ist, ist eine toxikologische Substanzbestimmung, nicht zuletzt zur Risikostratifizierung, von Bedeutung. Die Laboranalyse von Urin oder Mekonium wird zum Nachweis einer intrauterinen Drogenexposition am häufigsten eingesetzt, da diese Verfahren nicht invasiv, kostengünstig und reproduzierbar sind. Die Laboranalyse des Mekoniums wird als sensitiveres Verfahren als die Urinanalyse angesehen. Das Mekoniumscreening bietet die Möglichkeit eine Substanzeinnahme der Mutter bis zur 20. Schwangerschaftswoche zurückzuverfolgen. Das Nachweifenster bei einer Urinanalyse ist, mit nur wenigen Tagen, deutlich geringer. Bei der Urinprobe solle es sich nach Möglichkeit um den ersten Urin des Neugeborenen handeln (3). Das ist laut Labardee et al. eine logistische Herausforderung und verlangt eine interdisziplinäre Zusammenarbeit (20). Alkohol kann bis zu 30 Stunden, Kokain bis zu fünf Tagen und Opioide können, im Durchschnitt zwei Tage nach dem letzten Konsum, im Urintest detektiert werden. Methadonmetabolite können bis zu 6 Tage nach der letzten Einnahme im Harn nachgewiesen werden. Jedoch ist der Drogennachweis nicht nur vom angewendeten Verfahren abhängig, sondern auch von der Art und Anwendung der Droge, der Konzentration, der Expositionsdauer, als auch vom mütterlichen und fetalen Metabolismus (3).

Auch der mütterliche Urin sollte mittels Laboranalyse auf Drogen getestet werden. Hier ist jedoch zu bedenken, dass die Differenzierung zwischen illegalen und peripartal therapeutisch verabreichten Substanzen schwierig ist. Zusätzlich zur Analyse des Mekoniums und des Urins gibt es auch die Möglichkeit der Haarwurzel- und Nabelschnuranalyse. Labardee et al. fanden heraus, dass die Nabelschnuranalyse einem Mekoniumscreening in der Sensitivität überlegen ist und die sofortige Verfügbarkeit der Probe, direkt nach der Entbindung, einen Vorteil darstellt (20).

Da es sich beim NAS um eine klinische Diagnose handelt, ist die Klinik des Neugeborenen entscheidend. Personal einer neonatologischen Einrichtung sollte entsprechend geschult werden, um erste Anzeichen der Erkrankung frühzeitig zu erkennen. Ebenso ist es wichtig, die mit der Obsorge beauftragten Personen über mögliche Symptome des Neugeborenen, welche mit einem Drogenentzug vereinbar sind, aufzuklären (13). Um diese Symptome besser quantifizieren und Beobachtungen umfassend und objektiv aufzuzeichnen zu können, wurden Hilfsmittel in Form von Punktwertsystemen entwickelt.

## **1.6 Beurteilung des Neonatalen Abstinenz Syndroms**

Bereits in den frühen siebziger Jahren wurde daran gearbeitet Systeme zu entwickeln, die bei der Evaluierung des NAS behilflich sein können. 1975 hat Dr. Finnegan das Neonatal narcotic abstinence scoring system entwickelt, ein Punktwertsystem bestehend aus zwanzig Symptomen, die am häufigsten bei reifen Neugeborenen von betäubungsmittelabhängigen Müttern beobachtet werden konnten. Diesen Symptomen wurden, je nach pathologischer Signifikanz, Punkte von eins bis fünf zugeteilt, wobei fünf Punkte den Symptomen mit der größten pathologischen Bedeutung zugeordnet

wurden. In den ersten 24 Stunden erfolgt die Evaluierung stündlich, am zweiten Tag alle zwei Stunden und nach 48 Stunden alle vier Stunden. Maximal sind 45 Punkte erreichbar. Eine medikamentöse Therapie wurde ab einer durchschnittlichen Summe von  $\geq 8$  Punkten von zwei beziehungsweise 3 aufeinanderfolgenden Messungen eingeleitet. Das *Neonatal narcotic abstinence scoring system* konnte eine Interrater-Reliabilität von durchschnittlich 0,82 erzielen, dieses Ergebnis ist signifikant ( $p < .005$ ) (17).

Das *Neonatal narcotic abstinence scoring system* ist heute besser bekannt unter dem Namen Finnegan Score und ist in modifizierter Form weltweit das am häufigsten zur Einschätzung des NAS herangezogene Hilfsmittel (5,21). Der Finnegan Score ist komplex und erfordert eine Einschulung und intensives Training, bezüglich seiner Anwendung, in der Beurteilung der einzelnen Symptome. Finnegan et al. haben vor Anwendung des FNASS dem Personal, das die Evaluierung durchführen sollte, mithilfe Neugeborener in verschiedenen Stadien des Entzugs die möglichen Schweregrade der Symptomatik des NAS veranschaulicht (17). Der *Neonatal abstinence Score* aus der 1975 erschienenen Studie von Finnegan et al ist im Anhang dieser Arbeit zu finden.

Das *Lipsitz Neonatal Drug Withdrawal System* ist ein anderes Beurteilungsschema, welches zur Einschätzung des NAS verfasst wurde. Im Lipsitz Tool werden 11 Symptome erfasst und mit Punkten von 0-3 bewertet. Die Evaluierung des Neugeborenen sollte zwei Mal täglich erfolgen, Punkte  $\geq 4$  gelten als pathologisch. Das Lipsitz Tool weist eine Sensitivität von 77% auf und hat in der klinischen Verwendung ebenfalls großen Anklang gefunden (5,22).

Aufgrund der Länge und Komplexität des Finnegan Scores wurden immer wieder Versuche unternommen weitere Methoden zur Beurteilung des NAS zu entwickeln. Unter anderem den *Neonatal narcotic withdrawal index*, das *Ostrea tool*, der *Neonatal withdrawal Inventory* sowie diverse verkürzte Formen des Finnegan Scores. Weiters gibt es Ansätze, die Neugeborenen nur anhand ihrer Trinkfähigkeit, dem Schlafverhalten und der Möglichkeit sie zu trösten zu beurteilen, dem sogenannten *ESC Modell* (Eat, Sleep, Console). Bisher gibt es keine Einigkeit darüber welches Beurteilungsschema zur Klassifizierung des NAS herangezogen werden soll (5).

## 1.7 Therapie

Eine Therapie des NAS kann pharmakologische sowie nicht pharmakologische Maßnahmen beinhalten. Therapieziele sind hierbei die Linderung der neurologischen, gastrointestinalen und vegetativen Symptomatik, die Vermeidung von weiteren NAS assoziierten Komplikationen, wie Krampfanfällen und die Sicherstellung einer regelrechten Adaptierung des Neugeborenen an seine Umwelt (23). In der Literatur wird die Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie zur Behandlung des NAS in einer Spannweite von 27-91% angegeben (3). Zu bedenken ist, dass eine medikamentöse Therapie mit einer verlängerten Drogenexposition und somit einem verlängerten

Krankenhausaufenthalt einhergeht. Das könnte die Mutter-Kind-Beziehung negativ beeinflussen (13,23).

Die Indikation für eine medikamentöse Therapie wird oft mit Hilfe des Punktwertsystems, das von den jeweiligen Institutsleitlinien oder vom staatlichen Gesundheitssystem empfohlen wird, gestellt. Zumeist wird hierfür, trotz seiner Länge und Komplexität, der modifizierte Finnegan Score verwendet (3,22).

Zimmermann et al. haben Neugeborene ohne eine bekannte intrauterine Opioidexposition mittels mFNAS evaluiert und herausgefunden, dass ab einem Ergebnis von 8 Punkten ein Drogenentzug vermutet werden sollte. Zu berücksichtigen ist aber, dass bei 5-6 Wochen alten Säuglingen generell ein höheres Ergebnis, aufgrund der physiologisch voranschreitenden Entwicklung und Hirnreifung, auftritt (24).

Bisher gibt es keine einheitlichen Empfehlungen für die Indikationsstellung einer medikamentösen Therapie, ebenso fehlen standardisierte Leitlinien für die Therapie des NAS. Aufgrund eines Mangels an randomisierten doppelblind Studien, welche die verschiedenen Therapieschemata vergleichen, ist die Entscheidung über die optimale Therapie des NAS schwierig (9,22,25).

Das Wissen über die von der Mutter eingenommenen Substanzen, ist wegweisend für die Therapie des NAS. Die AAP empfiehlt Opiate für die Therapie des NAS zu bevorzugen, da sie die Therapieziele, im Gegensatz zu Sedativa, zur Gänze erfüllen können (4).

### **1.7.1 Pharmakologische Therapie des NAS**

Morphin und Methadon haben sich als Mittel der Wahl in der Behandlung des NAS nach maternalem Opioidkonsum erwiesen (5). In Umfragen in den USA und Großbritannien gaben 83% beziehungsweise 94% der Ärzte und Ärztinnen an, Morphin oder Methadon als Erstlinientherapie in der Behandlung des NAS einzusetzen (13). Früher wurde auf Paregoric und Opiumtinktur zurückgegriffen, diese sind aber aufgrund von toxischen Zusatzstoffen wie Noscapine, Papverine und Ethanol teilweise in Verruf geraten (3,23).

Morphin ist ein, aus Schlafmohn hergestellter,  $\mu$ -Rezeptoragonist (23). Morphin wird als orale Lösungen in einer Dosierung von 0,05-0,2mg/kg/ED verabreicht und kann bis zum Erreichen der gewünschten Wirkung oder dem Erreichen der Tageshöchstdosis von 1,3mg/kg/d gesteigert werden. Aufgrund seiner geringen Halbwertszeit muss Morphin alle 3-4 Stunden verabreicht werden, daher ist die Therapie gut steuerbar. Die Wirkung von Morphin in der Behandlung des NAS zeigt sich in der geringeren Inzidenz von Krampfanfällen, Verbesserung der Trinkfähigkeit, sowie in seinen sedierenden und antidiarrhoischen Eigenschaften (3).

Methadon wird oft als Alternative zu Morphin eingesetzt und wird in Dosierungen von 0,05-0,1mg/kg/ED zwei Mal täglich verabreicht (3). Die Anwendung von Methadon ist umstritten, da es eine längere Halbwertszeit als Morphin aufweist (26h vs. 9h), die Therapiedauer verlängert und damit auch das Neugeborene einen längeren Krankenhausaufenthalt zu erdulden hat. (5). Eine, bei Erwachsenen, befürchtete Nebenwirkung von Methadon ist die Verlängerung der QT-Zeit, diese konnte bei Neugeborenen bisher nicht beobachtet werden (26).

Aufgrund der großen Variabilität in der Präsentation des Krankheitsbildes, sollte laut Jansson et al. die Dosierung bevorzugt symptomorientiert anstatt gewichtsbasiert erfolgen (22).

Morphin und Methadon sollten langsam ausgeschlichen werden, wenngleich bei Morphin eine Reduzierung der Dosis alle 24-48 Stunden empfohlen wird, sind in der Literatur unterschiedliche Meinungen bezüglich des Ausschleichens von Methadon zu finden (21). Backes et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie den Prozess des Ausschleichens von Methadon, im ambulanten Rahmen im Vergleich zu einem stationären Aufenthalt, bis zum endgültigen Ende der Therapie. Wenngleich die Therapiedauer im ambulanten Setting länger dauerte, 37 vs 21 Tage, konnte aufgrund eines verkürzten stationären Aufenthaltes ökonomische Vorteile erzielt werden. Backes et al. betonen, dass weitere Studien nötig sind, um die Langzeitauswirkungen einer ambulanten Fortführung der Therapie zu untersuchen (27).

In der Literatur findet man Ansätze einer Therapie des NAS mit sublingual verabreichtem Buprenorphin. Kraft et al. zeigten in einer Phase I Studie, dass die Behandlung des NAS mit Buprenorphin im Vergleich zu Morphin die Therapiedauer um 40% und die stationäre Aufenthaltsdauer um 23% gesenkt werden konnte. In der mit Buprenorphin behandelten Gruppe musste, im Gegensatz zu den mit Morphin behandelten Neugeborenen, öfter eine adjuvante Therapie mit Phenobarbital eingeleitet werden (28).

Phenobarbital gehört zu den long-acting Barbituraten und ist das Mittel der Wahl bei nicht Opioid induziertem oder durch Polytoxikomanie induziertem NAS (23). Es wird vorwiegend als adjuvante Medikation bei einer Therapie mit Opiaten eingesetzt mit einer Aufsättigungsdosis von 16mg/kg und einer Erhaltungsdosis von 1-4mg/kg/ED alle 12 Stunden verabreicht (3). Sobald eine Symptomkontrolle erreicht ist, kann die Dosis von Phenobarbital täglich um 15% der verabreichten Tagesdosis verringert werden (5). Phenobarbital wirkt als GABA-Rezeptoragonist zentral dämpfend. Auf die gastrointestinale Symptomatik des NAS hat es keinen Einfluss (3). Im Zusammenhang mit Phenobarbital wird in der Literatur oftmals eine rasche Toleranzentwicklung und negative Auswirkungen auf den Saugreflex und somit auf das Trinkverhalten bei Neugeborenen erwähnt. Auch sind Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten bei einer Behandlung mit Phenobarbital zu bedenken, da es ein CYP-450-Induktor ist (23).

Eine randomisierte Kontrollstudie zum Vergleich von Morphin und Phenobarbital in der Behandlung des NAS zeigte eine längere Therapiedauer bei einer Therapie mit Phenobarbital (8 Tage vs 12 Tage),

sowie einen häufigeren Bedarf an einer zusätzlichen Therapie mit Chloralhydrat, um die Entzugssymptomatik unter Kontrolle zu bekommen (29).

Clonidin ist ein alpha2-Adrenozeptor-Agonist, der sich durch seine lindernde Wirkung auf die NAS Symptomatik auszeichnet, ohne, verglichen mit Opioiden, narkotisierende Effekte. Clonidin wird als Monotherapie oder als adjuvante Therapie zusammen mit Opioiden eingesetzt. Als mögliche Nebenwirkungen werden in der Literatur Blutdruckschwankungen beschrieben, jedoch fehlen hierzu klinische Studien, welche diese Nebenwirkungen, bei der vergleichsweise niedrigen Dosierung des Wirkstoffs in der Behandlung des NAS, auch tatsächlich belegen (5). Clonidin wird mit einer Initialdosis von 0,5-1µg/kg und einer weiteren Menge von 0,5-1,25µg/kg/ED alle 4-6 Stunden verabreicht. Agthe et al. untersuchten in einer randomisierten Doppelblindstudie die Wirksamkeit von Opioiden als Monotherapie, verglichen mit Opioiden in Kombination mit Clonidin, in der Behandlung des NAS. Bei einer Kombinationstherapie von Opioiden und Clonidin konnte eine bessere Symptomkontrolle erzielt und die Therapiedauer kürzer gehalten werden (30).

Surran et al. verglichen Kombinationstherapien aus Opioiden und Clonidin beziehungsweise Phenobarbital. In dieser Studie zeigte sich eine, um 4,6 Tage, verkürzte Therapiedauer in der Gruppe der Neugeborenen, welche mit einer Kombination von Opioiden und Phenobarbital behandelt wurden (31).

Chloralhydrat, Chlorpromazin und Benzodiazepine kommen in der Behandlung des NAS aufgrund ihrer sedativen Eigenschaften zum Einsatz. Die hypnotische Wirkung von Chloralhydrat entsteht durch die Aktivierung seiner Metabolite, Trichloroethanol. Chloralhydrat kann als Nebenwirkung gastrointestinale Irritationen hervorrufen. Chlorpromazin ist ein Dopamin Rezeptorantagonist, als Nebenwirkung können, wie bei vielen Neuroleptika, Kleinhirnstörungen auftreten. Benzodiazepine wie Diazepam werden aufgrund des großen Nebenwirkungsspektrums, wie respiratorische Insuffizienz, Hypotonie, Störung des Saug- und Schluckreflexes und erschwerte Metabolisierung in der Behandlung des NAS nicht mehr empfohlen (32).

Aus einer Studie von Esmaeili et al. geht hervor, dass bei einer Therapie mit Clonidin und Chloralhydrat, im Vergleich zur häufig angewandten Kombinationstherapie mit Morphin und Phenobarbital, sowohl die Therapiedauer als auch die Intensität der Entzugssymptomatik signifikant vermindert sind (33).

Zimmermann et al. verglichen die Wirksamkeit für die Behandlung des NAS von Morphin, Chlorpromazine und Phenobarbital in einer multizentrischen Doppelblindstudie. In Bezug auf die Therapiedauer konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, allerdings zeigte sich Morphin als Monotherapie gegenüber Chlorpromazine und Phenobarbital überlegen (34).

### **1.7.2 Ort der Behandlung**

Obwohl ein stationärer Aufenthalt meist mit einer erschwerten Anwendbarkeit nicht-pharmakologischer Maßnahmen, wie dem „rooming-in“ einhergeht, sollte laut Jansson et al. eine medikamentöse Therapie des NAS immer stationär erfolgen. Die Anwendung atemdepressiv wirkender Medikamente begründet die Notwendigkeit der Monitorisierung des Neugeborenen. Ebenso steigt das Rückfallsrisiko der Mutter mit einem erleichterten Zugang zu Opioiden. Da das Krankheitsbild des NAS in unterschiedlicher Form und Ausprägung auftreten kann, sollte die regelmäßige Beurteilung der Erkrankung durch geschultes Personal erfolgen, um die Therapie dementsprechend anzupassen (22).

### **1.7.3 Nicht pharmakologische Therapiemaßnahmen**

Der Drogenentzug stellt einen selbstlimitierenden Prozess dar, deshalb können bei gering ausgeprägter Entzugssymptomatik nicht pharmakologische Therapiemaßnahmen ausreichen (13,25). Bereits seit der Entdeckung des Krankheitsbildes „congenital morphinism“ wurden Maßnahmen unternommen Umweltreize, denen das Neugeborene ausgesetzt ist, zu minimieren um so den Schweregrad der Symptomatik positiv zu beeinflussen (5). Unabhängig von der Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie können Neugeborene von nicht-pharmakologischen Maßnahmen wie Reizabschirmung, räumlicher Begrenzung, Frühfütterung und, je nach Bedarf, Flüssigkeits- und Elektrolytersatz profitieren (4). Der Einsatz von Wasserbetten statt üblichen Kinderbetten, Laserakupunktur und „kangorooring“, also direkter Hautkontakt, erwiesen sich ebenso als vorteilhaft (3).

Der Großteil der Literatur über den Einsatz nicht pharmakologischer Maßnahmen im Rahmen von NAS beschäftigt sich mit der Ernährung der Neugeborenen. Stillen und die Verwendung von Muttermilch zeigen sich auch bei der Notwendigkeit einer pharmakologischen Therapie als vorteilhaft. (21). Besonderes Augenmerk sollte auf die adäquate Gewichtszunahme des Neugeborenen gelegt werden, da es zu einem erhöhten Energieverbrauch aufgrund einer erhöhten motorischen Aktivität im Rahmen des NAS kommen kann (35). Ebenso können gastrointestinale Symptome wie dünnflüssige Stühle und Erbrechen zu einem vermehrten Kalorienverbrauch führen. Um Hunger, der die Intensität der Symptomatik negativ beeinflussen kann, zu minimieren, sollte das Neugeborene häufiger und im Bedarfsfall mit hochkalorischer Nahrung gefüttert werden (13).

Das Stillen Neugeborener opioidabhängiger Mütter in OST mit Buprenorphin oder Methadon ist nicht kontraindiziert, solange keine anderen illegalen oder psychoaktiven Substanzen konsumiert werden und die Mutter HIV-negativ ist. Bei bekannter Hepatitis B Infektion sollte vor dem Stillen eine Kontrolle der Viruslast durchgeführt werden. Eine Hepatitis C Infektion stellt jedoch keine Kontraindikation zum Stillen dar, sofern die Mamillen bland sind und die Mutter über das

vorhandene Restrisiko einer Infektion des Neugeborenen aufgeklärt wurde (4,36). Stillen kann sich positiv auf die Mutter-Kind-Bindung auswirken (9).

Grossman et al. setzen in einer Studie ein standardisiertes Schema nicht pharmakologischer Maßnahmen für die Therapie des NAS ein. Grossman et al. fordern eine Intensivierung des Kontaktes der Eltern zum Neugeborenen bevor eine pharmakologische Therapie aufgrund unzureichender Symptomkontrolle eingeleitet wird. So konnte die Menge an verabreichtem Morphin reduziert und die stationäre Aufenthaltsdauer verkürzt werden. Grossman et al. betonen die Wichtigkeit die Behandlung in Örtlichkeiten zu verlegen, die eine intensive Involvierung der Eltern in die Betreuung und Therapie ihrer Neugeborenen zulässt (37).

Laut Velez et al. ist die Wirksamkeit jeglicher nicht pharmakologischer Maßnahmen von der schnellen und korrekten Interpretation der Symptome des Neugeborenen und der korrekten Durchführung individuell angepasster Techniken, zur Beruhigung des Neugeborenen, abhängig (35).

## **1.8 Richtlinien zur Behandlung des Neonatalen Entzugssyndroms an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz**

Bei bekannter Substitutionstherapie oder positiver Anamnese eines längerfristigen Drogenkonsums sollte am ersten Lebenstag, unabhängig vom Substitutionspärparat, mit einer peroralen Verabreichung von Phenobarbital begonnen werden. Die Loading Dose beträgt 10mg/kg/d per os in 2 Einzeldosen, gefolgt von der Erhaltungsdosis von 5mg/kg/d per os in 2 Einzeldosen. Eine Phenobarbitalspiegel Kontrolle erfolgt am 4. Lebenstag. Eine Monotherapie mit Barbiturat ist bei einem leichten Entzug, Finnegan Score  $\leq 8$  Punkten, vertretbar, ansonsten ist eine Opiatsubstitution indiziert. Die Therapie sollte nur in Ausnahmefällen länger als 10 Tage durchgeführt werden.

Zur Opiatsubstitution wird eine Morphinlösung mit einer Konzentration von 0,4mg/ml verwendet. Der Beginn einer Opiatsubstitution ist bei einem einzelnen Finnegan Score von  $>12$  beziehungsweise einer Summe von drei Finnegan Scores  $>24$  Punkten, oder beim Auftreten eines Krampfanfalles indiziert. Die Morphintherapie wird mit 0,1ml/kg/ED zusammen mit der Mahlzeit, alle vier beziehungsweise sechs Stunden, verabreicht. Die Therapie kann bei einem einzelnen Finnegan Score von  $>12$  Punkten um 0,1ml/kg/ED beziehungsweise bei einem einzelnen Finnegan Score von 9-12 Punkten um 0,05ml/kg/ED bis zum Erreichen der maximalen Tagesdosis von 3,2ml/kg/d erhöht werden. Das Kind gilt als stabil sobald die Summe von drei aufeinanderfolgenden Finnegan Scores  $\leq 24$  Punkte beträgt. Die Reduktion der Morphintherapie beginnt sobald das Kind nach Beendigung der Phenobarbitaltherapie stabil ist und beträgt jeweils 10% der Einzeldosis pro Tag. Sobald wieder eine Gabe von 0,1ml/kg/ED erreicht wird, wird zunächst die Frequenz der Einzelgaben reduziert. In der Entwöhnungsphase kommt der Finnegan Score routinemäßig nicht mehr zum Einsatz.

Bei großer Unruhe des Kindes oder unzureichender Symptomkontrolle der Phenobarbital- und Morphintherapie kann zusätzlich Chloralhydrat mit einer Dosierung von 30-50mg/kg ED oder Clonidin mit einer Dosierung von 1µg/kg/ED verabreicht werden.

Bei einem fraglichen Drogenabusus, unregelmäßigem Drogenkonsum, oder länger andauernder unregelmäßiger Schmerztherapie mit Opioiden sollte das Kind stationär aufgenommen werden und drei Mal täglich mit dem Finnegan Score evaluiert werden. Der Therapiebeginn richtet sich nach der Höhe des Finnegan Scores und dem Ergebnis des Drogenscreenings.

Als zusätzliche Maßnahme soll eine Craniosacraltherapie ab dem ersten Lebenstag begonnen werden und bei Unruhe des Kindes regelmäßig durchgeführt werden. (38)

Im Anhang dieser Arbeit ist der Finnegan Score zu finden, welcher zur Einschätzung von Entzugssymptomen bei Neugeborenen an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz verwendet wird.

## 2 Ziel der Diplomarbeit

Der Finnegan Score ist ein weit verbreitetes Hilfsmittel, das zur Einschätzung des Schweregrades des NAS herangezogen wird und trägt in vielen Institutionen maßgeblich zur Therapieentscheidung bei. Auch an der klinischen Abteilung für Neonatologie der Universitätsklinik für Kinder und Jugendheilkunde Graz wird der Finnegan Score zur Einschätzung des NAS verwendet. Einige Parameter des Scores unterliegen einer subjektiven Einschätzung, da nicht allein das Vorhandensein eines Symptoms abgefragt wird, sondern auch eine Beurteilung des Schweregrades erforderlich ist. Diese Studie soll den Einfluss von Faktoren wie Arbeitsbelastung und Beobachtungszeitpunkt auf die Beurteilung des NAS untersuchen. Außerdem wird die Auswirkung der subjektiven Kategorien des Finnegan Score auf den Gesamtpunktwert ermittelt werden.

Diese Fragestellung ist von Bedeutung, da eine derartige Studie an der klinischen Abteilung für Neonatologie Graz noch nicht durchgeführt wurde, in der Literatur jedoch vergleichbare Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen zu finden sind.

Die Auswirkungen der subjektiven Kategorien des Finnegan Scores auf den Gesamtpunktwert kann Aufschluss über deren Gesamtbedeutung geben und möglichen Aufholbedarf in der Schulung von medizinischem Personal, bezüglich der Beurteilung NAS spezifischer Symptome, aufzeigen.

### 2.1 Hypothese

*Hypothese:* Es wird erwartet, dass sich pflegerischer Stress in höheren Punktwerten des Finnegan Score widerspiegeln wird, insbesondere in der Beurteilung der subjektiven Kriterien.

*Nullhypothese:* Wir erwarten keinen Einfluss dieser Faktoren auf die Beurteilung des Finnegan Scores.

## **3 Methoden**

Für diese Studie wurden retrospektiv alle reifen Neugeborenen, mit einem Gestationsalter  $\geq 37+0$  Schwangerschaftswochen, die in den Jahren 2010 bis 2017 geboren, und aufgrund eines Neonatalen Abstinenz Syndroms (P96.1 nach ICD-10 Codierung) an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz stationär behandelt wurden, herangezogen.

### **3.1 Ausschlusskriterien**

All jene Neugeborenen mit kongenitalen Anomalien, genetischen und syndromalen Erkrankungen wurden aus der Studie ausgeschlossen.

### **3.2 Fallzahl**

Die initiale Fallzahl beinhaltete 57 Kinder, 13 Proband\*innen wurden aus der Studie ausgeschlossen, da sie keine oder nur sehr geringe Entzugssymptome zeigten und daher keine Beobachtungen mittels Finnegan Score durchgeführt wurden. Neun weitere Proband\*innen mussten aufgrund fehlender, für diese Studie relevante Daten, ausgeschlossen werden. Somit beläuft sich die Studienpopulation auf 35 Neugeborene.

### **3.3 Datenerhebung**

Es wurden perinatale und den stationären Aufenthalt betreffende Daten aus den elektronischen Krankengeschichten und aus den Papierakten erhoben. Diese Daten wurden in einer Excel-Datei pseudonymisiert erfasst. Die maternale Drogenanamnese während der Schwangerschaft wurde den Arztbriefen der Kinder entnommen.

### **3.4 Haupt- und Nebenzielgrößen**

Die Hauptzielgröße stellt die Prüfung und Analyse der Finnegan Scores dar. Hierzu wurden alle Beobachtungen, welche mittels Finnegan Score während des stationären Aufenthaltes durchgeführt wurden, erfasst. Für Tage an denen drei Beobachtungen mittels Finnegan Score zu den vorgegebenen Uhrzeiten (6, 12 und 18 Uhr) dokumentiert wurden, wurde die Uhrzeit des Auftretens des Tageshöchstwertes aufgezeichnet. Tage mit drei Messungen, die denselben Punktwert ergaben, und Tage mit weniger als drei Messungen wurden ausgeschlossen. Für Tage mit drei durchgeführten

Messungen, und zweimaligem Erreichen des Tagesmaximalwertes, wurden die zwei entsprechenden Uhrzeiten dokumentiert und gezählt. So konnten 1390 Tageshöchstwerte erhoben werden. Um die Häufigkeiten des Auftretens des Tageshöchstwertes zu den entsprechenden Uhrzeiten vergleichen zu können, wurden die relativen Häufigkeiten dieser ermittelt.

Zusätzlich wurde der prozentuale Anteil der subjektiven Kategorien der Tageshöchstwerte berechnet. Hierfür wurden die einzelnen Kategorien des Finnegan Scores in objektive und subjektive Gruppen unterteilt. Als subjektiv gelten jene Kategorien, die die Beurteilung der Häufigkeit des Auftretens eines Symptoms oder dessen Schweregrades erfordern. Diese Einschätzungen können durch die Erfahrung des\*der Beurteiler\*in und Stress beeinflusst werden. Daher zählen die Qualität des Schreiens, die Ausprägung des Moro-Reflexes, die Beobachtung und Einschätzung des Schweregrades eines Tremors, häufiges Gähnen und Niesen sowie ein gesteigerter Saugreflex zu den subjektiven Kriterien.

Weiters wurden die, mittels Finnegan Score um 6 Uhr, 12 Uhr und 18 Uhr, dokumentierten Symptome aller Patienten\*Patientinnen aufgezeichnet. Es wurden die relativen Häufigkeiten der einzelnen Symptomaufzeichnungen ermittelt und miteinander verglichen.

### **3.5 Statistische Auswertung**

Die induktive und deskriptive Statistik wurde mit Hilfe von *Microsoft Excel Version 16* und *IBM SPSS Statistics 26* durchgeführt.

Metrische, normalverteilte Variablen werden mit Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Metrische, nicht-normalverteilte Variablen werden mit Median und Interquartilsbereichen angegeben. Mittels *Shapiro-Wilk-Test* wurden die Variablen auf ihre Normalverteilung geprüft. Signifikante Unterschiede zwischen den Variablen wurden bei normalverteilten Variablen mittels *t-Test* oder *einfaktoriellem Varianzanalysen* untersucht. Varianzen zwischen nicht parametrisch verteilten Variablen wurden mit dem *Friedman-Test*, dem *Mann-Whitney-U-Test* oder dem *Kruskal-Wallis-Test* untersucht. Für paarweise Vergleiche wurde die *Bonferroni-Methode* angewandt. Das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha=0,05$  festgelegt.

### **3.6 Ethikvotum**

Im Ethikvotum vom 15.04.2020, EK-Nummer: 32-258 ex 19/20, wurden keine Einwände gegen die Durchführung dieser Studie geäußert.

## 4 Resultate

Zwischen 2010 und 2013 wurden jährlich, durchschnittlich 2,75 reife Neugeborene mit der Diagnose eines NAS an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz aufgenommen. Seit dem Jahr 2014 ist diese Zahl gestiegen, und liegt seither durchschnittlich bei 11,5 reifen Neugeborenen pro Jahr.

### 4.1 Basischarakteristika

Die Studienpopulation setzt sich aus 24 männlichen und 11 weiblichen Neugeborenen zusammen. Alle Neugeborenen wurden mit einem Gestationsalter von mehr als 37+0 Schwangerschaftswochen geboren. Über 50% der Proband\*innen wurden mittels Sectio entbunden. 14 der Neugeborenen wurden mit einem Geburtsgewicht geboren, das unter Berücksichtigung des Gestationsalters und des Geschlechts, unter der 10. Perzentile lag. Nach Beendigung der Therapie und erfolgter Absprache mit dem medizinischen und pflegerischen Personal und der Jugendwohlfahrtsbehörde konnte in 22 Fällen eine Entlassung in die häusliche Pflege, zur Mutter/den Eltern, erfolgen. In *Tabelle 4* ist ein Überblick über die Basischarakteristika der Studienteilnehmer\*innen dargestellt.

*Tabelle 4: Basischarakteristika der Proband\*innen*

<b>Basischarakteristik</b>	<b>absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit)</b>
<b>Geschlecht</b>	männlich 24 (0,69)
	weiblich 11 (0,31)
<b>SFD</b>	<10.Perzentile 14 (0,40)
	≥10. Perzentile 21 (0,60)
<b>Entbindungsart</b>	Spontan 13 (0,37)
	Sectio 19 (0,54)
	Vakuumextraktion 3 (0,09)
<b>Entlassung</b>	Mutter 22 (0,63)
	Pflegeplatz 6 (0,17)
	mit Mutter in Betreuungseinrichtung 6 (0,17)
	Adoption 1 (0,03)
<b>mütterlicher Nikotinabusus während der Schwangerschaft</b>	25 (0,71)

## 4.2 Substanzexposition der Neugeborenen

Die Erhebung eines Substanzkonsums während der Schwangerschaft erfolgte in allen Fällen anamnestisch. Somit konnte, unter anderem, ein mütterlicher Nikotinabusus während der Schwangerschaft bei 25 der insgesamt 35 Studienteilnehmer\*innen (71,4%), erhoben werden. Zusätzlich ergab das Harn Drogenscreening der Neugeborenen in 32 von 34 Fällen ein positives Ergebnis. Mittels Urin Drogenscreening können Cannabinoide, Cocaine, Opiate, Barbiturate, Benzodiazepine, Amphetamine und Methadon nachgewiesen werden. In 2 Fällen konnten keine abhängigkeiterzeugenden Substanzen im Urin nachgewiesen werden. Für einen Probanden wurde kein Harnscreening durchgeführt, da die Anamnese nur Hinweise auf die Einnahme von Antidepressiva (SSRIs) lieferte, welche im Urin Drogenscreening nicht erfasst werden. In *Abbildung 1* ist die Anzahl der Neugeborenen den jeweils nachgewiesenen Substanzen zugeordnet.

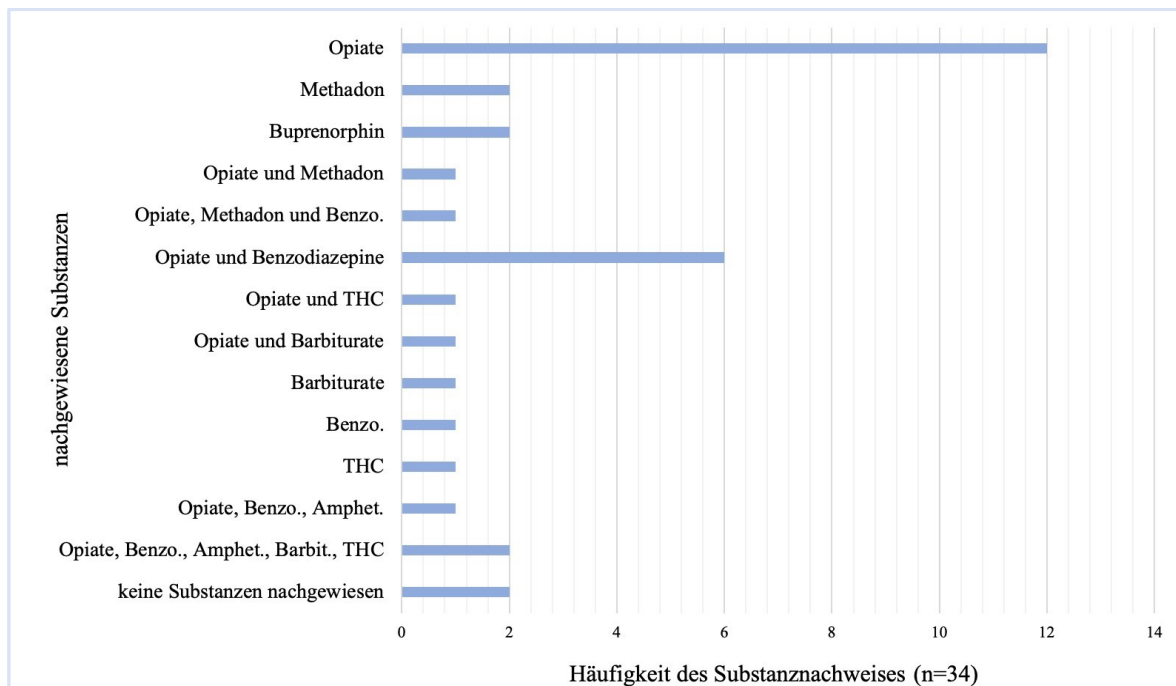


Abbildung 1: Ergebnisse des Harndrogenscreenings der Proband\*innen

## 4.3 Aufenthalts- und Therapiedauer

Die durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer der Proband\*innen betrug 41,9 Tage (Minimum 7 Tage, Maximum 84 Tage,  $SD \pm 19,17$ ). Die Aufenthaltsdauer unterschied sich nicht signifikant zwischen männlichen und weiblichen Neugeborenen, beziehungsweise zwischen Neugeborenen mit und ohne der zusätzlichen Diagnose SFD. Signifikante Unterschiede der Aufenthaltsdauer konnten lediglich zwischen Proband\*innen mit einer nachgewiesenen Opiatexposition und Proband\*innen ohne einer nachgewiesenen intrauterinen Substanzexposition gefunden werden ( $p=0,05$ ).

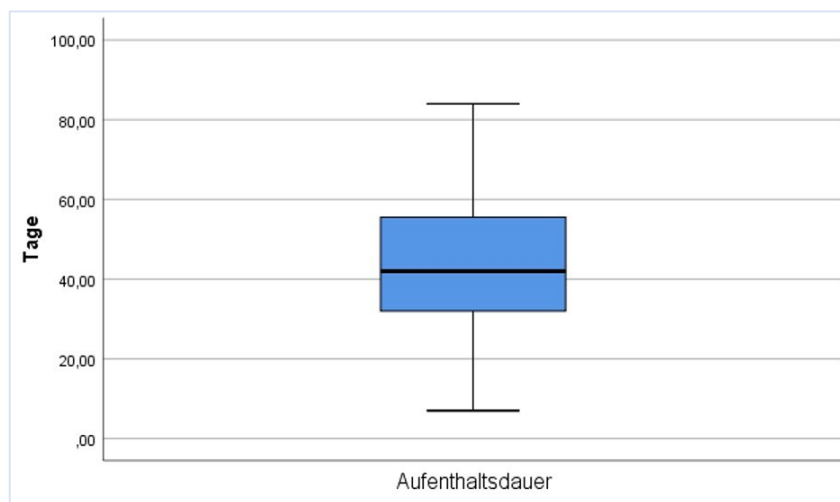


Abbildung 2: Aufenthaltsdauer

Alle Proband\*innen dieser Studie wurden nach der Richtlinie der klinischen Abteilung für Neonatologie zur Behandlung des Neonatalen Entzugssyndroms der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz behandelt. 51,4% der Proband\*innen zeigten am ersten Lebenstag Symptome eines NAS ( $FS \geq 8$  Punkte). Im Median wurden die Studienteilnehmer\*innen 10,0 Tage (Minimum 0 Tage, Maximum 43 Tage, IQR 5,0) peroral mit Phenobarbital behandelt. Die Opiat-Substitutionstherapie der Proband\*innen mittels peroral verabreichter Morphinlösung dauerte im Mittel 32,9 Tage (Minimum 0 Tage, Maximum 76 Tage  $SD \pm 19,59$ ). Die Dauer der oralen Phenobarbitaltherapie zeigte keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit des Geschlechts, der Geburtsperzentile oder der intrauterinen Substanzexposition auf. Die Dauer der oralen Morphintherapie wies bezüglich derselben Faktoren lediglich signifikante Unterschiede zwischen Neugeborenen ohne eine nachgewiesene Substanzexposition und Neugeborenen mit einer intrauterinen Opiatexposition auf,  $p=0,006$ . Zwei Probanden zeigten generalisierte Krampfanfälle während des stationären Aufenthaltes und erhielten initial eine intravenöse Therapie. Die Dauer der intravenösen Therapie wurde in den Berechnungen der Therapiedauer nicht berücksichtigt.

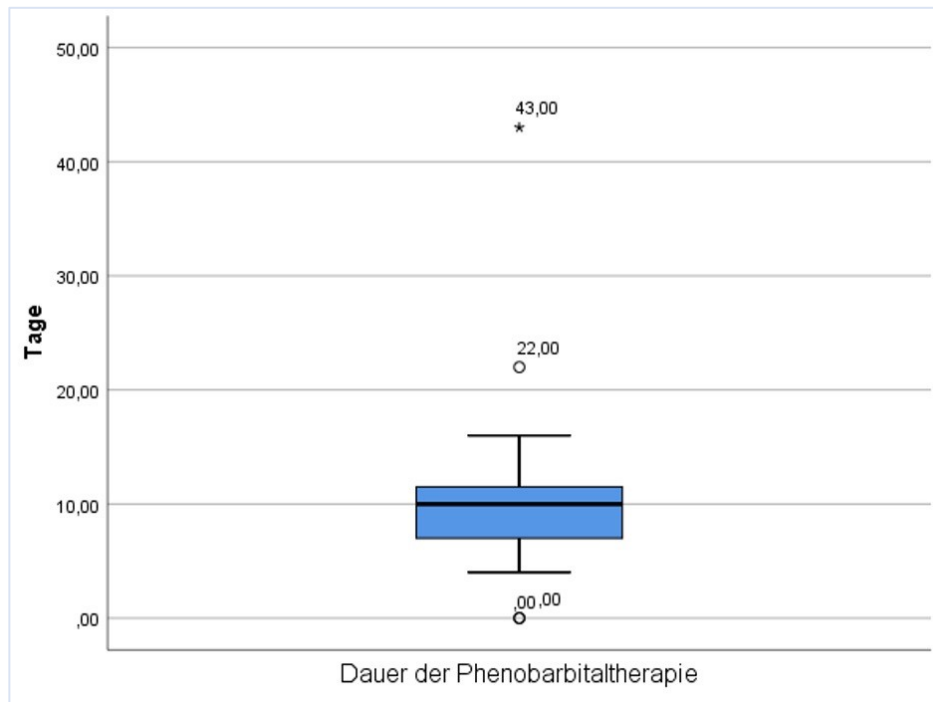


Abbildung 3: Dauer der Phenobarbitaltherapie

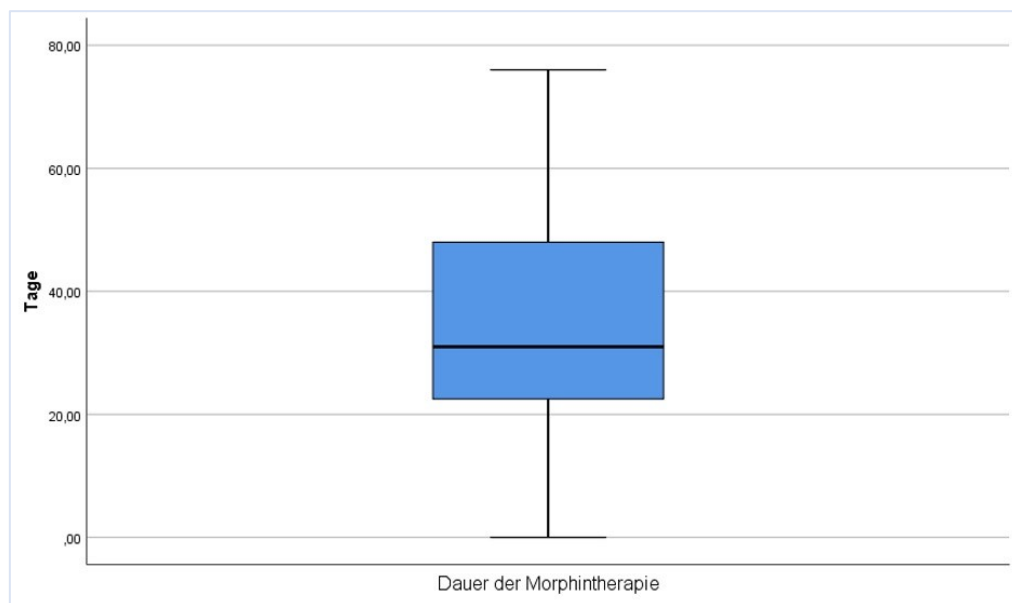
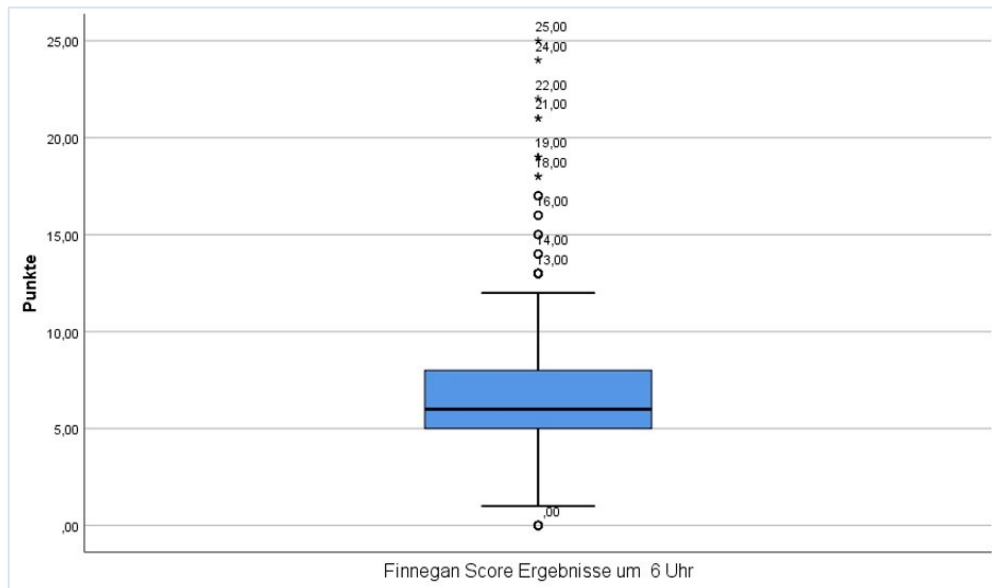


Abbildung 4: Dauer der Morphintherapie

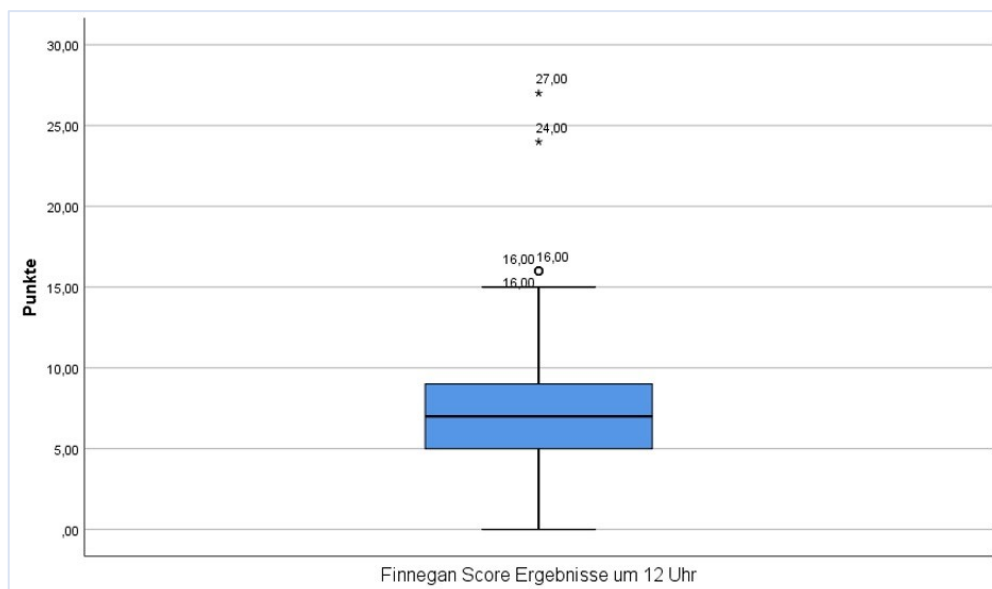
#### 4.4 Durchschnittliche Ergebnisse der Finnegan Scores

Aus insgesamt 3856 erhobenen Ergebnissen der Beobachtungen mittels Finnegan Score wurden die Durchschnittswerte der Punktescores um 6:00, um 12:00 und um 18:00 Uhr berechnet. Der Median liegt um 6 Uhr bei 6,0 Punkten (IQR 3,0) (Abbildung 5), um 12 Uhr bei 7,0 Punkten (IQR 4,0) (Abbildung 6) und um 18 Uhr bei 6,0 Punkten (IQR 3,0) (Abbildung 7). Der Unterschied zwischen

den Punktwerten um 6 Uhr und um 12 Uhr sowie zwischen den Punktescores um 12 Uhr und um 18 Uhr ist signifikant ( $p < 0,001$ ). Die Varianz zwischen den Werten um 6 Uhr und um 18 Uhr ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0,503$ ). Die genauen statistischen Ergebnisse der Varianzanalysen sind im Anhang zu finden. In *Abbildung 8* sind die Punktemittelwerte des Finnegan Scores über den Verlauf des stationären Aufenthaltes, nach Beobachtungszeitpunkten getrennt, dargestellt.



*Abbildung 5: Durchschnittswerte der Finnegan Scores um 6 Uhr*



*Abbildung 6: Durchschnittswerte der Finnegan Scores um 12 Uhr*



## 4.5 Tageshöchstwerte und subjektive Kategorien des Finnegan Scores

Insgesamt konnten 1390 Tageshöchstwerte ermittelt werden. Für jeden\*jede Proband\*in wurde die prozentuale Häufigkeit des Auftretens des Tageshöchstwertes zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt (6, 12 und 18 Uhr) ermittelt. Gleichmaßen wurde der prozentuale Anteil der subjektiven Kategorien des Tageshöchstwertes, abhängig von der Uhrzeit, ermittelt. In *Tabelle 5* und *Tabelle 6* sind die Ergebnisse dieser Erhebungen zusammengefasst, in *Abbildung 9* sind dieselben veranschaulicht.

Die Varianzanalyse ergab signifikante Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens der Tageshöchstwerte zwischen 6 Uhr und 12 Uhr ( $p=0,012$ ) sowie zwischen 12 Uhr und 18 Uhr ( $p<0,001$ ), zwischen 6 Uhr und 18 Uhr konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden ( $p=1,000$ ).

Die Analyse (siehe Appendix) der einzelnen Tagesmaximalpunkte ergab keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,087$ ) zu den verschiedenen Beobachtungszeitpunkten. Der Median um 6 Uhr, um 12 Uhr und um 18 Uhr liegt bei 8,0 Punkten (IQR 4,0/4,0/3,0) von maximal 45 erreichbaren Punkten. 85% der Proband\*innen erreichten in den ersten 5 Lebenstagen den höchsten Tagesgesamtscore bei der Beurteilung mittels Finnegan Score. Die höchsten Tagesgesamtscores lagen im Mittel bei 36,2 Punkten ( $SD \pm 11,7$ ).

Die Varianzanalyse der prozentualen Anteile der subjektiven Kategorien der Tageshöchstwerte, abhängig vom Beobachtungszeitpunkt, ergab keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,334$ ). Die durchgeführten statistischen Berechnungen sind im Anhang zu finden.

*Tabelle 5: Häufigkeit des Auftretens des Tageshöchstwertes zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt*

<b>Beobachtungszeitpunkt</b>	<b>Häufigkeiten der Tageshöchstwerte in % Mittelwert (Standardabweichung)</b>
6 Uhr	30,7 ( $\pm 12,0$ )
12 Uhr	40,6 ( $\pm 8,5$ )
18 Uhr	28,6 ( $\pm 9,1$ )

Tabelle 6: Prozentuale Anteile subjektiver Kategorien am Tageshöchstwert

Beobachtungszeitpunkt	prozentualer Anteil subjektiver Kategorien am Tageshöchstwert
6 Uhr	46,8 (±10,4)
12 Uhr	41,1 (11,7)
18 Uhr	40,7 (13,5)

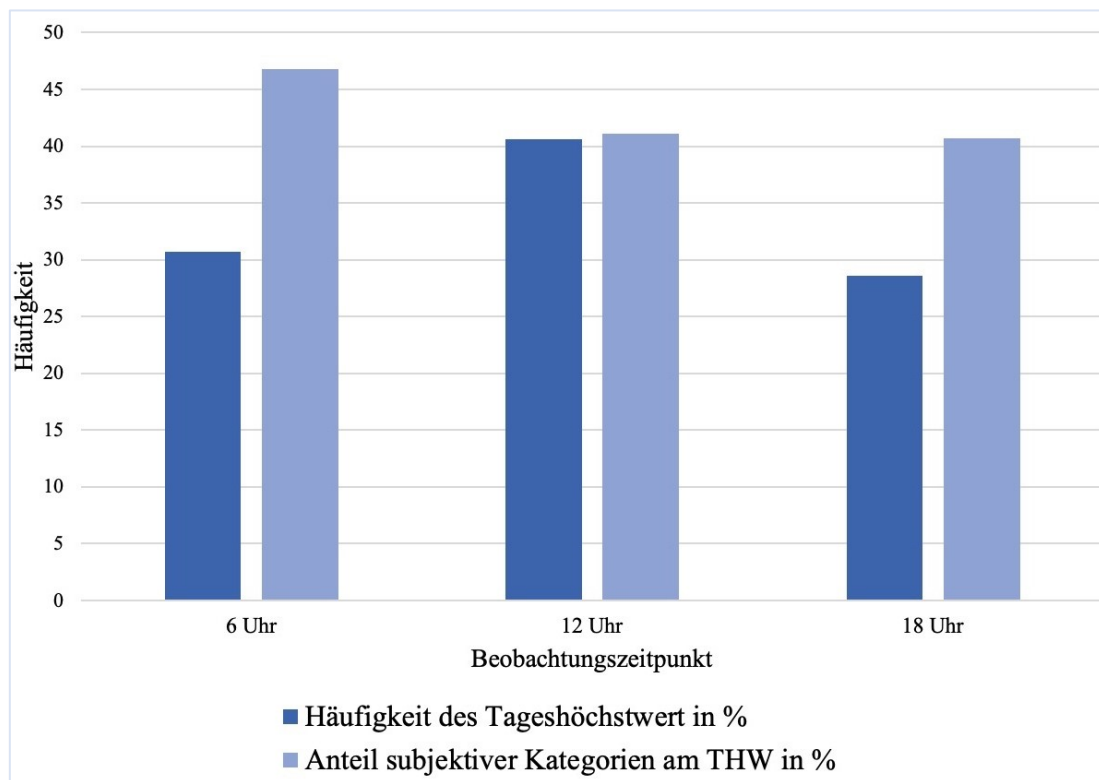
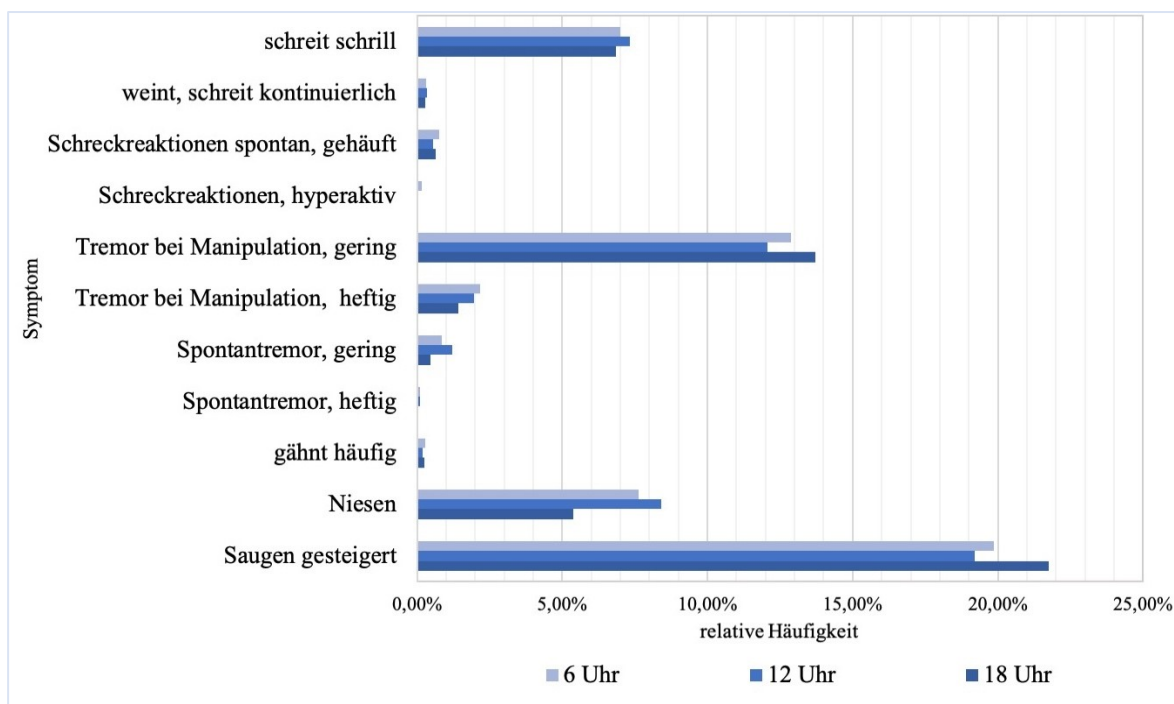


Abbildung 9: Häufigkeit der THWs und Anteil subjektiver Kategorien am selben zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt

## 4.6 Symptome

Die, am häufigsten, beobachteten Symptome der subjektiven Kategorien, sind schrilles Schreien (Median 6,65%, IQR 8,92) ein geringer Tremor bei Manipulation (Median 12,26%, IQR 5,94), Niesen (Median 7,03%, IQR 5,06) und ein gesteigertes Saugverhalten (Median 19,77% IQR 5,93).

In *Abbildung 10* sind die Häufigkeiten der Beobachtungen der einzelnen Symptome der subjektiven Kategorien, zu den drei unterschiedlichen Beobachtungszeitpunkten abgebildet.



*Abbildung 10: Häufigkeit der Beobachtung einzelner Symptome der subjektiven Kategorien des FS*

Von allen 30 Symptomen, die mittels Finnegan Score an der klinischen Abteilung für Neonatologie Graz im Rahmen eines NAS erhoben werden, wurde ein gesteigerter Muskeltonus (Median 20,45%, IQR 5,11), ein gesteigertes Saugverhalten und ein geringer Tremor bei Manipulation am häufigsten beobachtet. Bei keinem\*keiner der Proband\*innen wurde eine Temperatur über 38,5°C vermerkt. Ebenso wurde bei keinem\*keiner Proband\*in ein generalisiertes Krampfgeschehen bei einer Beurteilung mittels Finnegan Score dokumentiert. Im Rahmen der Datenerhebung wurden jedoch bei zwei Probanden Aufzeichnungen generalisierter Krampfgeschehen aus den jeweiligen Krankenakten erhoben. Somit kann bei 5,71% der Studienpopulation von einem sehr schweren Verlauf des Krankheitsbildes gesprochen werden.

*Tabelle 7* zeigt die absoluten und relativen Häufigkeiten aller Symptome, die bei den Proband\*innen dieser Studie um 6, 12 oder 18 Uhr beobachtet werden konnten.

Der prozentuale Anteil der Kinder, die im Verlauf ihres stationären Aufenthaltes zumindest einmal das jeweilige Symptom zeigten, ist in *Tabelle 8* ersichtlich.

Tabelle 7: Häufigkeiten der, mittels FS dokumentierten, beobachteten Symptome

Symptom	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit
schreit schrill	11 (IQR 16)	6,7 (IQR 8,9)
weint, schreit kontinuierlich	0 (IQR 1)	0,0 (IQR 0,4)
schläft <1h nach Mahlzeit	1 (IQR 3)	0,7 (IQR 1,6)
schläft <2h nach Mahlzeit	3 (IQR 5)	2,3 (IQR 2,9)
schläft <3h nach Mahlzeit	7 (IQR 9)	4,7 (IQR 3,0)
Schreckreaktionen spontan, gehäuft	0 (IQR 1)	0,0 (IQR 0,6)
Schreckreaktionen hyperaktiv	0 (IQR 0)	0,0 (IQR 0,0)
Tremor bei Manipulation, gering	20 (IQR 26)	12,3 (IQR 5,9)
Tremor bei Manipulation, heftig	3 (IQR 3)	1,6 (IQR 2,5)
Spontanremor, gering	1 (IQR 2)	0,0 (IQR 1,2)
Spontanremor, heftig	0 (IQR 0)	0,0 (IQR 0,0)
Muskeltonus gesteigert	34 (IQR 24)	20,5 (IQR 5,1)
Myoklonismen	0 (IQR 1)	0,0 (IQR 0,7)
Krampfanfall	0 (IQR 0)	0,0 (IQR 0,0)
Schwitzen	7 (IQR 16)	5,4 (IQR 9,2)
Temperatur 37,5°C-38,5°C	1 (IQR 1)	0,0 (IQR 0,8)
Temperatur >38,5°C	0 (IQR 0)	0,0 (IQR 0,0)
gähnt häufig	0 (IQR 1)	0,0 (IQR 0,4)
Cutis marmorata	9 (IQR 19)	4,0 (IQR 8,7)
Schniefen	1 (IQR 4)	0,9 (IQR 2,5)
Niesen	12 (IQR 11)	7,0 (IQR 5,1)
Nasenflügeln	0 (IQR 0)	0,0 (IQR 0,0)
Tachypnoe (>60/Min)	0 (IQR 2)	0,0 (IQR 1,4)
Dyspnoe (Einziehungen)	0 (IQR 0)	0,0 (IQR 0,0)
Saugen gesteigert	32 (IQR 24)	19,8 (IQR 5,9)
Trinkschwäche	0 (IQR 1)	0,0 (IQR 1,1)
Spucken/Reflux	1 (IQR 3)	0,6 (IQR 2,3)
Erbrechen im Guss	0 (IQR 0)	0,0 (IQR 0,0)
Stühle auffallend weich	2 (IQR 4)	0,8 (IQR 2,9)
Stühle auffallend wässrig	0 (IQR 0)	0,0 (IQR 0,0)

Tabelle 8: Häufigkeiten der Probanden die, die Symptome im Laufe des Aufenthaltes zeigten

Symptom	6 Uhr	12 Uhr	18 Uhr	Mittelwert
schreit schrill	86%	86%	83%	85%
weint, schreit kontinuierlich	29%	43%	31%	34%
schläft <1h nach Mahlzeit	46%	74%	71%	64%
schläft <2h nach Mahlzeit	80%	86%	89%	85%
schläft <3h nach Mahlzeit	86%	91%	94%	90%
Schreckreaktionen spontan, gehäuft	54%	43%	37%	45%
Schreckreaktionen hyperaktiv	20%	9%	9%	12%
Tremor bei Manipulation, gering	100%	100%	100%	100%
Tremor bei Manipulation, heftig	77%	77%	66%	73%
Spontanremor, gering	54%	51%	40%	49%
Spontanremor, heftig	14%	17%	9%	13%
Muskeltonus gesteigert	97%	94%	97%	96%
Myoklonismen	43%	34%	29%	35%
Krampfanfall	0%	0%	0%	0%
Schwitzen	94%	89%	83%	89%
Temperatur 37,5°C-38,5°C	49%	57%	46%	50%
Temperatur >38,5°C	0%	0%	0%	0%
gähnt häufig	31%	26%	26%	28%
Cutis marmorata	69%	74%	66%	70%
Schniefen	77%	57%	46%	60%
Niesen	97%	97%	89%	94%
Nasenflügeln	23%	9%	6%	12%
Tachypnoe (>60/Min)	60%	43%	40%	48%
Dyspnoe (Einziehungen)	20%	6%	6%	10%
Saugen gesteigert	100%	97%	100%	99%
Trinkschwäche	49%	49%	37%	45%
Spucken/Reflux	69%	57%	57%	61%
Erbrechen im Guss	17%	20%	14%	17%
Stühle auffallend weich	71%	71%	74%	72%
Stühle auffallend wässrig	20%	17%	9%	15%

Abbildung 11 zeigt die Häufigkeit der Beobachtung der einzelnen Symptome des Finnegan Scores zu den unterschiedlichen drei Beurteilungszeitpunkten. Hierbei wurde auf die neuerliche Darstellung der Symptome der subjektiven Kategorien verzichtet.

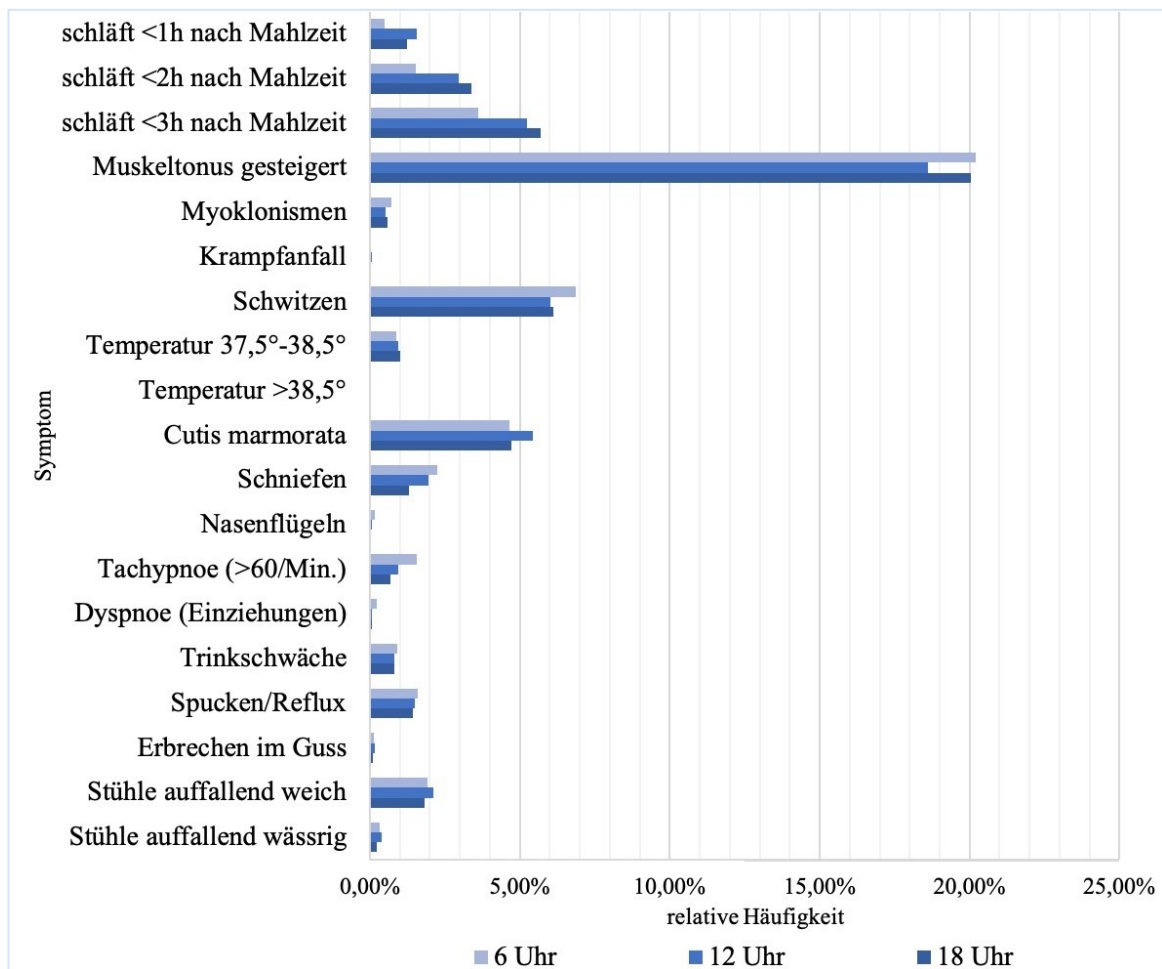


Abbildung 11: Häufigkeit der Beobachtung der Symptome des FS

Um die Häufigkeit der Beobachtung der einzelnen Symptome, zu den unterschiedlichen Beobachtungszeitpunkten, vergleichen zu können, wurden Varianzanalysen durchgeführt. Hierbei zeigen sich signifikante Unterschiede in der Beobachtung der Schlafdauer <1h/2h/3h nach der Mahlzeit zwischen 6 Uhr und 12 Uhr ( $p=0,008/p=0,001/p=0,036$ ) und zwischen 6 Uhr und 18 Uhr ( $p=0,01/p<0,001/p=0,001$ ). Weiters wurde ein geringer Tremor signifikant öfter um 6 Uhr als um 18 Uhr aufgezeichnet ( $p=0,018$ ). Ein gesteigerter Muskeltonus wurde bei der 12 Uhr Messung signifikant seltener dokumentiert als zu den anderen zwei Messzeitpunkten ( $p=0,006$  bzw.  $p<0,001$ ). Das Symptom Schwitzen wurde mit statistischer Signifikanz weniger oft um 6 Uhr als um 12 Uhr verzeichnet ( $p=0,026$ ). Cutis marmorata wurde bei den Probanden zum Beobachtungszeitpunkt um 12 Uhr signifikant öfter wahrgenommen als um 6 Uhr und um 18 Uhr ( $p=0,018/p=0,015$ ). Das Symptom Schniefen wurde um 18 Uhr signifikant seltener aufgezeichnet als um 6 Uhr ( $p<0,001$ ). Niesen wurde um 6 Uhr und um 12 Uhr häufiger dokumentiert als um 18 Uhr ( $p=0,002/p<0,001$ ). Tachypnoe wurde um 6 Uhr signifikant öfter angeführt als um 18 Uhr ( $p=0,021$ ). Ein gesteigertes Saugverhalten wurde um 12 Uhr signifikant seltener dokumentiert als um 18 Uhr ( $p=0,008$ ). Boxplots für die einzelnen Symptome und die durchgeführten Varianzanalysen sind im Anhang der Arbeit zu finden.

## 4.7 Symptome bei Aufnahme und bei Entlassung

Abbildung 12 zeigt eine Gegenüberstellung der Symptome, die am Aufnahmetag und kurz vor der Entlassung, mittels Finnegan Score, dokumentierten wurden. Für die Darstellung der Symptome des Aufnahmetages wurden die Daten der ersten, um 6/12/18 Uhr, durchgeführten Beobachtungen der Neugeborenen verwendet. Die letzte Beurteilung der Probanden mittels Finnegan Score erfolgte im Durchschnitt 3,5 Tage vor der Entlassung.

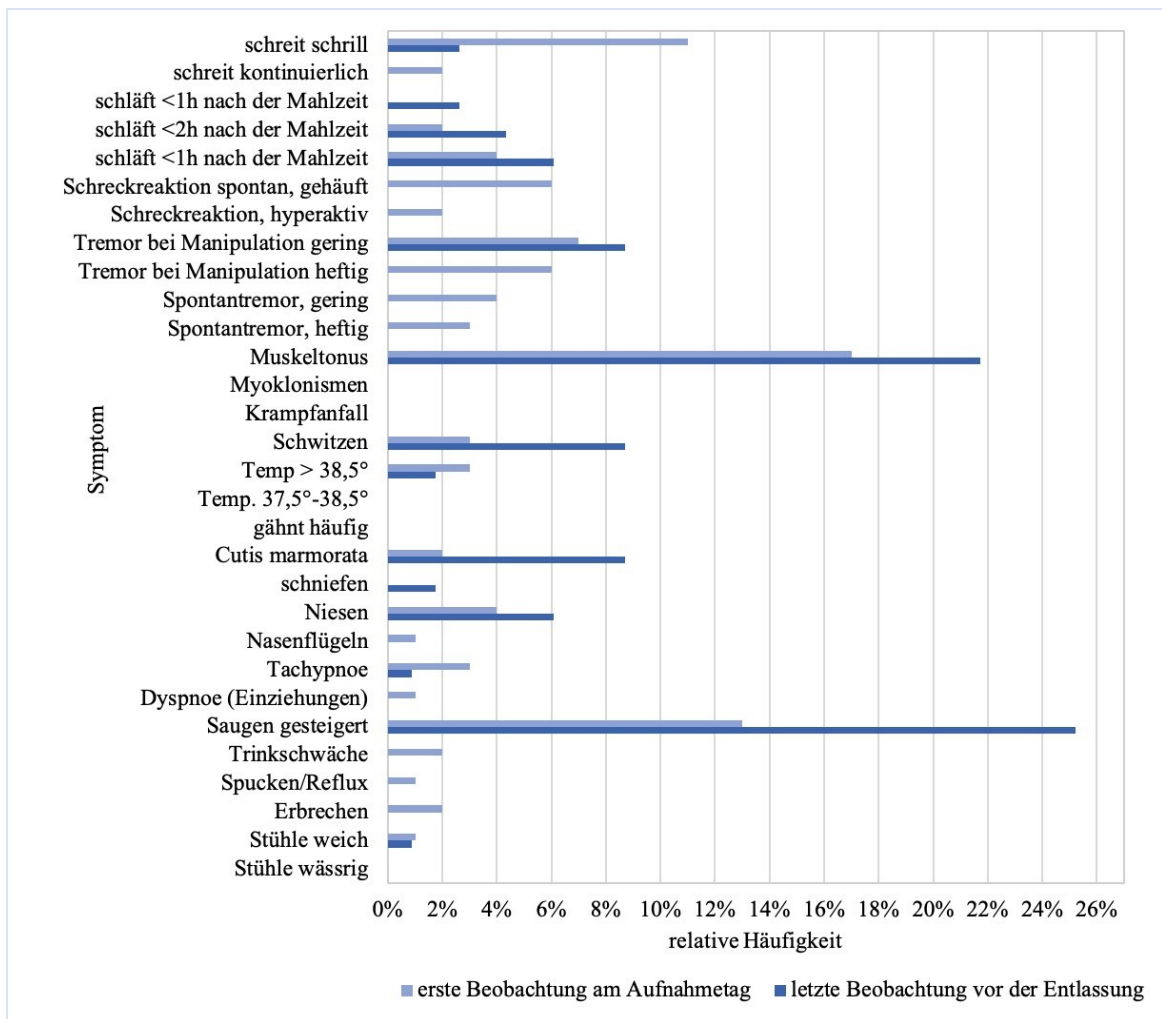


Abbildung 12: Gegenüberstellung der dokumentierten Symptome der ersten Beurteilung am Aufnahmetag und der letzten Beurteilung vor der Entlassung

## 4.8 Symptome abhängig von der Substanzexposition

Abbildung 13 zeigt eine Gegenüberstellung der beobachteten Symptome eines Neugeborenen mit intrauterin polytoxischer Substanzexposition und eines intrauterin opiatexponierten Neugeborenen.

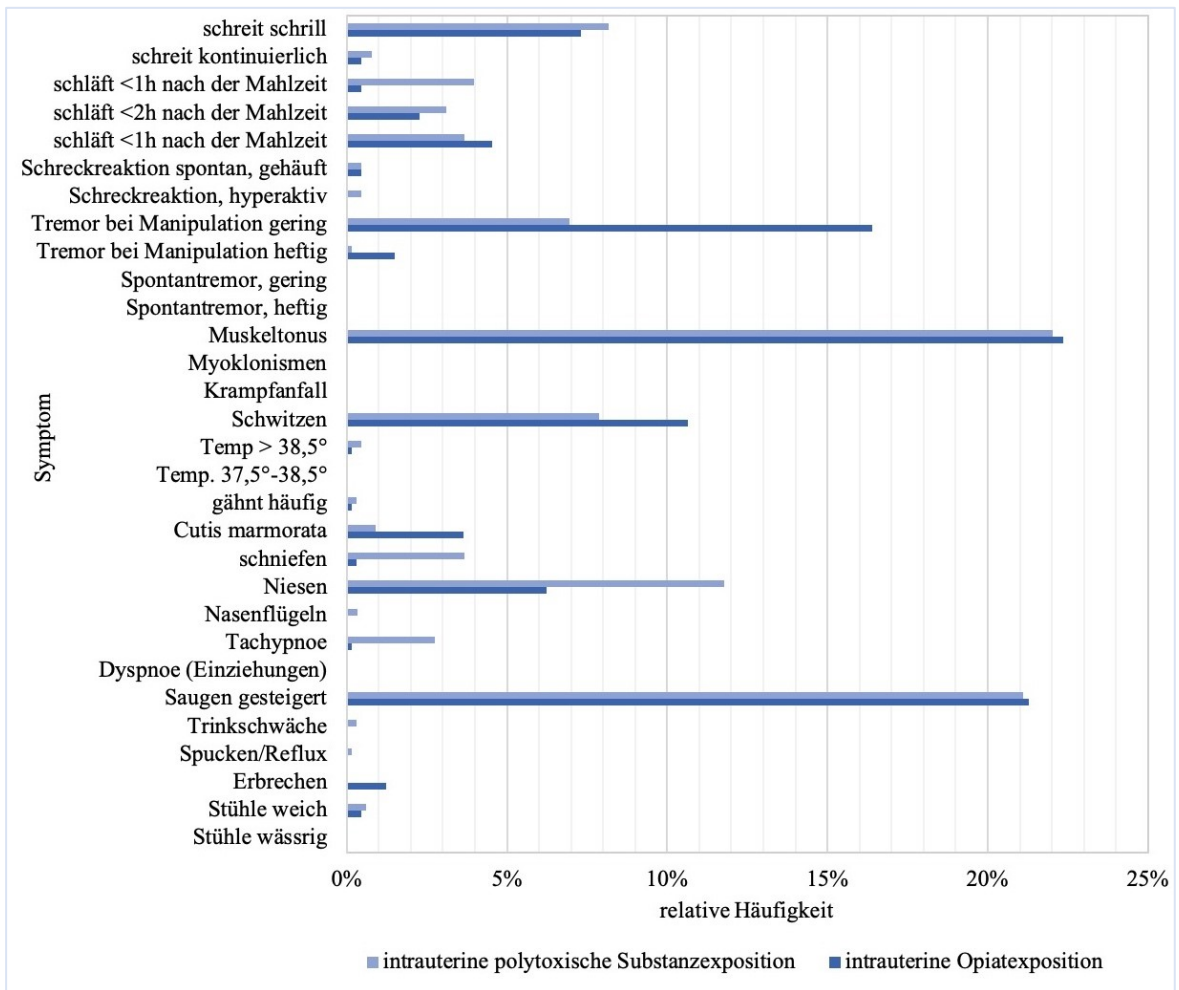


Abbildung 13: Gegenüberstellung der dokumentierten Symptome zweier Probanden mit unterschiedlicher intrauteriner Substanzexposition

## 5 Diskussion

In diesem Kapitel wird auf die errechneten Ergebnisse dieser Studie näher eingegangen und mit den Resultaten aus anderen Studien verglichen.

### 5.1 Aufenthalts- und Therapiedauer

Die ersten Anzeichen eines NAS treten in den ersten 24-72 Stunden nach Geburt auf (3,39), dies trifft auch auf alle Proband\*innen dieser Studie zu. Alle eingeschlossenen Neugeborenen dieser Studie zeigten erste Symptome eines NAS, mit Finnegan Score Werten von 8 Punkten oder darüber, innerhalb der ersten drei Lebensstage. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer der Proband\*innen dieser Studie betrug 41,9 Tage.

Die Aufenthaltsdauer aufgrund eines NAS ist mitunter eine der Diagnosen, welche mit einer der längsten stationären Aufenthalte in der Kinder- und Jugendheilkunde einhergehen. In der Literatur sind Angaben über die stationäre Aufenthaltsdauer bei einem, mit Morphin therapierten, NAS von 5,9 bis 42 Tagen zu finden. (40) Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer der Proband\*innen dieser Studie liegt somit im oberen Bereich jener, in der Literatur zu findenden, Angaben. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass nur jene Neugeborene in die Studie miteingeschlossen wurden, die die Einschlusskriterien erfüllen und auch Symptome eines NAS zeigten, die entsprechend mittels Finnegan Score dokumentiert wurden. In den letzten Jahren werden weitaus mehr reife Neugeborene pro Jahr (ca. 11,5) mit der Diagnose NAS an der klinischen Abteilung für Neonatologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz, stationär aufgenommen.

In dieser Studie konnten keine signifikanten Unterschiede der Therapiedauer in Bezug auf die Basischarakteristika der Studienpopulation gefunden werden. Nur in Bezug auf die Länge der Morphintherapie zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Neugeborenen mit einer intrauterinen Opioidexposition und jenen ohne eine intrauterine Substanzexposition. Ähnliche Ergebnisse sind in einer Studie von Jansson et al. (41) und in einer Studie von Huybrechts et al. (42) zu finden. In beiden Studien wird, abhängig von der Substanzexposition der Neugeborenen auf signifikante Unterschiede in der Inzidenz eines NAS hingewiesen, was jedoch keinen Einfluss auf die Dauer der pharmakologischen Therapie zur Behandlung des NAS zu haben scheint.

## 5.2 Beeinflussende Faktoren bei der Beurteilung des NAS mittels Finnegan Score

Zu Beginn dieser retrospektiven Datenanalyse wurde erwartet, dass die Beurteilung mittels Finnegan Score um 12 Uhr tendenziell höher ausfällt als um 6 beziehungsweise 18 Uhr. Diese Annahme beruhte auf der Spekulation, dass tagsüber die Arbeitsbelastung auf einer Station am größten ist und somit auch der Stresslevel des Personals erhöht ist.

Aus einer Studie über die Erfahrungen von Pflegekräften mit der Pflege und Betreuung von Neugeborenen mit NAS geht hervor, dass die pflegerischen Anforderungen dieser Kinder oftmals unterschätzt werden. Neugeborene mit NAS lassen sich nur schwer trösten und bedürfen viel Aufmerksamkeit und Nähe. (43) Den zeitlich anspruchsvollen Bedürfnissen von Neugeborenen mit Drogenentzugssymptomen gerecht zu werden und gleichzeitig die Pflege weiterer Neugeborener zu übernehmen wird als frustrierend und stressfördernd wahrgenommen (43). Smith et al. erwähnen als zusätzlich Stressfaktor die zeitintensive Mitbetreuung und Einschulung der Eltern über das Handling des Neugeborenen (44).

Diese Tendenzen, höherer Werte in der Beurteilung des NAS um 12 Uhr konnten in dieser Studie bestätigt werden. Bei den Beobachtungen um 12 Uhr konnte häufiger, im Vergleich zu den Beobachtungen um 6 und um 18 Uhr, der jeweilige Tageshöchstwert erhoben werden.

Bei der Betrachtung der tatsächlichen Punktwerte zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt konnten statistisch signifikante Unterschiede festgestellt werden. Die durchschnittlich vergebenen Punkte um 12 Uhr waren höher als jene um 6 Uhr und um 18 Uhr. Die klinische Relevanz dieser Unterschiede ist fraglich, da eine Mediandifferenz von nur 1,0 Punkten vorliegt. In einer Studie von Gomez-Pomar et al. konnte kein statistisch signifikanter Einfluss des Zeitpunktes der Beobachtung des Neugeborenen mittels Finnegan Score auf die Höhe des Punktwertes festgestellt werden (45).

Weiters wurde zu Beginn dieser Analyse angenommen, dass sich die tagsüber höheren Punktwerte aus einem größeren Anteil, von den zuvor festgelegten, subjektiven Kategorien des Finnegan Scores zusammensetzten, als zu den Beobachtungen um 6 und um 18 Uhr. Diese Annahme konnte nicht bestätigt werden. Zu allen drei Beobachtungszeitpunkten betrug der Anteil der subjektiven Kategorien am Tageshöchstwert weniger als 50%. In einer Studie von Kushnir et al. konnten keine signifikanten Unterschiede in der Zusammensetzung der Tageshöchstwerte aus subjektiven und objektiven Kategorien des Finnegan Scores, abhängig von der Zeit der Beurteilung, gefunden werden (46).

Anhand dieser Ergebnisse lässt sich demnach nicht abgrenzen, ob das vermehrte Auftreten des Tageshöchstwertes um 12 Uhr durch den Untersucher beeinflusst wurde oder eher auf den natürlichen zirkadianen Rhythmus des Neugeborenen zurück zu führen ist.

McGraw et al. untersuchten die Entwicklung des zirkadianen Rhythmus eines gesunden, männlichen Neugeborenen vom Zeitpunkt seiner Geburt bis zum Alter von sechs Monaten. Hierbei konnte ein eindeutiger zirkadianer Rhythmus der Körpertemperatur ab der ersten Lebenswoche beobachtet werden. Der Tag-Nachtrhythmus stellte sich ab der sechsten Lebenswoche ein. (47)

Auch Zimmermann-Baer et al. beschreiben in ihrer Studie einen ausgeprägten Tag-Nachtrhythmus ihrer Proband\*innen ab der fünften und sechsten Lebenswoche, einhergehend mit höheren Finnegan Score Punktwerten tagsüber (24). Aus diesem Grund wurde der Verlauf der Punktemittelwerte über die Wochen des stationären Aufenthaltes untersucht. In der graphischen Darstellung ist deutlich zu erkennen, dass zwischen Woche 4 und 7 die Differenz der Mittelwerte zwischen Beobachtungszeitpunkten zunimmt. Der größte Unterschied zwischen den Mittelwerten um 12 Uhr und den anderen Beobachtungszeitpunkten ist in Woche 6 vertreten. Diese Ergebnisse stimmen mit der Beobachtung von Zimmermann-Baer et al. überein. Bei der Betrachtung der Punktemittelwerte über den Wochenverlauf ist zu beachten, dass ab Woche 7 die Anzahl der Proband\*innen um die Hälfte reduziert ist. Diese Anzahl nimmt im Verlauf, aufgrund zusätzlicher Entlassungen aus der stationären Pflege, weiter ab. Somit verlieren die Ergebnisse mit Zunahme der Woche an Aussagekraft.

### **5.3 Dokumentierte Symptome**

In dieser Studie zählen ein geringer Tremor bei Manipulation, ein gesteigerter Muskeltonus und ein gesteigertes Saugverhalten zu den am häufigsten beobachteten Symptomen des Finnegan Scores. In einer Studie von Bläser et al. wurden als Hauptsymptome des NAS motorische Unruhe, schrilles Schreien, verkürzte Schlafphasen und exzessives Schreien identifiziert (48).

In einer Studie von Finnegan et al. wurden die prozentualen Häufigkeiten der einzelnen Symptome des Neonatalen Abstinenz Syndroms bei 85 Probanden dokumentiert. In dieser Studie waren Zeichen einer motorischen Unruhe am häufigsten zu beobachten. Ein Tremor konnte bei 90% der Probanden, ein gesteigerter Muskeltonus bei 45% der Probanden und ein gesteigertes Saugverhalten bei 25% der Probanden beobachtet werden. Generalisierte Krampfgeschehen wurden bei 2% der Probanden beobachtet. (17)

In der vorliegenden Studie wurden bei über 5% der Probanden generalisierte Krampfgeschehen im Verlauf des Neonatalen Abstinenz Syndroms dokumentiert. Diese Zahl ist jedoch kritisch zu hinterfragen, da in diese Studie nur jene Neugeborene eingeschlossen wurden, die auch eindeutige Symptome eines NAS zeigten. Somit wurden Neugeborene mit sehr leicht verlaufenden Formen des Krankheitsbildes auch in dieser Berechnung nicht berücksichtigt.

In *Abbildung 13* wurden die einzelnen Symptome, die ein intrauterin opiatexponierter Proband zeigte, jenen Symptomen eines Probanden mit einer intrauterinen polytoxischen Substanzexposition

gegenübergestellt. Beide dieser Probanden zeigten Symptome aus dem gesamten Symptomspektrum, neurologisch, vegetativ, und gastrointestinal, des NAS.

Der Finnegan Score wurde ursprünglich für die Beurteilung opioidexponierter Neugeborener entwickelt. Seine Anwendbarkeit für Neugeborene mit polytoxischer Substanzexposition wird in der Literatur immer wieder hinterfragt (5). Hudak et al. beschreiben jedoch ähnliche Symptome und Zeichen eines NAS in opioidexponierten und polytoxisch substanzexponierten Neugeborenen (13). Dieses Bild zeigt sich auch im Vergleich der zwei Probanden dieser Studie in *Abbildung 13*. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass hierbei nur zwei Studienteilnehmer bezüglich ihrer Substanzexposition und ihrer, mittels Finnegan Score dokumentierten, NAS typischen Symptomatik verglichen wurden.

In *Abbildung 12* wurden die, mittels Finnegan Score, dokumentierten Symptome des Aufnahmetags den Symptomen der zuletzt durchgeführten Beurteilung gegenübergestellt. Hierbei zeigt sich deutlich, dass insbesondere Symptome wie ein „gesteigerter Muskeltonus“ ein „gesteigertes Saugverhalten“ und ein „geringer Tremor bei Manipulation“ auch bei der Entlassung aus der stationären Pflege noch vorhanden sein können. Die Besorgnis der Eltern über das Fortbestehen dieser Symptome führte zu einer erneuten stationären Wiederaufnahme am Abend des Entlassungstages eines Probanden dieser Studie. Neuerlichen ambulanten Vorstellungen dieser Art, könnten mit einer ausführlichen Aufklärung der Obsorgeberechtigten der Kinder entgegengewirkt werden.

## **5.4 Objektive Methoden für die Beurteilung des NAS**

Einige Symptome des Finnegan Scores erfordern die Einschätzung der Ausprägung eines Symptoms (39). Aus diesem Grund wird zunehmend an objektiveren Methoden für die Beurteilung des NAS geforscht.

Ein Beispiel für solch eine objektive Methode stellt die Messung der Bewegungen des Neugeborenen dar. Anhand eines Bewegungsdetektors, einem Aktigraph, wurden die Bewegungen von Neugeborenen aufgezeichnet und mit klinisch basierten Beurteilungen eines NAS verglichen. Anhand der Beurteilung der gemessenen Bewegungen der Neugeborenen konnten jene, die einer pharmakologischen Therapie bedürfen von solchen, die keinen Bedarf einer pharmakologischen Therapie aufwiesen mit einer Sensitivität von 94% und einer Spezifität von 85% voneinander unterschieden werden. Um diese Methode im klinischen Alltag zur Evaluierung des NAS tatsächlich anwenden zu können, müssen weitere randomisierte kontrollierte Studien durchgeführt werden. (49) Eine andere Möglichkeit zur objektiven Einschätzung des NAS wurde in der Beurteilung der Herzratenvariabilität der Neugeborenen gefunden. Nagiub et al. fanden heraus, dass anhand einer geringeren Herzfrequenz ein NAS frühzeitig detektiert werden kann. Nach erfolgter Morphintherapie

glich sich die Herzfrequenz der intrauterin exponierten Neugeborenen an jene der Kontrollgruppe der Studie von Naguib et al. an. (50) Die Ergebnisse der Studie von Naguib et al. beziehen sich nur auf die ersten 72 Lebensstunden, und sind daher in ihrer Verlässlichkeit für die Monitorisierung des NAS Managements über einen längeren Krankheitsverlauf fragwürdig.

## **5.5 Fehlerquellen in der Beurteilung des NAS und alternative Beurteilungsschemata zur Einschätzung des Krankheitsbildes**

Die Beurteilung eines Neugeborenen mittels Finnegan Score sollte in regelmäßigen Abständen erfolgen. Das Ergebnis sollte repräsentativ für den gesamten Zeitraum seit der zuletzt durchgeführten Beobachtung sein (3). Bei der Erfassung der Ergebnisse der Einzelbeurteilungen der Neugeborenen mittels Finnegan Score an einer der neonatologischen Intensivstationen der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz fiel auf, dass die Beobachtungszeitpunkte häufig keine Regelmäßigkeit aufwiesen. Eine Begründung für diese Unregelmäßigkeiten ist retrospektiv nicht mehr erhebbar. Fraglich ist, ob die Verschiebung der Beobachtung aufgrund einer zu hohen Auslastung des Pflegepersonals zu den vorgegebenen Zeiten (6, 12 und 18 Uhr) erfolgte.

Für eine korrekte Beurteilung der Symptome, müsste das Neugeborene ausgezogen werden. Bei sehr kurzen Abständen zwischen den einzelnen Beobachtungen, könnten die Ergebnisse durch diese zusätzliche Stimulierung des Neugeborenen verfälscht werden. (51)

Unregelmäßigkeiten in den Beobachtungszeitpunkten vermindern die Vergleichbarkeit der Ergebnisse.

In der Literatur sind verschiedene Alternativen und Varianten des Finnegan Scores zu finden, die die Anwendbarkeit des Scores im klinischen Alltag erleichtern sollen.

Kocherlakota et al. entwickelten den NAS-Score zur Beurteilung eines Drogenentzugs bei Neugeborenen. Mit diesem Beurteilungsschema sollen neun Symptome des Neugeborenen beurteilt werden. Die pathologische Gewichtung der einzelnen Symptome ist gleichmäßig verteilt. Jedes Zeichen des NAS soll mit 0 bis maximal 3 Punkten beurteilt werden. Es konnte eine enge Korrelation (Spearman Korrelation 83%) mit dem modifizierten Finnegan Score gefunden werden und zeigte sich somit als verlässliche Alternative in der Beurteilung eines NAS. Da nur neun Symptome beurteilt werden müssen, ist der NAS-Score deutlich kürzer als der mFNAS und somit im klinischen Alltag leichter anwendbar. Dennoch deckt der NAS-Score das gesamte Symptomenspektrum des Krankheitsbildes ab und enthält, wie auch der mFNAS zentral nervöse, vegetative, respiratorische und gastrointestinale Symptome. Daher ist jedoch zu bedenken, dass auch dieser Score, Symptome enthält, welche einer subjektiven Einschätzung des Untersuchers unterliegen. (52) Der NAS-Score aus der Studie: *A New Scoring System for the Assessment of Neonatal Abstinence Syndrome* ist im Anhang dieser Arbeit zu finden.

Im Rahmen der Datenerhebung für diese Studie sind häufig wiederkehrende Fehler in der Handhabung des Finnegan Scores aufgefallen. Zu diesen zählen die mehrmalige Wertung von Symptomen einer Kategorie. Dabei wurde zum Beispiel das Symptom „Tremor bei Manipulation“ als „gering“ und als „heftig“ während desselben Beobachtungszeitpunktes gewertet. Ebenso wurde bei der Beurteilung der Schlafdauer oftmals nicht die längste Schlafphase nach einer Mahlzeit für das gesamte Beobachtungsintervall gewertet, sondern kürzere und längere Schlafphasen zum selben Messzeitpunkt gerechnet.

Rechenfehler bei der Summierung der Gesamtpunktwerte, waren eine weitere, oftmals beobachtete Fehlerquelle. Fehler wie diese, könnten mit einem kürzeren und übersichtlicheren Score, wie der NAS-Score es ist, möglicherweise minimiert werden.

Gomez-Pomar et al. entwickelten hingegen kein neues Beurteilungsschema, sondern eine verkürzte und vereinfachte Form des bestehenden Finnegan Scores. Diese vereinfachte Form des Finnegan Score, der sFNAS, besteht aus 10 Symptomen. In dem sFNAS werden je nach pathologischer Relevanz unterschiedliche Punktwerte vergeben. In der Korrelationsüberprüfung mittels Pearson Korrelation, konnte dieses verkürzte Punktwertsystem eine Korrelation mit dem originalen Finnegan Score von 0,914 erzielen. Auch diese Ergebnisse zeigen, dass diese verkürzte Form des Finnegan Scores die Beurteilung des Neonatalen Abstinenz Syndroms erleichtert könnte. (53)

Trotz der vielsprechenden Ergebnisse ist die Anwendung beider erwähnten Alternativen für den modifizierten Finnegan Score bisher im klinischen Alltag nicht weit verbreitet. Die Durchführung weiterer Studien ist für die Validierung der Ergebnisse nötig, bevor diese Alternativen tatsächlich im klinischen Alltag eingesetzt werden können. (52,53)

## **5.6 Auswirkung von Personalschulungen auf die Beurteilung des NAS**

Wichtig zu erwähnen ist, dass unabhängig vom verwendeten Beurteilungsschema, eine Einschulung in das verwendete Schema und regelmäßige Trainings zur Anwendung dessen, unerlässlich sind.

Timpson et al. untersuchten in einer Studie die Auswirkungen eines Trainings des Untersuchers auf die Beurteilung eines Neugeborenen mit NAS. Es konnte gezeigt werden, dass nach einer nur 30-minütigen Trainingseinheit über die Anwendung des Finnegan Scores, die Ergebnisse der Evaluierung des NAS deutlich besser übereinstimmten, ein NAS mit größerer Treffsicherheit erkannt wurde und der Schweregrad des NAS weniger oft überschätzt wurde. Diese Verbesserungen in der Verlässlichkeit der Beurteilung des NAS sind jedoch nur temporär, sofern keine regelmäßigen Trainings und Schulungen durchgeführt werden. (54) Auch in Studien von Lucas et al. und Maguire et al. konnten ähnliche Ergebnisse gefunden werden (55,56). Burduli et al. arbeiten an der Entwicklung eines mobilen, interaktiven Trainings und Systems für eine erleichterte Beurteilung des NAS (57).

Kraft et al. betonen, dass die kontinuierliche Schulung des Personals über die Beurteilung des NAS einen entscheidenden Bestandteil der optimalen Therapie für, an NAS erkrankte Neugeborene, darstellt (26).

## 6 Limitationen

Da es sich bei dieser Studie um eine rein retrospektive Datenanalyse handelt können beeinflussende Faktoren nur aufgrund einer zuvor getroffenen Annahme untersucht werden. Ob um 12 Uhr tatsächlich eine höhere Arbeitsbelastung als zu den anderen Beobachtungszeitpunkten geherrscht hat, ist nicht erhebbar. Darüber hinaus ist die Reaktion auf eine hohe Arbeitsbelastung und Stress individuell unterschiedlich und lässt sich in diesem retrospektiven Setting nicht überprüfen und nachvollziehen. Es wurden die Auslastung der Station und die personellen Ressourcen am jeweiligen Tag der Beobachtungen nicht zurückverfolgt. Diese Faktoren tragen jedoch erheblich zum tatsächlichen Arbeitspensum bei. Heuer et al. weisen in ihrer Studie über pflegerische Stressoren darauf hin, dass eine personelle Unterbesetzung zu den größten Stressfaktoren des Pflegepersonals an neonatologischen Intensivstationen zählt (58).

Eine weitere Limitation dieser Studie ist, dass anhand der Daten nicht nachvollzogen werden konnte, wer die Einschätzung des NAS vorgenommen hat. Somit ist der Ausbildungsgrad, und die Erfahrung der Untersucher\*innen mit NAS erkrankten Neugeborenen in dieser Studie nicht berücksichtigt.

## 7 Conclusio

Um genauere Hinweise auf die Arbeitsbelastung als beeinflussenden Faktor in der Beurteilung des NAS mittels Finnegan Score zu finden, müssten prospektive Studien durchgeführt werden. Hierbei könnte die Überprüfung der Herzratenvariabilität des Untersuchers zur Anwendung kommen.

In dieser Studie konnten keine eindeutigen, klinisch relevanten Ergebnisse bezüglich der unterschiedlichen Vergabe der subjektiven Kategorien des Finnegan Scores gefunden werden. Die Beurteilung der Neugeborenen mittels Finnegan Scores beruht auf subjektiven Wahrnehmungen, dennoch sprechen die Ergebnisse dieser Studie für die Verwendung des Finnegan Scores zur Einschätzung des NAS und für die Objektivität dieses diagnostischen Hilfsmittels.

Im Rahmen der Literaturrecherche für diese Diplomarbeit fiel jedoch auf, dass eine klare Definition der einzelnen Symptome des Finnegan Scores empfohlen wird. Protokolle mit genauen Erläuterungen der einzelnen Symptome würden, laut D’Apolito, die Aussagekraft und Vergleichbarkeit des Finnegan Scores verbessern (59).

Drei Beispiele solch genauer Definitionen der einzelnen Symptome des Finnegan Scores wurden dem „*health NSW policy distribution system*“ (60) und den „*Queensland Clinical Guidelines*“ (61) und der „*Wales Neonatal Network Guideline*“ (62) entnommen und sind im Anhang dieser Diplomarbeit zu finden.

Am Beispiel der Leitlinien aus den Ländern New South Wales (60), Queensland (61) und Wales (62) wurde die *Tabelle 9*, mit Beschreibungen der einzelnen Symptome und Tipps zur Beurteilung dieser, erstellt.

Ein Leitfaden zur genauen Durchführung und Anwendung des Finnegan Scores ist an der klinischen Abteilung für Neonatologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz derzeit noch nicht vorhanden. Mit einer solchen Richtlinie könnte, mit großer Wahrscheinlichkeit, nicht nur die Vergleichbarkeit der Ergebnisse des Finnegan Scores verbessert, sondern auch häufig beobachtete Fehler in der Anwendung des Scores minimiert werden. Ein solcher Leitfaden könnte als Ergänzung zu den bestehenden *Richtlinien zur Behandlung des Neonatalen Entzugssyndrom (NAS)* hinzugefügt werden.

Tabelle 9: Anleitung zur korrekten Beurteilung eines Neugeborenen mittels Finnegan Score

Symptom	Beschreibung
schreit schrill	Das Neugeborene schreit mit oder ohne Unterbrechung für <b>bis zu 5 Minuten</b> trotz Beruhigungsversuchen.
weint, schreit kontinuierlich	Das Neugeborene schreit mit oder ohne Unterbrechung für mehr als <b>5 Minuten</b> trotz Beruhigungsversuchen.
schläft <1h nach Mahlzeit schläft <2h nach Mahlzeit schläft <3h nach Mahlzeit	Die längste Schlafphase während des gesamten Beobachtungsintervalls (6h) sollte gezählt werden
Schreckreaktionen spontan, gehäuft	während oder am Ende des Mororeflex-Tests kann ein Zittern der Hände beobachtet werden
Schreckreaktionen hyperaktiv	während oder am Ende des Mororeflex Tests können wiederholte Zuckungen der Hände und Arme beobachtet werden
Tremor bei Manipulation, gering	sichtbarer Tremor der Hände und/oder Füße
Tremor bei Manipulation, heftig	sichtbarer Tremor der Arme und/oder Beine ± Tremor der Hände und Füße
Spontanremor, gering	Für die Beurteilung sollte das Neugeborene zwei Mal im Beobachtungsintervall für eine Dauer von ca. 1 Minute im ungestörten, ruhigen Zustand beobachtet werden. Das Neugeborene zeigt einen sichtbaren Tremor der Hände und/oder Füße
Spontanremor, heftig	sichtbarer Tremor der Arme und/oder Beine ± Tremor der Hände und Füße
Muskeltonus gesteigert	Das Neugeborene während der Beurteilung sollte wach sein, aber nicht schreien. Die Arme und Beine sind gebeugt und können nicht/nur schwer durch den*die Beurteiler*in ausgestreckt werden.
Myoklonismen	Muskelzuckungen der Gesichtsmuskulatur oder der Extremitäten oder zuckende Bewegungen Arme oder Beine
Krampfanfall	generalisierte Krampfanfälle und fokale Krampfanfälle (zB. starrer Blick, schnelle Augenbewegungen, Fäusteballen, Überstreckung des Rückens...) sollen hier gezählt werden
gähnt häufig	>3x während eines Beobachtungsintervalls (6h)
Cutis marmorata	Marmorierte Haut des Oberkörpers und der Extremitäten
Schniefen	hörbare Atemgeräusche aufgrund von Exsudaten
Niesen	>3x während eines Beobachtungsintervalls (6h)
Nasenflügeln	sollte nur in Abwesenheit anderer Lungen- oder Atemwegserkrankungen gewertet werden
Tachypnoe (>60/Min) Dyspnoe (Einziehungen)	sollte nur beurteilt werden, solange das Kind ruhig ist
Saugen gesteigert	Das Neugeborene zeigt vor oder nach dem Füttern ≥3x ein Suchreflex sowie mehrmalige Berührungen des Mundes mit der eigenen Hand.
Trinkschwäche	unregelmäßiges Saugen während dem Füttern, unkoordinierter Saug-Schluck-Reflex
Spucken/Reflux	≥2x während dem Füttern
Erbrechen im Guss	≥1x während oder direkt nach dem Füttern
Stühle auffallend weich	weiche oder flüssige Stühle <b>ohne</b> Wasserring in der Windel
Stühle auffallend wässrig	weicher oder harter Stuhl mit einem deutlichen Wasserring in der Windel

## 8 Literaturverzeichnis

1. Kliegman RM, St. Gemme JW. Nelson Textbook of Pediatrics, 21st Edition. Edition 21. Philadelphia, Pa., : Elsevier [2020]; 2019. 976–982 p.
2. Wang X, Zhu Y, Dave C V., Alrwisan AA, Voils SA, Winterstein AG. Trends of Neonatal Abstinence Syndrome Epidemic and Maternal Risk Factors in Florida. *Pharmacotherapy*. 2017;37(7):806–13.
3. Kocherlakota P. Neonatal abstinence syndrome. *Pediatrics*. 2014;134(2).
4. Rohrmeister K, Weninger M. Neugeborene drogenabhängiger Mütter. *Monatsschrift Kinderheilkd*. 2006;(154):79–89.
5. Gomez-Pomar E, Finnegan LP. The epidemic of neonatal abstinence syndrome, historical references of its' origins, assessment, and management. *Front Pediatr*. 2018;6(February):1–8.
6. Dr. Korosec J. Substitutionsbehandlung von Schwangeren und Müttern mit kleinen Kindern, Kooperation mit der Jugendwohlfahrt [Internet]. Ärztekammer Wien, Verein Dialog Integrative Suchtberatung. 2019 [cited 2020 Jun 27]. Available from: <https://www.aekwien.at/documents/263869/291802/Substitutionsbehandlung+von+Schwangeren+und+Müttern+mit+kleinen+Kindern%2C+Kooperation+mit+der+Jugendwohlfahrt+%28Dr.+Korosec%2C+2019%29.pdf/5485c9ab-3818-470e-9f24-479b265dede6?version=1.0&t=1574700067034>
7. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction and Europol (2019), EU Drug Markets Report 2019. Luxembourg; 2019.
8. Horvath I, Anzenberger J, Busch M, Schmutterer I, Aida T, Weigl M. Bericht zur Drogensituation 2019. *Gesundheit Österreich, Wien*; 2019.
9. Winklbaur B, Kopf N, Ebner N, Jung E, Thau K, Fischer G. Treating pregnant women dependent on opioids is not the same as treating pregnancy and opioid dependence: A knowledge synthesis for better treatment for women and neonates. *Addiction*. 2008;103(9):1429–40.
10. Österreichische Gesellschaft für arzneimittelgestützte Behandlung von Suchtkrankheit (ÖGABS) Österreichische Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (ÖGAM), Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (ÖGKJP), Österreichische Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie (ÖGPP). *Qualitätsstandards für die Opioid-Substitutionstherapie*. 1. Auflage, 2017.
11. Beubler E, Haltmayer H, Springer A. *Opiatabhängigkeit Interdisziplinäre Aspekte für die Praxis*. 2. Auflage. Springer A (Hrsg. , editor. SpringerWienNewYork; 2007. 155–230 p.
12. Graefe K. *Opioid-Analgetika und andere Opioidrezeptor-Agonisten*. 2. Auflage. Bönisch H, editor. Stuttgart: Thieme: Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie; 2016. 228–239 p.
13. Hudak ML, Tan RC, Frattarelli DAC, Galinkin JL, Green TP, Neville KA, et al. Neonatal

- drug withdrawal. *Pediatrics*. 2012;129(2).
14. Jones HE, Dengler E, Garrison A, O'Grady KE, Seashore C, Horton E, et al. Neonatal Outcomes and their Relationship to Maternal Buprenorphine Dose during Pregnancy. *Drug Alcohol Depend*. 2014;(2014 January 1).
  15. Liu AJW, Jones MP, Murray H, Cook CM, Nanan R. Perinatal risk factors for the neonatal abstinence syndrome in infants born to women on methadone maintenance therapy. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2010;50(3):253–8.
  16. Ruwanpathirana R, Abdel-Latif ME, Burns L, Chen J, Craig F, Lui K, et al. Prematurity reduces the severity and need for treatment of neonatal abstinence syndrome. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2015;104(5):e188–94.
  17. Finnegan LP, Kron R, Connaughton J, Emich J. Assessment and treatment of abstinence in the infant of the drug-dependent mother. *Int J Clin Pharmacol Biopharm*. 1975;12(1–2):19–32.
  18. Nüsken E, Appel S, Hucklenbruch-Rother E, Dötsch J, Nüsken K-D, Alcázar MAA. Umwelteinflüsse in der Schwangerschaft. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2017;165:379–88.
  19. Witt CE, Rudd KE, Bhatraju P, Rivara FP, Hawes SE, Weiss NS. Neonatal abstinence syndrome and early childhood morbidity and mortality in Washington state: a retrospective cohort study. *J Perinatol*. 2017;(October).
  20. Labardee RM, Swartzwelder JR, Gebhardt KE, Pardi JA, Dawsey AC, Brent Dixon R, et al. Method performance and clinical workflow outcomes associated with meconium and umbilical cord toxicology testing. *Clin Biochem [Internet]*. 2017;50(18):1093–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.09.016>
  21. Bagley SM, Wachman EM, Holland E, Brogly SB. Review of the assessment and management of neonatal abstinence syndrome. *Addict Sci Clin Pract*. 2014;9(1):1–10.
  22. Jansson LM, Velez M, Harrow C, RNC-LRN, MS, FNP-BC, et al. The Opioid Exposed Newborn: Assessment and Pharmacologic Management. *J Opioid Manag*. 2009;(5):47–55.
  23. Siu A, Robinson CA. Neonatal abstinence syndrome: essentials for the practitioner. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2014;19(3):147–14755.
  24. Zimmermann-Baer U, Nötzli U, Rentsch K, Bucher HU. Finnegan neonatal abstinence scoring system: Normal values for first 3 days and weeks 5-6 in non-addicted infants. *Addiction*. 2010;105(3):524–8.
  25. Kuschel C. Managing drug withdrawal in the newborn infant. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2007;12(2):127–33.
  26. Kraft WK, Stover MW, Davis JM. Neonatal abstinence syndrome: Pharmacologic strategies for the mother and infant. *Semin Perinatol [Internet]*. 2016;40(3):203–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2015.12.007>
  27. Backes CH, Backes CR, Gardner D, Nankervis CA, Giannone PJ, Cordero L. Neonatal

- abstinence syndrome: Transitioning methadone-treated infants from an inpatient to an outpatient setting. *J Perinatol*. 2012;32(6):425–30.
28. Kraft WK, Dysart K, Greenspan JS, Gibson E, Kaltenbach K, Ehrlich ME. Revised dose schema of sublingual buprenorphine in the treatment of the neonatal opioid abstinence syndrome. *Addiction*. 2011;106(3):574–80.
  29. Jackson L, Ting A, McKay S, Galea P, Skeoch C. A randomized controlled trial of morphine versus phenobarbitone for neonatal abstinence syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89(4):300–4.
  30. Agthe AG, Kim GR, Mathias KB, NNP, Hendrix CW, Chavez-Valdez R, et al. Clonidine as an Adjunct Therapy to Opioids for Neonatal Abstinence Syndrome: A Randomized, Controlled Trial. *Pediatrics*. 2009;(May).
  31. Surran B, Visintainer P, Chamberlain S, Kopcza K, Shah B, Singh R. Efficacy of clonidine versus phenobarbital in reducing neonatal morphine sulfate therapy days for neonatal abstinence syndrome. A prospective randomized clinical trial. *J Perinatol*. 2013;33(12):954–9.
  32. Johnson K, Gerada C, Greenough A. Treatment of neonatal abstinence syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88(1):2–5.
  33. Esmaili A, Keinhorst AK, Schuster T, Beske F, Schlösser R, Bastanier C. Treatment of neonatal abstinence syndrome with clonidine and chloral hydrate. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2010;99(2):209–14.
  34. Zimmermann U, Rudin C, Duò A, Held L, Bucher HU. Treatment of opioid withdrawal in neonates with morphine, phenobarbital, or chlorpromazine: a randomized double-blind trial. *Eur J Pediatr*. 2020;179(1):141–9.
  35. Velez M, Jansson LM. The Opioid dependent mother and newborn dyad: non-pharmacologic care. *J Addict Med*. 2008;(September 1).
  36. Rosenthal EW, Baxter JK. Obstetric management of women with opioid use disorder. *Semin Perinatol*. 2019;43(3):168–72.
  37. Grossman MR, Berkwitt AK, Osborn RR, Xu Y, Esserman DA, Shapiro ED, et al. An initiative to improve the quality of care of infants with neonatal abstinence syndrome. *Pediatrics*. 2017;139(6).
  38. Raith W, Urlesberger B. Richtlinien zur Behandlung des Neonatalen Entzugssyndroms (NAS) [Internet]. Graz: Klinische Abteilung für Neonatologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde; 2019. Available from: [http://meins.kages.at/02/\\_layouts/15/SPLenkung/MyPortalDocument.aspx?doc=http%3A%2F%2Flenkung.kages.at%2F5721%2FDocuments%2F10204420](http://meins.kages.at/02/_layouts/15/SPLenkung/MyPortalDocument.aspx?doc=http%3A%2F%2Flenkung.kages.at%2F5721%2FDocuments%2F10204420)
  39. Jones HE, Fielder A. Neonatal abstinence syndrome: Historical perspective, current focus, future directions. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 2015;80:12–7. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ypped.2015.07.017>

40. Grossman M, Berkwitz A. Neonatal abstinence syndrome. *Semin Perinatol*. 2019;43:173–86.
41. Jansson LM, Di Pietro JA, Elko A, Williams EL, Milio L, Velez M. Pregnancies exposed to methadone, methadone and other illicit substances, and poly-drugs without methadone: A comparison of fetal neurobehaviors and infant outcomes. *Drug Alcohol Depend*. 2012;
42. Huybrechts KF, Bateman BT, Desai RJ, Hernandez-Diaz S, Rough K, Mogun H, et al. Risk of neonatal drug withdrawal after intrauterine co-exposure to opioids and psychotropic medications: Cohort study. *BMJ*. 2017;
43. Murphy-Oikonen J, Brownlee K, Montelpare W, Gerlach K. The Experiences of NICU Nurses in Caring for Infants with Neonatal Abstinence Syndrome. *Neonatal Netw*. 2010;29(5):307–13.
44. Smith JG, Rogowski JA, Schoenauer KM, Lake ET. Infants in Drug Withdrawal: A National Description of Nurse Workload, Infant Acuity, and Parental Needs. *J Perinatol Neonatal Nurs*. 2018;32(1):72–9.
45. Gomez-Pomar E, Christian A, Devlin L, Ibonia KT, Concina VA, Bada H, et al. Analysis of the factors that influence the Finnegan Neonatal Abstinence Scoring System. *J Perinatol*. 2017;
46. Kushnir A, Bleznak JL, Saslow JG, Stahl G. Nurses' Finnegan Scoring of Newborns with Neonatal Abstinence Syndrome Not Affected by Time or Day of the Week. *Am J Perinatol*. 2019;
47. McGraw K, Hoffmann R, Harker C, Herman JH. The Development of Circadian Rhythms in a Human Infant. *Sleep*. 1999;22(3):303–10.
48. Bläser A, Pulzer F, Knüpfer M, Robel-Tillig E, Vogtmann C, Nickel P, et al. Drogenentzug beim Neugeborenen - Klinische und soziodemografische Daten von 49 Neugeborenen drogenabhängiger Mütter: Was kann und soll getan werden? *Klin Padiatr*. 2008;220(5):308–15.
49. O'Brien C, Hunt R, Jeffery HE. Measurement of movement is an objective method to assist in assessment of opiate withdrawal in newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89(4):305–9.
50. Nagiub M, Alton K, Avula V, Hagglund K, Premchand A. Heart rate variability evaluation in the assessment and management of in-utero drug-exposed infants. *SAGE Open Med*. 2014;
51. Schiff DM, Grossman MR. Beyond the Finnegan Scoring System: Novel Assessment and Diagnostic Techniques for the Opioid-Exposed Infant. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019;24(2):115–20.
52. Kocherlakota P, Qian EC, Patel VC, Mandru C, Vilar RE, Alpan G, et al. A New Scoring

- System for the Assessment of Neonatal Abstinence Syndrome. *Am J Perinatol*. 2020;37(3):333–40.
53. Pomar EG, Finnegan LP, Devlin L, Bada H, Concina VA, Ibonia KT, et al. Simplification of the Finnegan Neonatal Abstinence Scoring System: Retrospective study of two institutions in the USA. *BMJ Open*. 2017;7(9):1–7.
  54. Timpson W, Killoran C, Maranda L, Picarillo A, Bloch-Salisbury E. A Quality Improvement Initiative to Increase Scoring Consistency and Accuracy of the Finnegan Tool: Challenges in Obtaining Reliable Assessments of Drug Withdrawal in Neonatal Abstinence Syndrome. *Adv Neonatal Care*. 2018;18(1):70–8.
  55. Lucas K, Knobel RB. Implementing Practice Guidelines and Education to Improve Care of Infants With Neonatal Abstinence Syndrome. *Adv Neonatal Care*. 2012;12(1):40–5.
  56. Maguire D, Cline G, Parnell L, Tai C. Validation of the Finnegan neonatal abstinence syndrome tool-short form. *Adv Neonatal Care*. 2013;13(6):430–7.
  57. Burduli E, Smith CL, Tham P, Shogan M, Johnson RK, McPherson SM. Development and application of a primer and reference assessment tool for neonatal abstinence syndrome: A phase I pilot study. *Contemp Clin Trials Commun [Internet]*. 2020;17:100494. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2019.100494>
  58. Heuer L, Bengiamin M, Downey V, Imler N. Neonatal intensive care nurse stressors: an American study. *Br J Nurs*. 1996;
  59. D’Apolito K. Assessing Neonates for Neonatal Abstinence: Are You Reliable. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2014;(28(3)):220–31.
  60. Mental Health and Drug and Alcohol Office. Neonatal Abstinence Syndrome Guidelines [Internet]. 2013. p. 45. Available from: [https://www1.health.nsw.gov.au/pds/ActivePDSDocuments/GL2013\\_008.pdf](https://www1.health.nsw.gov.au/pds/ActivePDSDocuments/GL2013_008.pdf)
  61. Guidelines QC. Perinatal substance use: neonatal [Internet]. Queensland Clinical Guidelines Steering Committee Statewide Maternity and Neonatal Clinical Network (Queensland); 2016. p. 28. Available from: [https://www.health.qld.gov.au/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0018/140814/g-psuneo.pdf](https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0018/140814/g-psuneo.pdf)
  62. Allman A. Guideline on the Management of Neonatal Abstinence Syndrome [Internet]. 2017. Available from: [http://www.walesneonatalnetwork.wales.nhs.uk/sitesplus/documents/1034/Neonatal Abstinence Syndrome All Wales Oct 2017 final.pdf](http://www.walesneonatalnetwork.wales.nhs.uk/sitesplus/documents/1034/Neonatal%20Abstinence%20Syndrome%20All%20Wales%20Oct%202017%20final.pdf)

# Appendix

<b>Neonatal Abstinence Score (17)</b> .....	<b>49</b>
<b>Modifizierter Finnegan Score der klinischen Abteilung für Neonatologie, Graz</b> .....	<b>50</b>
<b>NAS-Score (52)</b> .....	<b>51</b>
<b>Guidelines zur Anwendung des Finnegan Scores</b> .....	<b>52</b>
Guideline zur Anwendung des Finnegan Scores, New South Wales (60) .....	52
Guideline zur Anwendung des Finnegan Scores, Queensland (61) .....	53
Guideline zur Anwendung des Finnegan Scores, Wales (62).....	54
<b>Statistische Auswertungen</b> .....	<b>55</b>
Varianzanalyse der Durchschnittswerte des Finnegan Scores .....	55
Häufigkeit der Tageshöchstwerte .....	56
Tagesmaximal Punkte.....	57
Anteil subjektiver Kategorien am Tageshöchstwert .....	59
<b>Symptome</b> .....	<b>61</b>
Schrilles Schreien .....	61
Weint, schreit kontinuierlich .....	62
Schläft <1h nach der Mahlzeit .....	63
Schläft <2h nach der Mahlzeit .....	65
Schläft <3h nach der Mahlzeit .....	67
Schreckreaktionen spontan, gehäuft .....	69
Schreckreaktionen hyperaktiv.....	70
Tremor bei Manipulation, gering.....	71
Tremor bei Manipulation, heftig.....	72
Spontanremor, gering .....	74
Spontanremor, heftig .....	75
Muskeltonus gesteigert .....	76
Myoklonismen .....	78
Schwitzen .....	79
Temperatur 37,5-38,5°C .....	81
Gähnt häufig .....	82
Cutis marmorata .....	83
Schniefen .....	85
Niesen .....	87
Nasenflügeln.....	89
Tachypnoe (>60/Min.).....	90

Dyspnoe (Einziehungen) .....	92
Saugen gesteigert .....	93
Trinkschwäche.....	95
Spucken/Reflux .....	96
Erbrechen im Guss.....	97
Stühle auffallend weich .....	98
Stühle auffallend wässrig.....	99



# Modifizierter Finnegan Score der klinischen Abteilung für Neonatologie, Graz

SCORE ZUR ERFASSUNG/GRADUIERUNG VON ENTZUGSSYMPTOMEN BEI ENTZUGSBEBORENEN  
ENTZUGSSYMPTOME – SCORE (FINNEGAN)

	Datum:	Uhrzeit:
	19.6.	
<b>Symptome</b>	<b>Punkte</b>	
schreit schrill	2	
weint, schreit kontinuierlich	3	
schläft < 1 Std. nach Mahlzeit	3	
< 2 Std. nach Mahlzeit	2	
< 3 Std. nach Mahlzeit	1	
Schreckreaktionen spontan, gehäuft	2	
Schreckreaktionen hyperaktiv	3	
Tremor bei Manipulation, gering	1	
Tremor bei Manipulation, heftig	2	
Spontan-tremor, gering	3	
Spontan-tremor, heftig	4	
Muskeltonus gesteigert	2	
Myklonismen	3	
Krampf-anfall	5	
Schwitzen	1	
Temp.: 37,5° - 38,5°	1	
Temp.: > 38,5°	2	
gähnt häufig	1	
Cutis marmorata	1	
Schniefen	1	
Niesen	1	
Nasenflügeln	2	
Tachypnoe (> 60/Min.)	1	
Dyspnoe (Einziehungen)	2	
Saugen gesteigert	1	
Trinkschwäche	2	
Spucken/Reflux	2	
Erbrechen im Guss	3	
Stühle auffallend weich	2	
Stühle auffallend wässrig	3	
<b>Gesamt-Score:</b>		
Morphin - Lsg. 0,04 % - ml/p.os		
Phenobarbital - Plv. - mg/p.os		

## NAS-Score (52)

Signs and Symptoms	0	1	2	3
Neural Tone	Relaxed position	Mild hypertonia	Moderate hypertonia	Hyperactive Moro
Agitation tremors	No tremors	Mild: tremors	Moderate tremors	Severe tremors
Seizures / seizure-like episodes	No abnormal episodes	Nonspecific movements	Myoclonic jerks	Seizures
Sleeping	Three h or more	Poor sleepers	Difficult sleepers	Non-sleepers
Crying	Fussiness initially	Irritable crying	High pitched crying	Continuous crying
Oral feedings	Takes full feeds	Poor feeders	Difficult feeders	Terrible feeders
Respirations	RR < 60/minute and no retractions	RR 60-80/minute and no retractions	RR 80-100/minute and no retractions	RR >100 or any RR with retractions
Elevated (axilla) temperature	36.5 – 37.4 <sup>0</sup> C (97.7– 99.4 <sup>0</sup> F)	Fever 37.4 – 38.3 <sup>0</sup> C (99.5 – 101 <sup>0</sup> F)	Fever >38.4 <sup>0</sup> C (>101 <sup>0</sup> F)	Fever > 38.4 <sup>0</sup> C (>101 <sup>0</sup> F) + sweating
Stools	Normal stools	Loose	Loose and frequent	Watery and explosive

# Guidelines zur Anwendung des Finnegan Scores

## Guideline zur Anwendung des Finnegan Scores, New South Wales (60)

System	Sign	Description – should be scored if:
Central nervous system disturbances	High pitched or excessive cry	Cries intermittently or continuously for <b>up to 5 minutes</b> despite caregiver intervention. Baby is unable to decrease crying within a 15 sec period using self consoling measures.
	Continuous (high pitched) cry	Baby cries intermittently or continuously for <b>greater than 5 minutes</b> despite caregiver intervention. NB. Since a baby's cry may vary in pitch, this <b>should not be scored</b> if high pitched crying is not accompanied by other signs described above.
	Sleep	Scores based on the <b>longest period of sleep</b> within the entire scoring interval. Include light and deep sleep (Deep – regular breathing, eyes closed, no spontaneous activity. Light - irregular breathing, brief opening of eyes at intervals, some sucking movements).
	Mild tremors when disturbed	Baby exhibits observable tremors of the hands or feet whilst being handled.
	Moderate to severe tremors when disturbed	Baby exhibits observable tremors of the arm/s or leg/s with or without tremors of the hands or feet whilst being handled.
	Mild tremors when undisturbed	(Undisturbed tremors should be assessed by observing the baby for at least 2 one - minute undisturbed periods). Baby exhibits observable tremors of the hands or feet whilst undisturbed.
	Moderate to severe tremors when undisturbed	Baby exhibits observable tremors of the arm/s or leg/s with or without tremors of the hands or feet whilst undisturbed.
	Increased muscle tone	Should be assessed when the baby is awake but not crying. There is <b>tight flexion</b> of the baby's arms and legs (unable to slightly extend the arms or legs).
	Excoriation	If occurs on <b>chin, knees, cheeks, elbow, toes or nose</b> . Score only when excoriations first appear, increase or appear in a new area. Does not include excoriated nappy area caused by loose stools.
	Myoclonic jerks	The baby exhibits <b>twitching movements</b> of the muscles of the face or extremities or if jerking movements of the arms or legs are observed.
	Generalised convulsions	Generalised activity involving tonic (rigid) extensions of all limbs (but may be limited to just one limb), or manifested by tonic flexion of all limbs. Generalised jitteriness of extremities is observed. Hold or flex the limbs, if the jitteriness does not stop it is a seizure. If <b>subtle seizures</b> are present (eye staring, rapid eye movements, chewing, fist clenching, back arching, cycling motion of limbs with or without autonomic changes) then they should be scored in this category.
	Gastrointestinal disturbances	Excessive sucking
Poor feeding		The baby demonstrates excessive sucking prior to a feed, yet sucks infrequently during feeding, taking small amounts and/or demonstrates an uncoordinated sucking reflex. Also score if the baby continuously gulps the milk and stops frequently to breathe.
Regurgitation		Regurgitation <b>not associated with burping</b> occurs <b>2 or more times</b> during a feed.
Projectile vomiting		<b>1 or more</b> projectile vomiting episode occurring during or immediately after a feed.
Loose stools		Scored if stool which may or may not be explosive, is curdy or seedy in appearance. A liquid stool, <b>without a water ring on the nappy</b> should also be scored as loose.
Watery stools		The baby has soft, mushy, or hard stools that are accompanied by a <b>water ring</b> on the nappy.
Fever		Score as per score sheet.
Frequent yawning		The baby yawns <b>greater than 3 times</b> within scoring interval
Nasal stuffiness		The baby exhibits <b>noisy respirations</b> due to the presence of exudate with or without a runny nose.
Sneezing		The baby sneezed <b>more than 3 times</b> in the scoring interval. May occur as individual episodes or may occur serially.
Nasal flaring		Present at <b>any time</b> during the scoring interval. Score only if present without other evidence of lung or airway disease.
Respiratory rate		<b>NB.</b> Cannot be assessed while the baby is crying.

## Guideline zur Anwendung des Finnegan Scores, Queensland (61)

System	Sign	Description
Central nervous system disturbances	Excessive high pitched cry	Baby cries intermittently or continuously for <b>up to 5 minutes</b> despite caregiver intervention Baby is unable to decrease crying within a 15 second period using self-consoling measures
	Continuous high pitched cry	Baby cries intermittently or continuously for <b>greater than 5 minutes</b> despite caregiver intervention NB: Since a baby's cry may vary in pitch, this <b>should not be scored</b> if high pitched crying is not accompanied by other signs described above
	Sleep	<b>Longest period</b> baby sleeps within the entire scoring interval including light and deep sleep <b>Light</b> —irregular breathing, brief opening of eyes at intervals, some sucking movements <b>Deep</b> —regular breathing, eyes closed, no spontaneous activity
	Hyperactive Moro reflex*	Baby exhibits <b>pronounced jitteriness of the hands</b> during or at the end of the test for Moro reflex
	Markedly hyperactive Moro reflex*	Baby exhibits jitteriness and repetitive jerks of the hands and arms during or at the end of the test for the Moro reflex
	Mild tremors when disturbed**	Baby exhibits observable tremors of the <b>hands or feet</b> when being handled
	Moderate to severe tremors when disturbed**	Baby exhibits observable tremors of the <b>arm(s) or leg(s)</b> with or without tremors of the hands or feet when being handled
	Mild tremors when undisturbed**	Baby exhibits observable tremors of the <b>hands or feet</b> whilst undisturbed
	Moderate to severe tremors when undisturbed**	Baby exhibits observable tremors of the <b>arm/s or leg/s</b> with or without tremors of the hands or feet whilst undisturbed
	Increased muscle tone when the baby is awake and not crying	Baby has <b>tight flexion</b> of the arms and legs that is unable to slightly extend the arms or legs
	Excoriation	<b>First appearance or increase</b> on baby's <b>chin, knees, cheeks, elbow, toes or nose</b> due to friction burn not nappy area excoriation from loose stools
	Myoclonic jerks	Baby exhibits <b>twitching movements</b> of the muscles of the face or extremities or jerking movements of the arms or legs
	Generalised convulsions	Baby has generalised activity involving tonic (rigid) extensions of all limbs (or may be limited to one limb only), or manifested by tonic flexion of all limbs; or generalised jitteriness of extremities that do not stop when the limbs are flexed or held Features of <b>subtle seizures</b> may be present including eye staring, rapid eye movements, chewing, fist clenching, back arching and cycling motion of limbs with or without autonomic changes
Gastrointestinal disturbances	Excessive sucking	Baby shows increased >3 times rooting while displaying rapid swiping movements of hand across mouth prior to or after a feed
	Poor feeding	Baby either demonstrates <b>excessive sucking</b> prior to a feed, yet sucks infrequently during feeding, taking small amounts and/or demonstrates an <b>uncoordinated sucking reflex or continuously gulps</b> the milk and stops frequently to breathe
	Regurgitation	Baby regurgitates <b>not associated with burping 2 or more times</b> during a feed
	Projectile vomiting	Baby has <b>≥1</b> projectile vomiting episode occurring during or immediately after a feed
	Loose stools	Scored if stool which may or may not be explosive is curdy or seedy in appearance A liquid stool, <b>without a water ring on the nappy</b> should also be scored as loose
	Watery stools	Baby has soft, mushy or hard stools that are accompanied by a <b>water ring</b> on the nappy
Respiratory/vasomotor disturbances	Sweating	Baby has perspiration on forehead, upper lip or back of neck <b>Do not score</b> if sweating is due to overheating for example from cuddling or swaddling
	Fever	Baby has a <b>temperature</b> as per score sheet
	Frequent yawning	Baby yawns <b>&gt; 3 times</b> within scoring interval
	Mottling	Baby has mottling on chest, trunk, arms or legs
	Nasal stuffiness	Baby has <b>noisy respirations</b> due to the presence of exudate, with or without a runny nose
	Sneezing	Baby sneezes <b>&gt;3 times</b> in the scoring interval occurring as individual episodes or may occur serially
	Nasal flaring	Baby has this at <b>any time</b> during the scoring interval Score only if present without other evidence of lung or airway disease
Respiratory rate	Baby must <b>not be crying</b> when this is assessed	
Moro reflex: Do not perform when the baby is crying or irritable		
**Mild tremors when undisturbed observe for at least 2 undisturbed periods of 60 seconds		
Adapted from: D'Apolito K. A scoring system for assessing neonatal abstinence syndrome. Instruction Manual. 1994.		
<b>Abbreviations:</b> > Greater than; ≥ Greater than or equal to		

## Guideline zur Anwendung des Finnegan Scores, Wales (62)

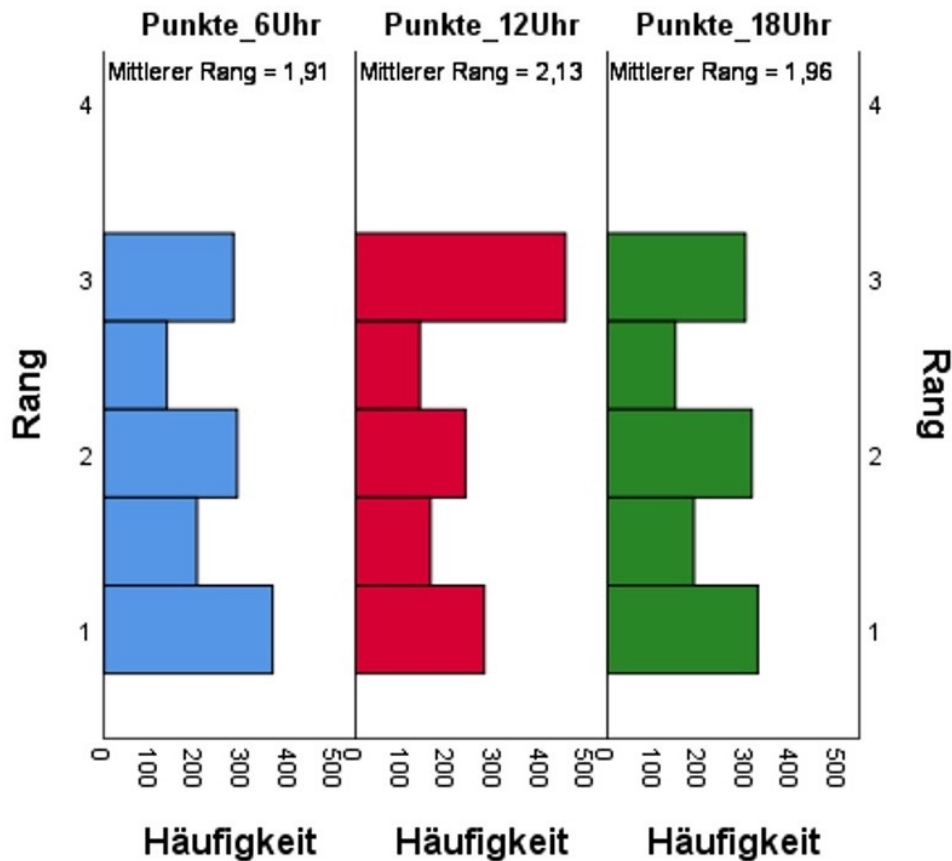
System	Sign	Description – score if
CNS	High pitched cry	Cries intermittently or continuously for up to 5 mins despite caregiver intervention
	Continuous cry	Cries intermittently or continuously for greater than 5 mins
	Sleep	Scores based on longest period of sleep within score period
	Hyperactive Moro	Increased jitteriness at end of Moro
	Markedly hyperactive Moro	Repetitive jerks of hands and arms during or at end of Moro
	Mild tremors when disturbed	Observable tremors of hands and feet on handling
	Moderate to severe tremors when disturbed	Observable tremors of arm/s or leg/s on handling
	Increased muscle tone	Assess when awake but not crying. There is tight flexion of arms and legs
	Excoriation	Occurs on chin, cheeks, elbow toes or nose. Score when new lesions appear
	Myoclonic jerks	Twitching of facial muscles or jerking movements of limbs
GIT	Generalised convulsions	Generalised activity, or subtle e.g. staring
	Excessive sucking	Increased rooting
	Poor feeding	Sucks poorly during feed. May be uncoordinated feeding
	Regurgitation	Not associated with wind. Score if 2 or more times per feed.
	Projectile vomiting	1 or more projectile vomit per feed or just after feed
	Loose stools	Liquid stool
	Watery stools	Loose motions
	Respiratory/ Vasomotor	Sweating
Fever		See score sheet
Frequent yawning		>3 times per score interval
Mottling		Score if mottling on chest, trunk, arms or legs
Nasal congestion		Noisy breathing due to congestion
Sneezing		>3 sneezes per score interval
Nasal flaring		Score only if present without lung disease
Respiratory rate		Do not assess when crying

Adapted from L P Finnegan (1986)

# Statistische Auswertungen

## Varianzanalyse der Durchschnittswerte des Finnegan Scores

### Zweifaktorielle Varianzanalyse für Ränge nach Friedman bei verbundenen Stichproben



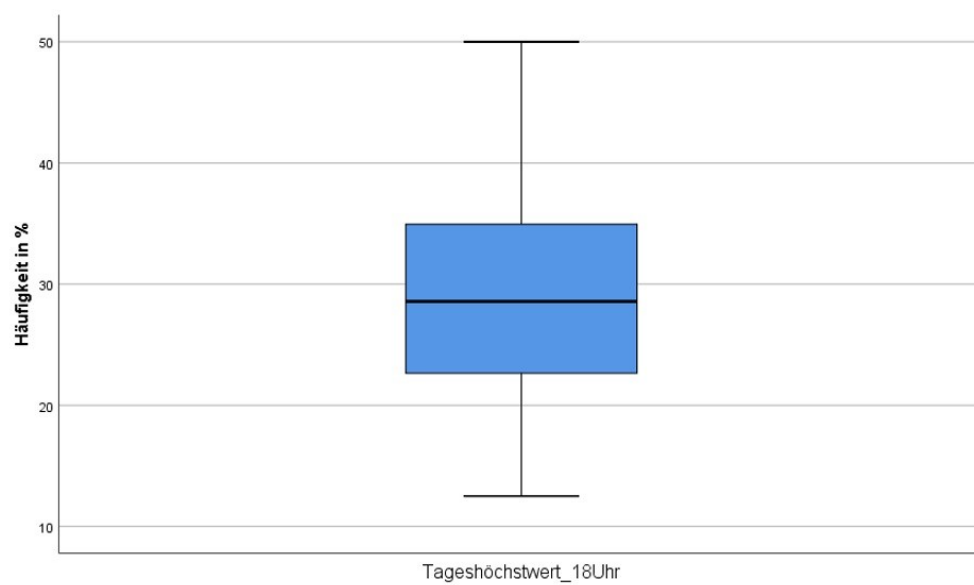
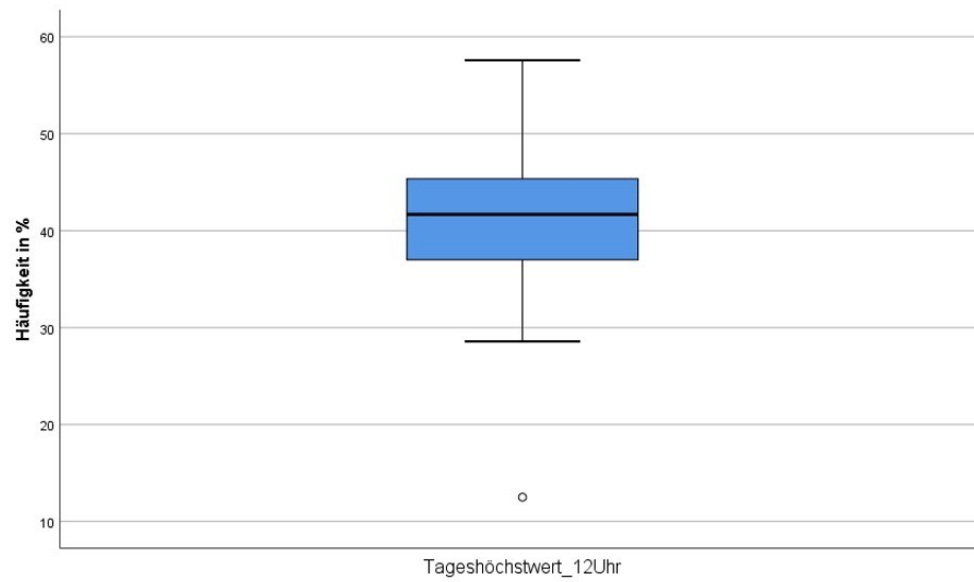
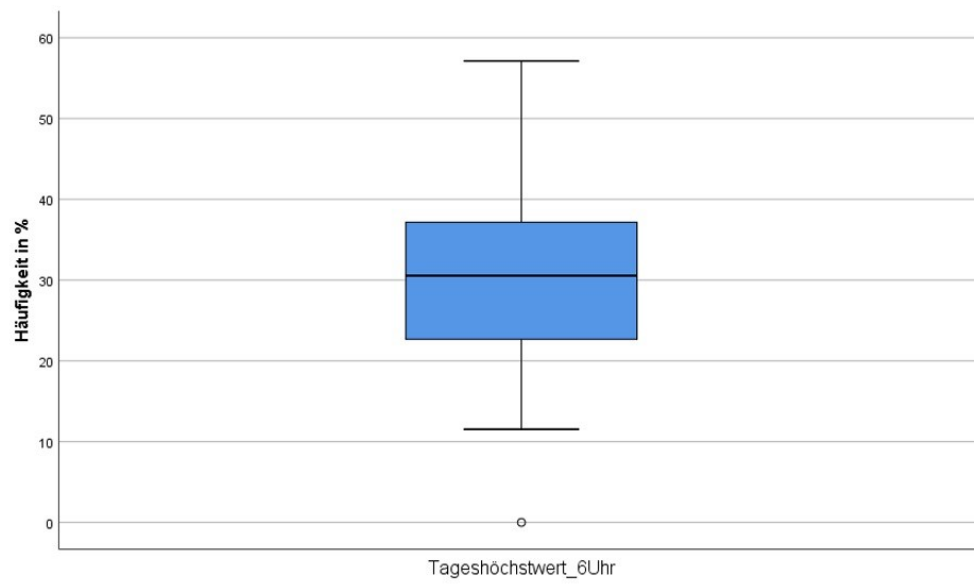
#### Zusammenfassung der zweifaktoriellen Varianzanalyse für Ränge nach Friedman bei verbundenen Stichproben

Gesamtzahl	1269
Teststatistik	37,942
Freiheitsgrad	2
Asymptotische Sig. (zweiseitiger Test)	,000

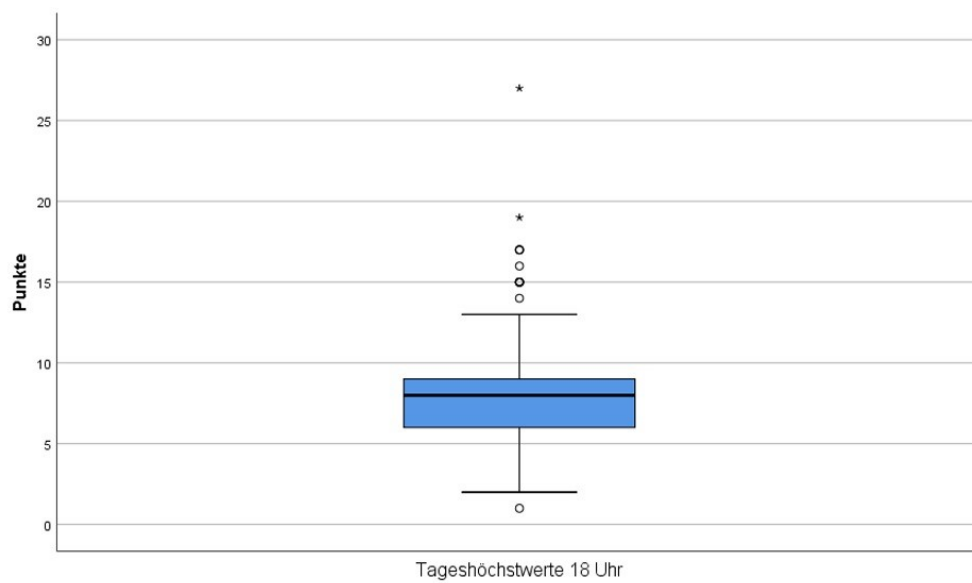
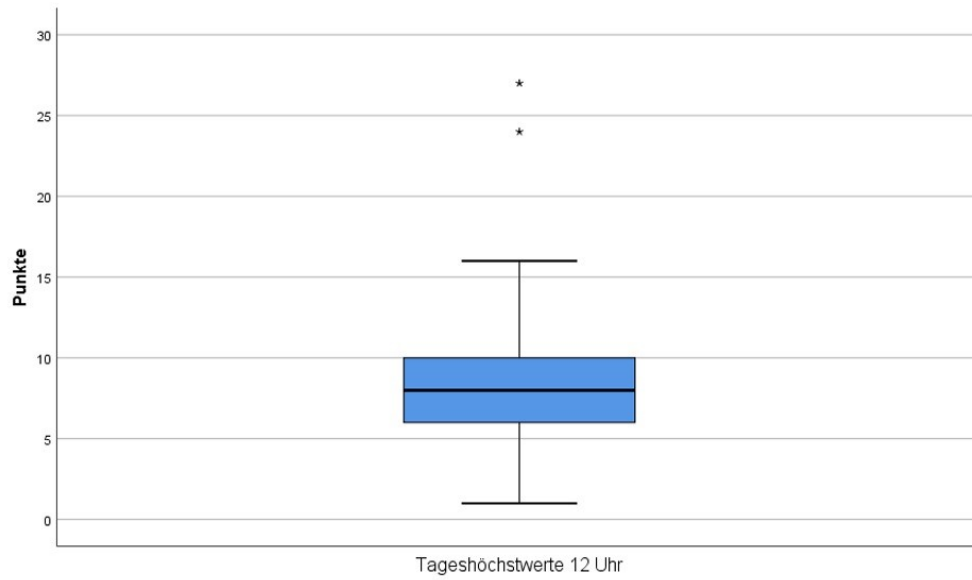
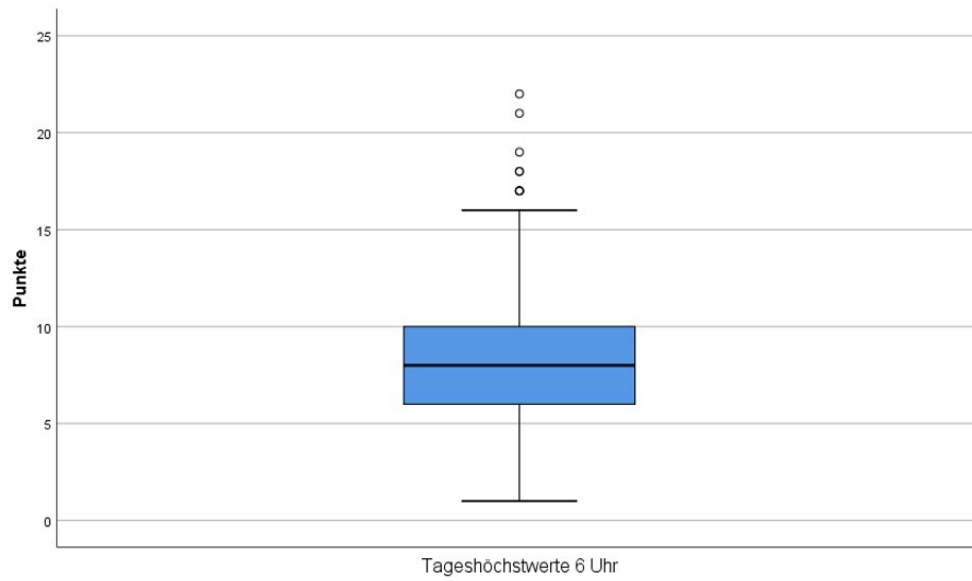
#### Paarweise Vergleiche

Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standardteststatistik k	Sig.	Korr. Sig.
Punkte_6Uhr-Punkte_18Uhr	-,055	,040	-1,380	,168	,50
Punkte_6Uhr-Punkte_12Uhr	-,221	,040	-5,558	,000	,00
Punkte_18Uhr-Punkte_12Uhr	,166	,040	4,178	,000	,00

## Häufigkeit der Tageshöchstwerte

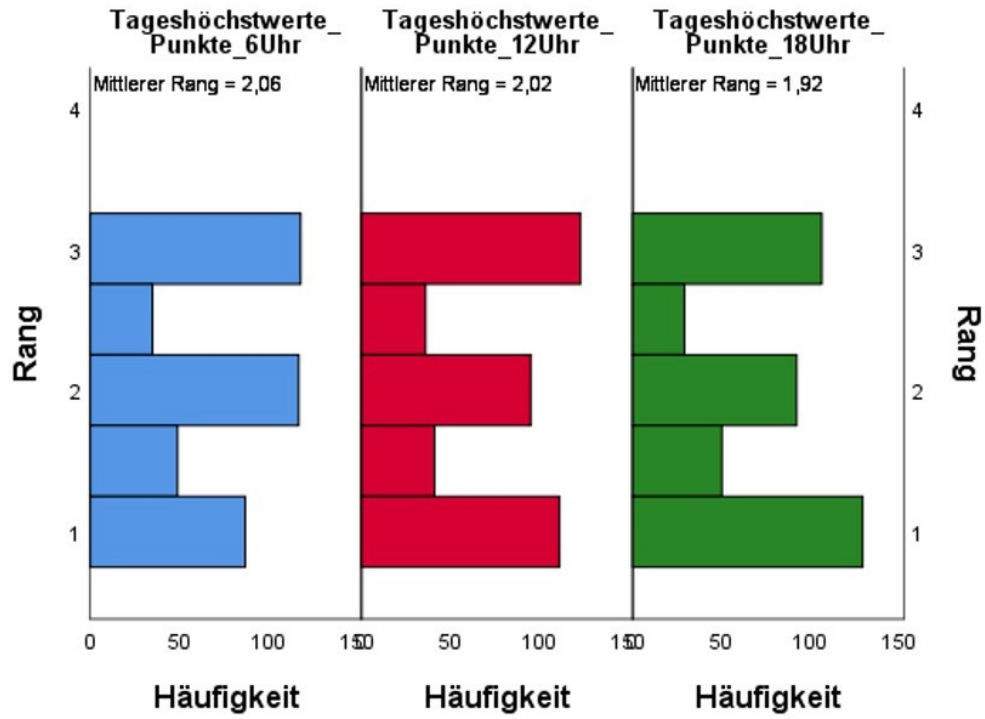


# Tagesmaximal Punkte



## Varianzanalyse: Tagesmaximalpunkte

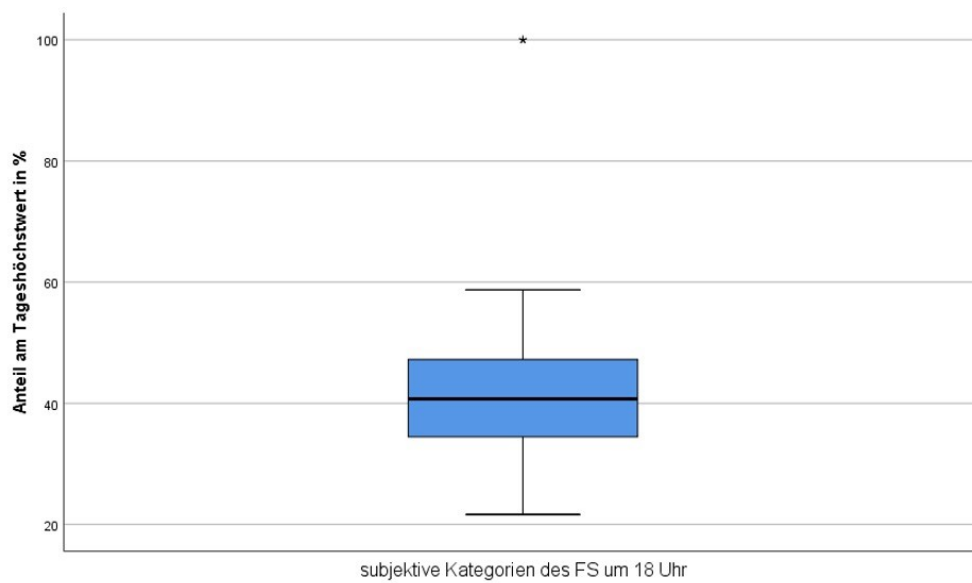
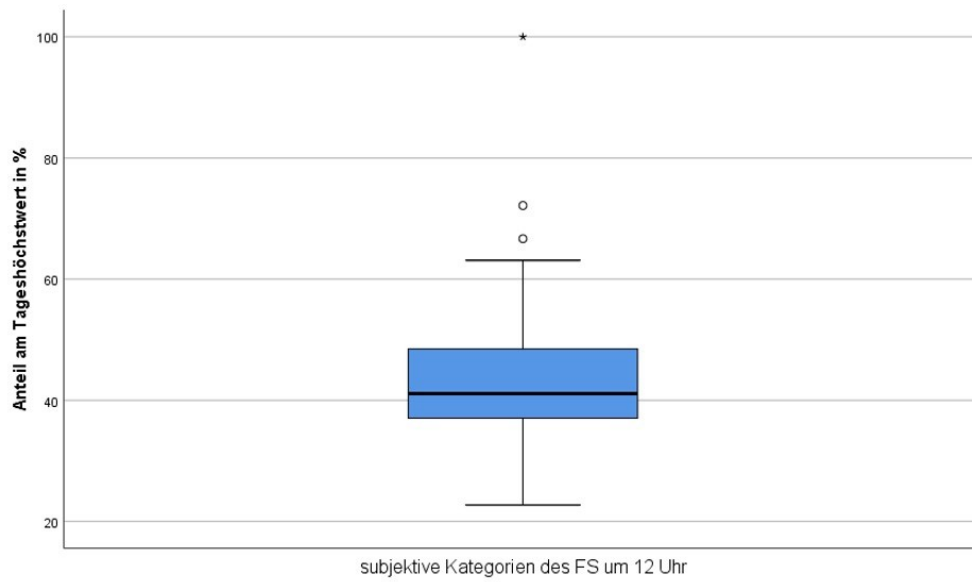
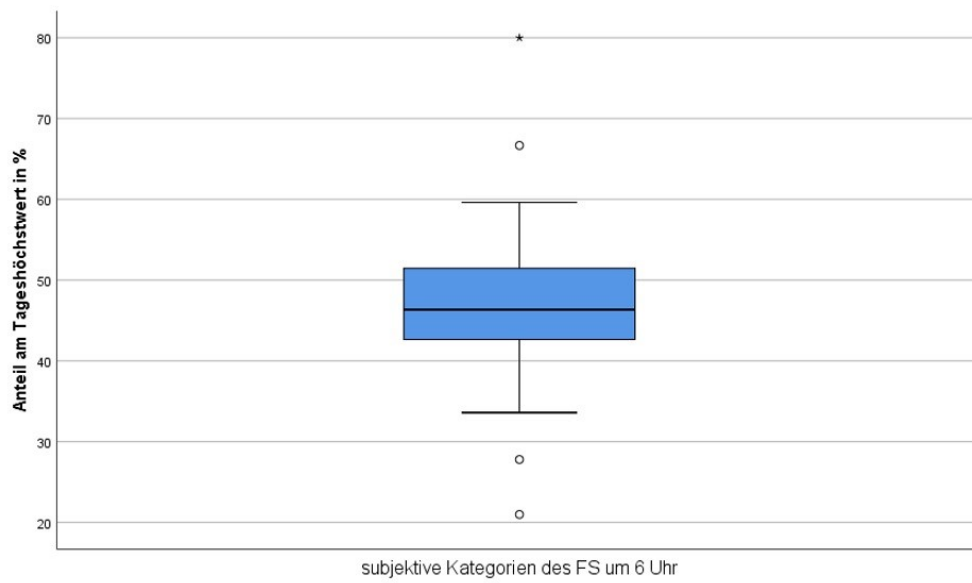
### Zweifaktorielle Varianzanalyse für Ränge nach Friedman bei verbundenen Stichproben



### Zusammenfassung der zweifaktoriellen Varianzanalyse für Ränge nach Friedman bei verbundenen Stichproben

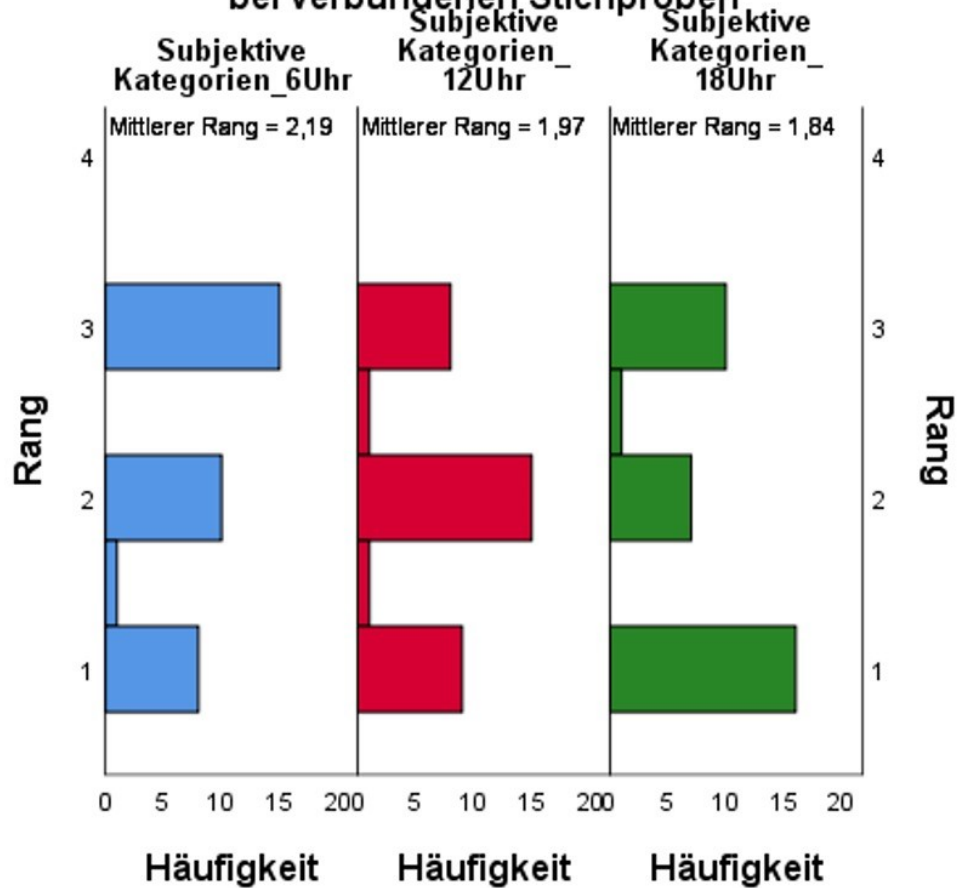
Gesamtzahl	406
Teststatistik	4,873
Freiheitsgrad	2
Asymptotische Sig. (zweiseitiger Test)	,087

## Anteil subjektiver Kategorien am Tageshöchstwert



Varianzanalyse: Anteil subjektiver Kategorien am Tageshöchstwert

**Zweifaktorielle Varianzanalyse für Ränge nach Friedman bei verbundenen Stichproben**

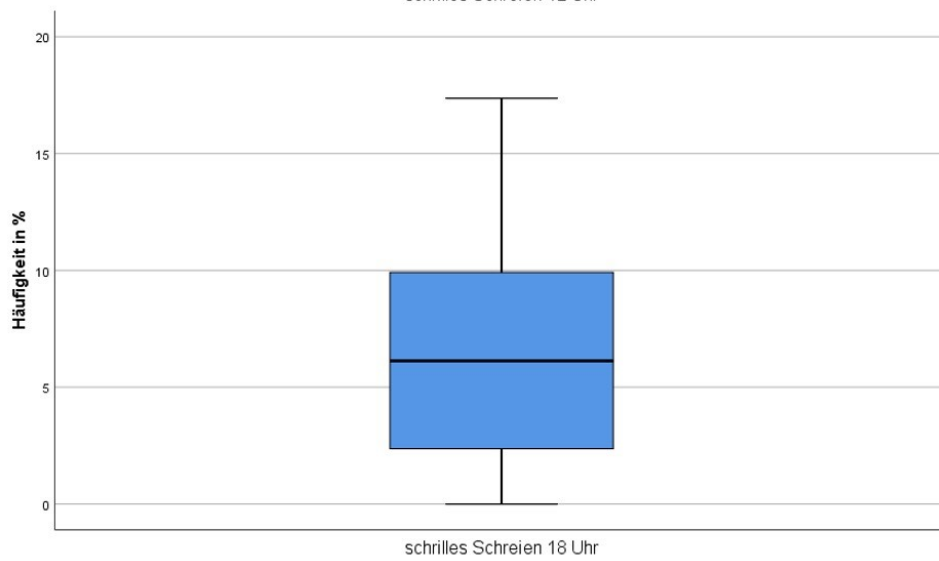
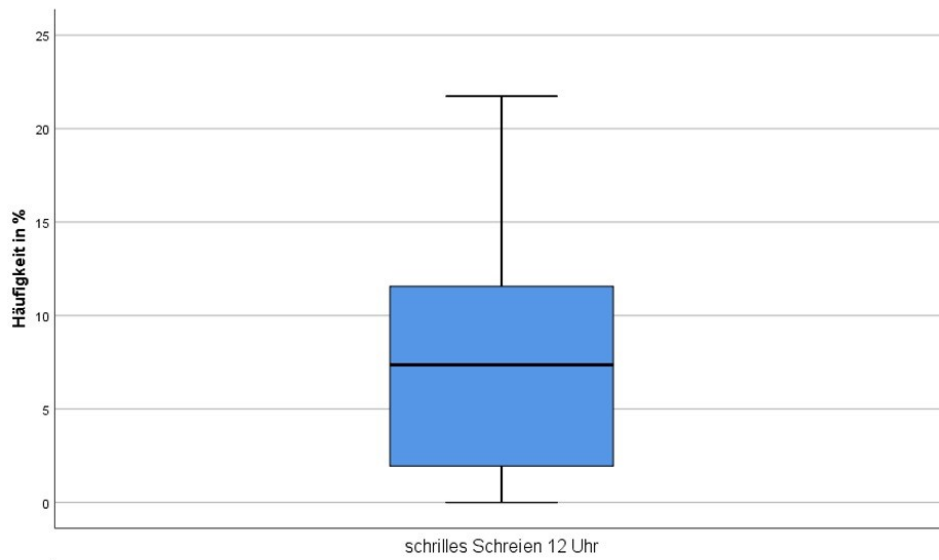
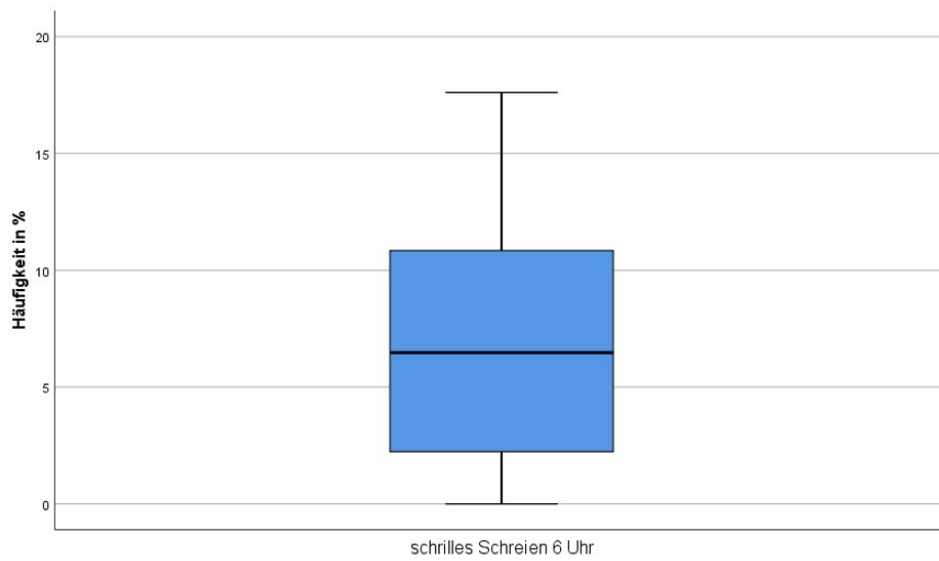


**Zusammenfassung der zweifaktoriellen Varianzanalyse für Ränge nach Friedman bei verbundenen Stichproben**

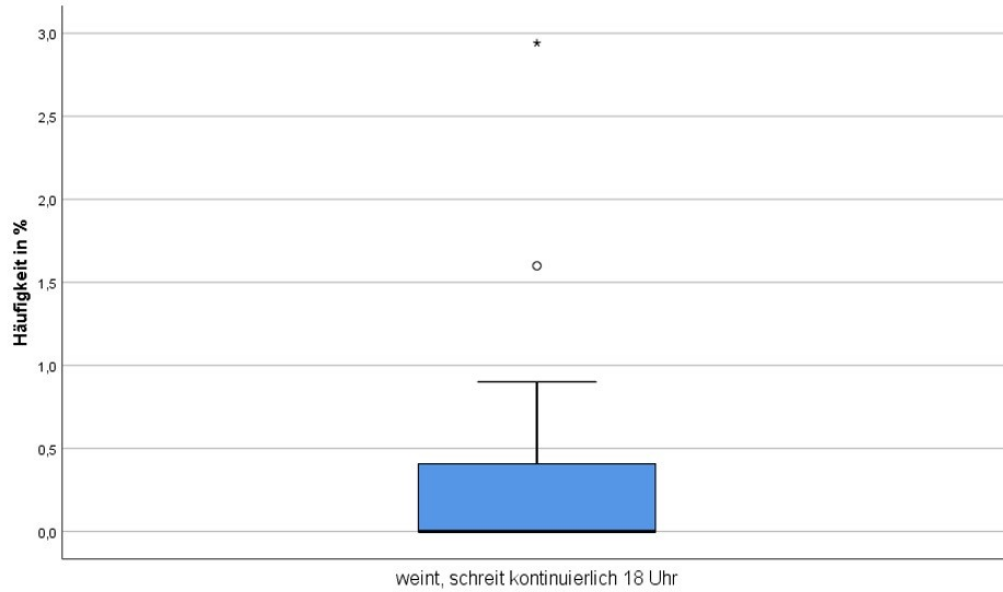
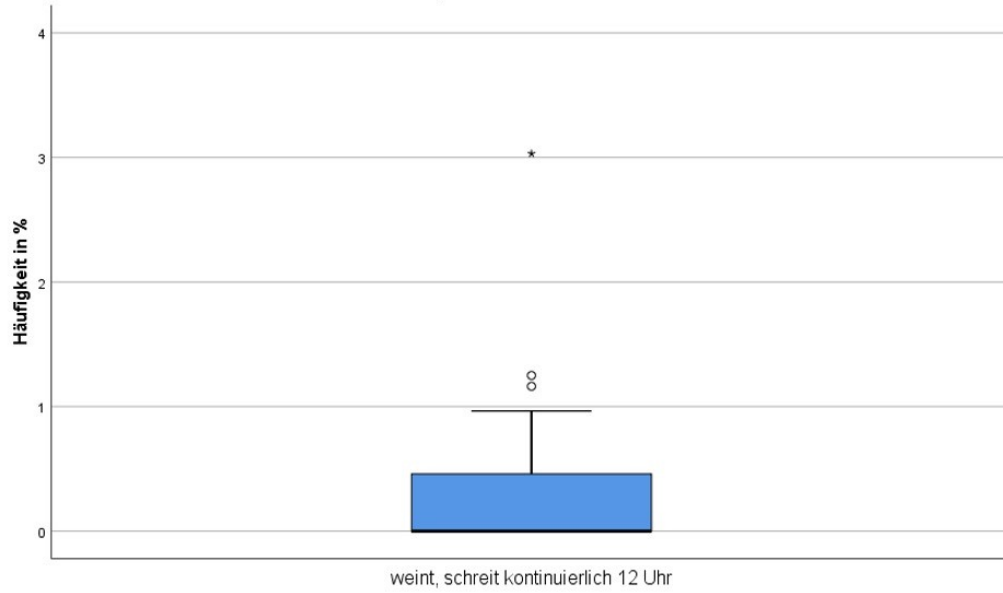
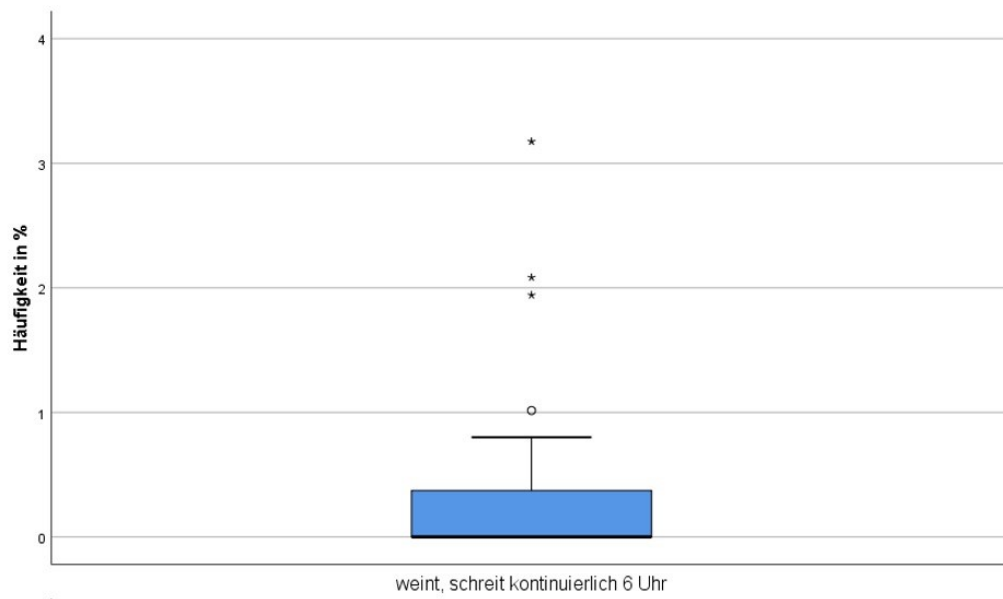
Gesamtzahl	34
Teststatistik	2,194
Freiheitsgrad	2
Asymptotische Sig. (zweiseitiger Test)	,334

# Symptome

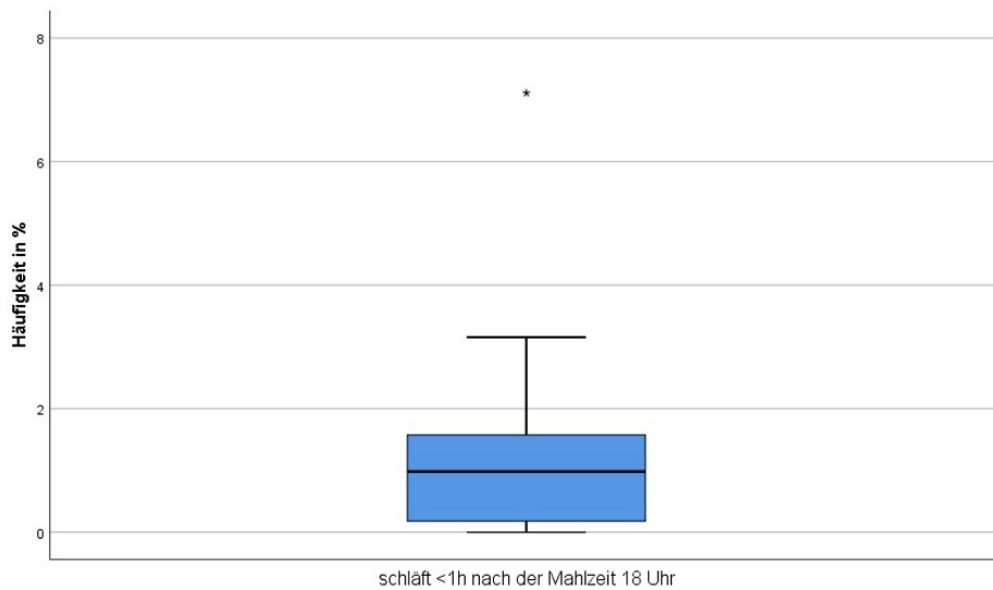
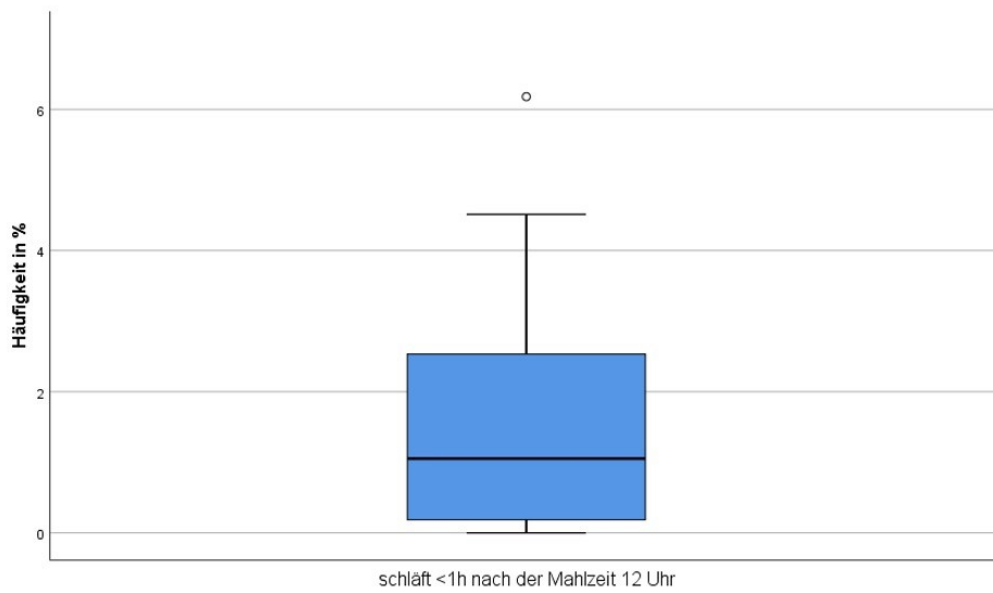
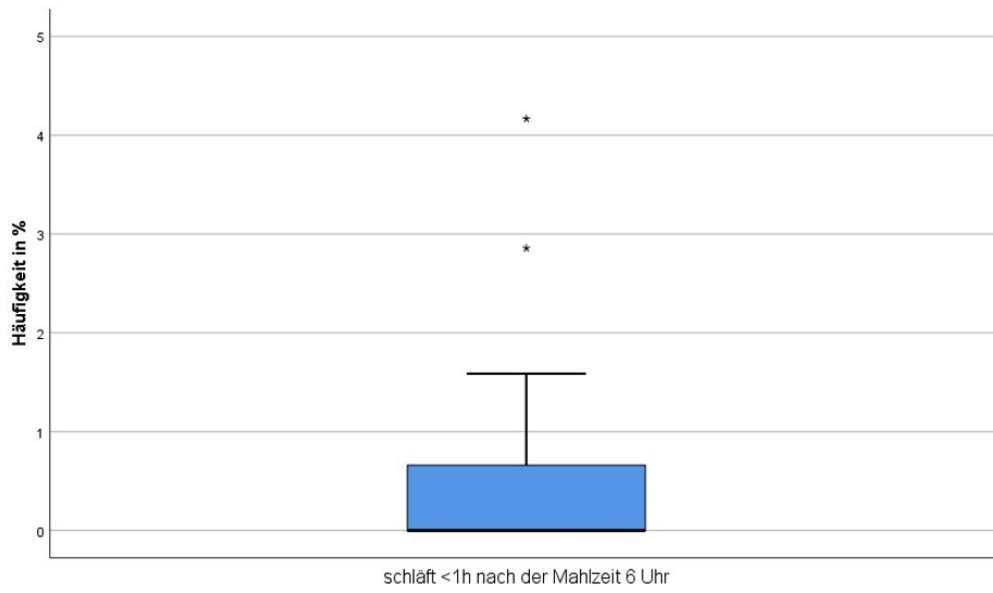
## Schrilles Schreien



## Weint, schreit kontinuierlich

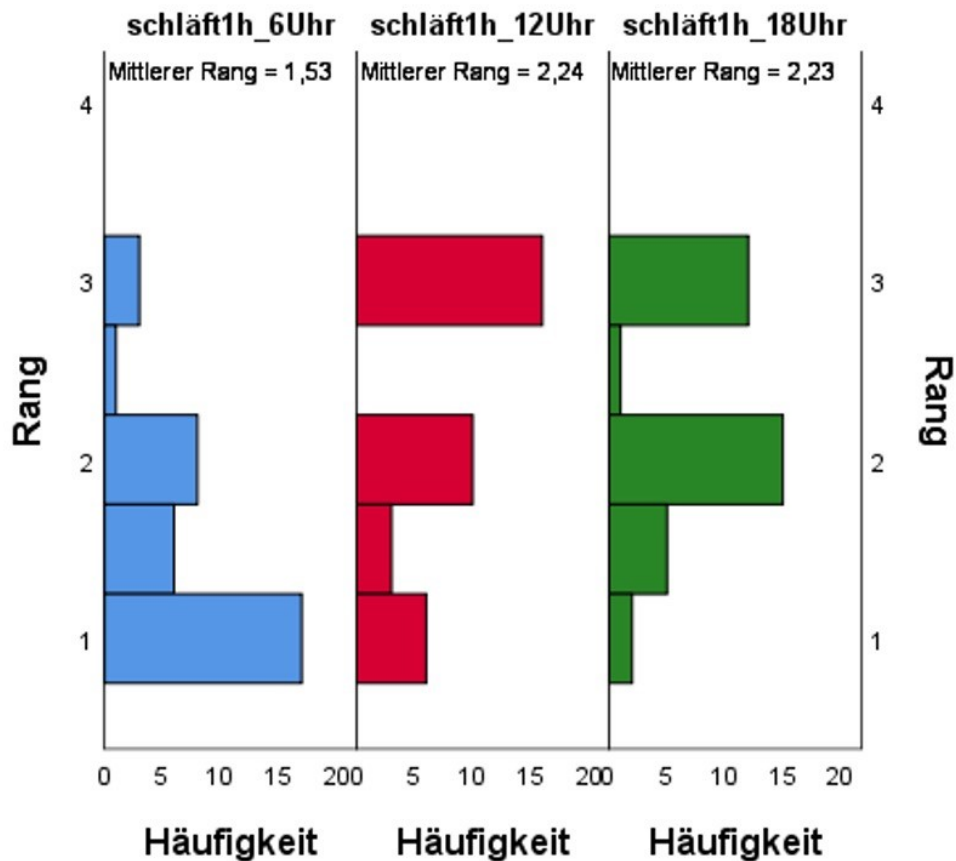


## Schläft <1h nach der Mahlzeit



Varianzanalyse: schläft <1h nach der Mahlzeit

**Zweifaktorielle Varianzanalyse für Ränge nach Friedman bei verbundenen Stichproben**



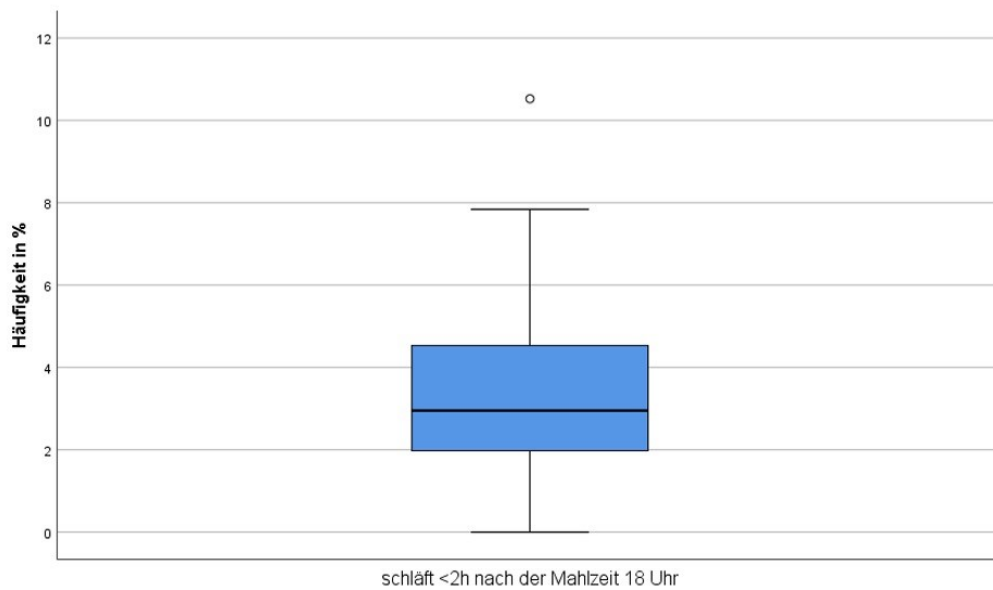
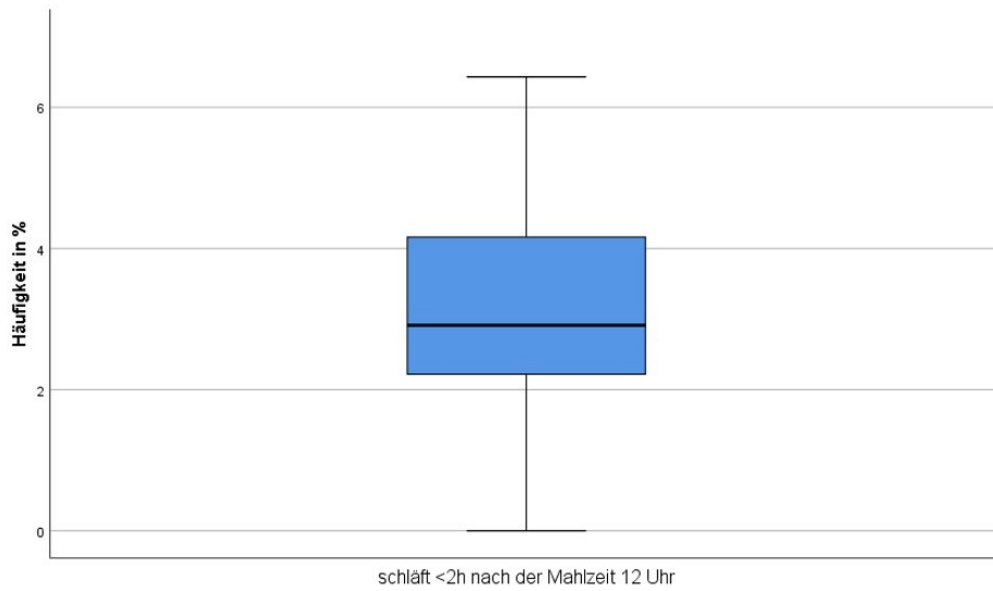
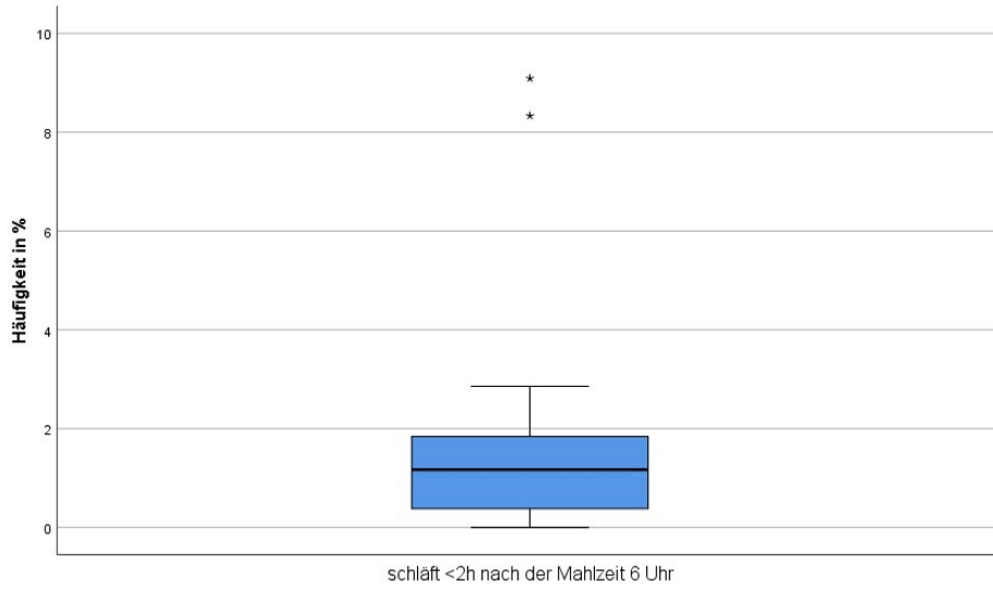
**Zusammenfassung der zweifaktoriellen Varianzanalyse für Ränge nach Friedman bei verbundenen Stichproben**

Gesamtzahl	35
Teststatistik	13,617
Freiheitsgrad	2
Asymptotische Sig. (zweiseitiger Test)	,001

**Paarweise Vergleiche**

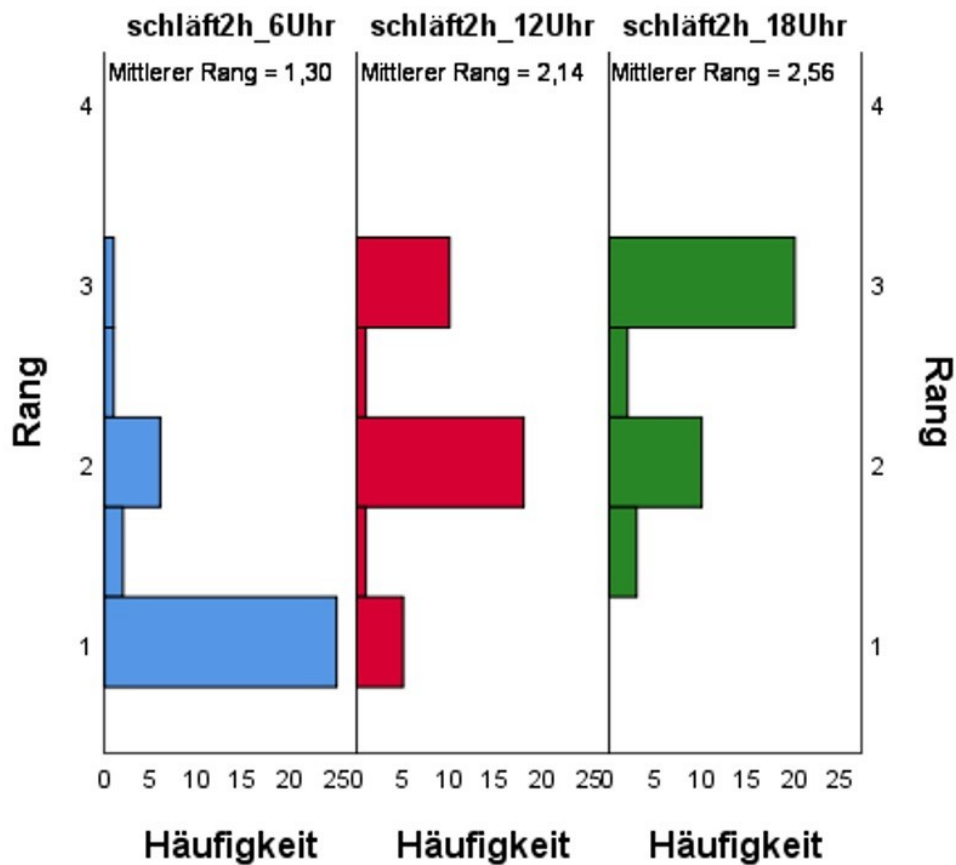
Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standardteststatisti k	Sig.	Korr. Sig.
schläft1h_6Uhr-schläft1h_18Uhr	-,700	,239	-2,928	,003	,01
schläft1h_6Uhr-schläft1h_12Uhr	-,714	,239	-2,988	,003	,00
schläft1h_18Uhr-schläft1h_12Uhr	,014	,239	,060	,952	1,00

## Schläft <2h nach der Mahlzeit



Varianzanalyse: schläft <2h nach der Mahlzeit

**Zweifaktorielle Varianzanalyse für Ränge nach Friedman bei verbundenen Stichproben**



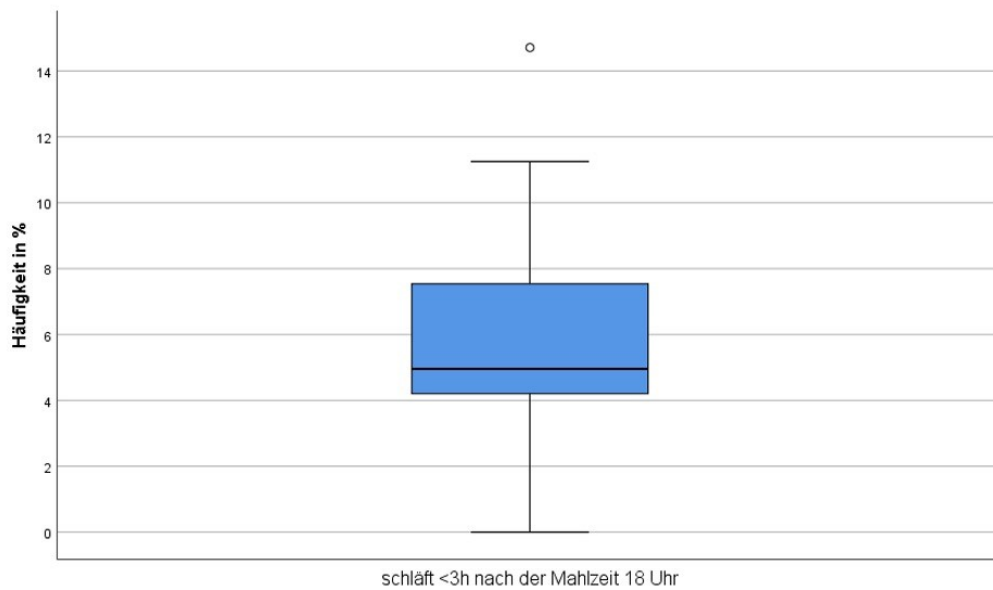
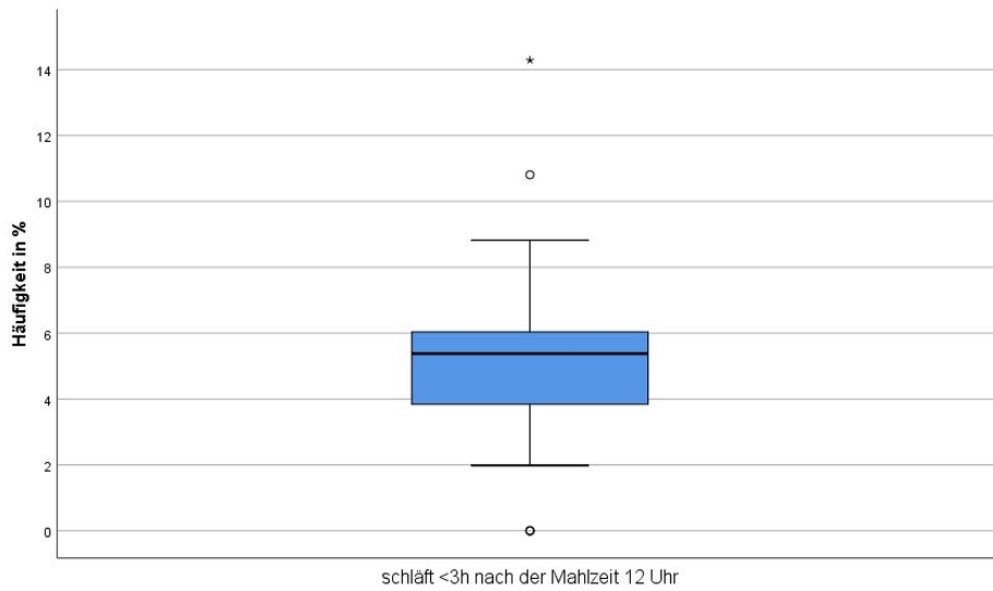
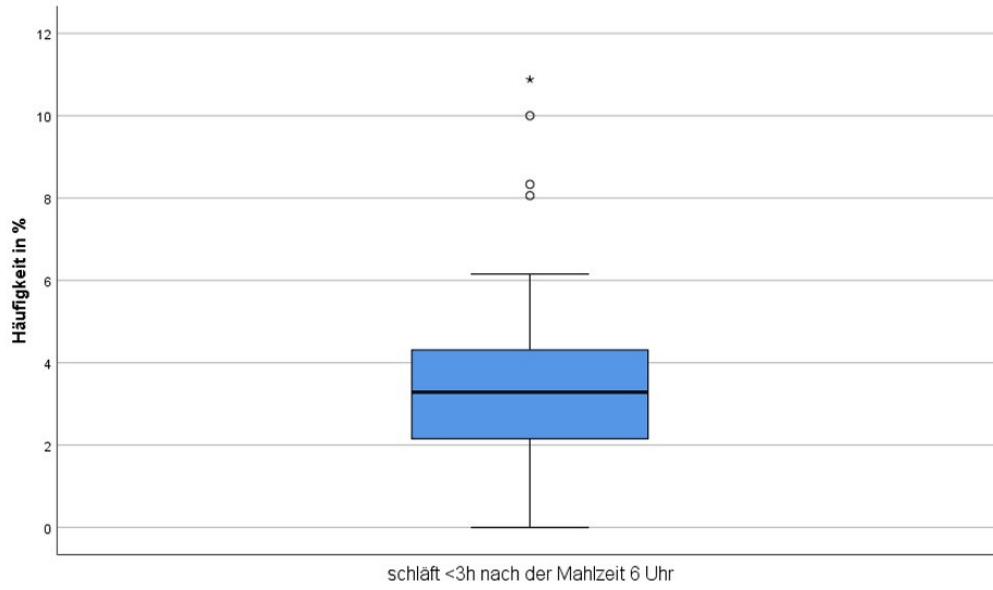
**Zusammenfassung der zweifaktoriellen Varianzanalyse für Ränge nach Friedman bei verbundenen Stichproben**

Gesamtzahl	35
Teststatistik	31,669
Freiheitsgrad	2
Asymptotische Sig. (zweiseitiger Test)	,000

**Paarweise Vergleiche**

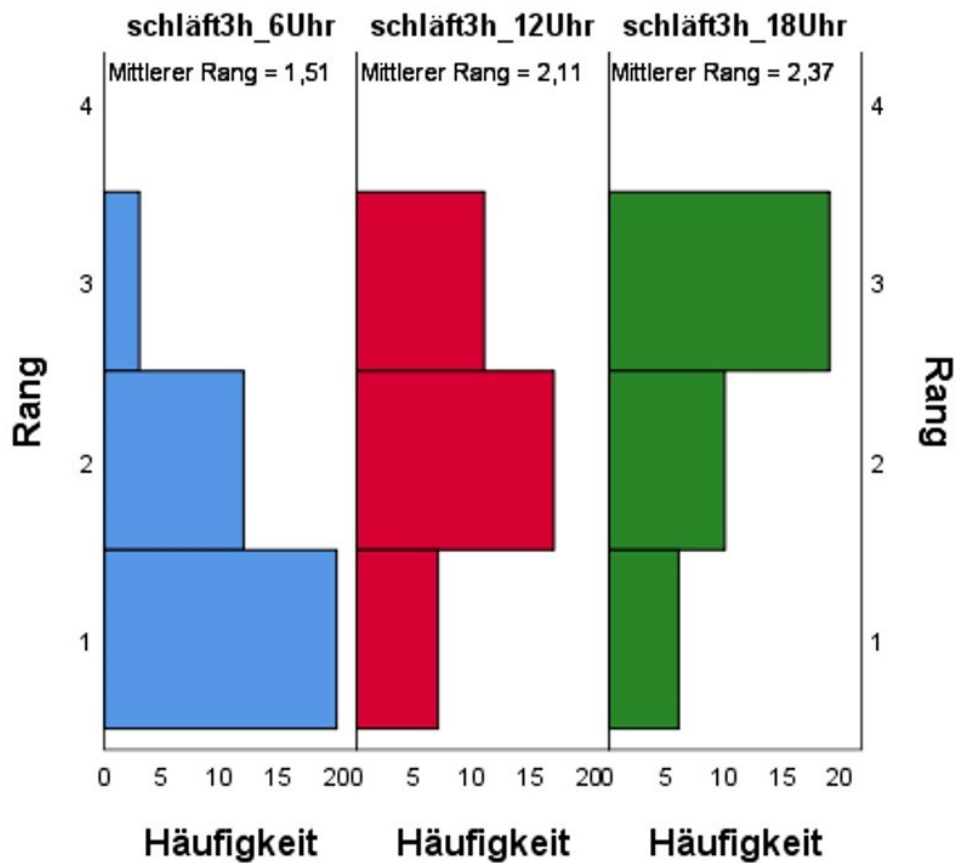
Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standardteststatistik k	Sig.	Korr. Sig.
schläft2h_6Uhr-schläft2h_12Uhr	-,843	,239	-3,526	,000	,00
schläft2h_6Uhr-schläft2h_18Uhr	-1,257	,239	-5,259	,000	,00
schläft2h_12Uhr-schläft2h_18Uhr	-,414	,239	-1,733	,083	,24

## Schläft <3h nach der Mahlzeit



Varianzanalyse: schläft <3h nach der Mahlzeit

**Zweifaktorielle Varianzanalyse für Ränge nach Friedman bei verbundenen Stichproben**



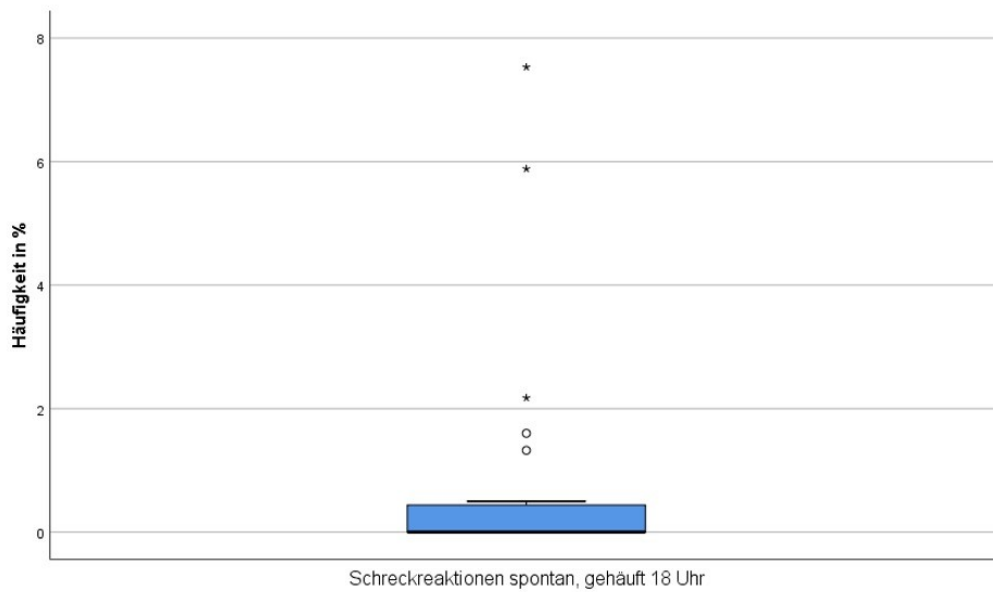
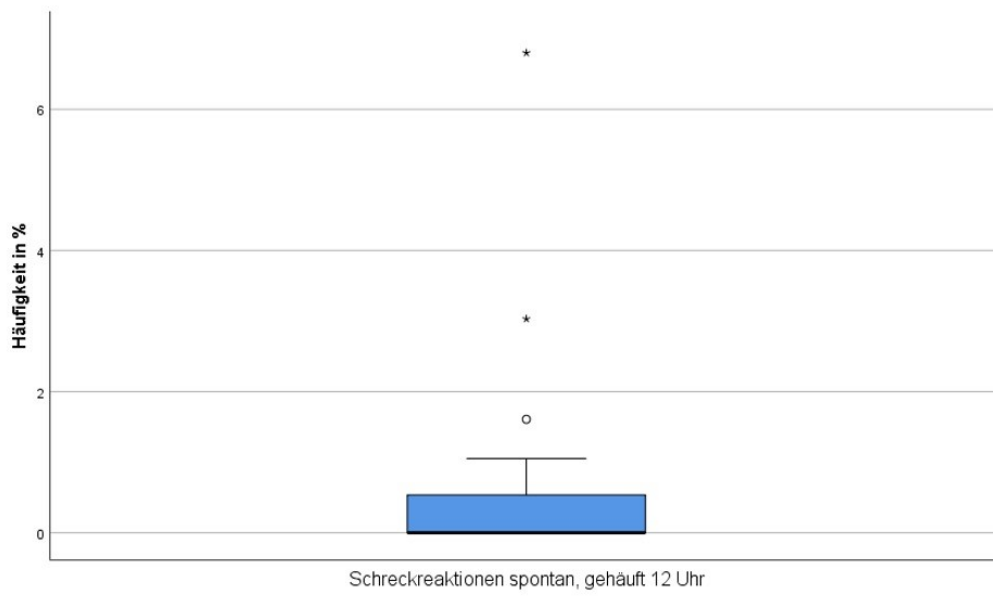
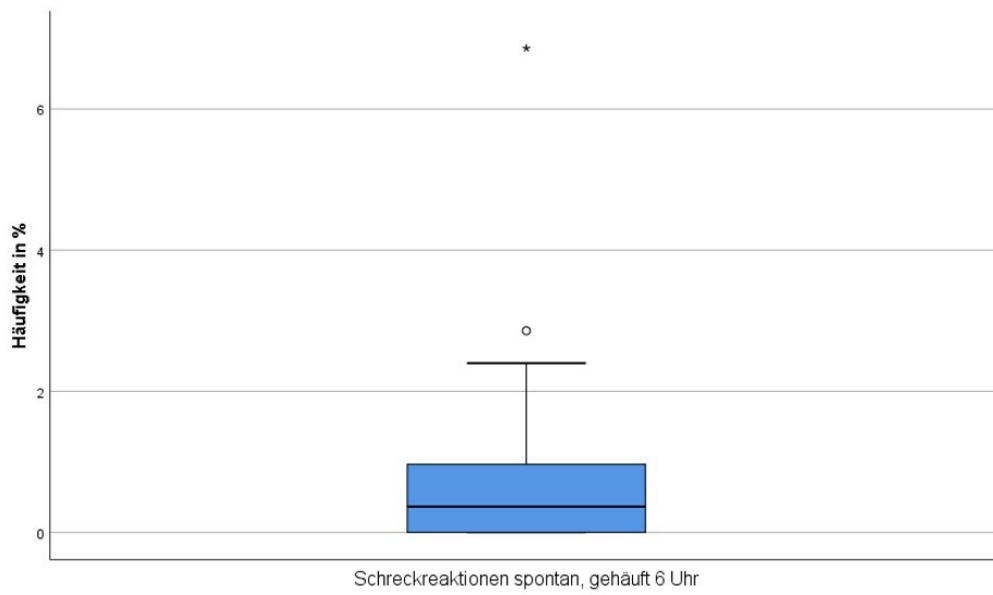
**Zusammenfassung der zweifaktoriellen Varianzanalyse für Ränge nach Friedman bei verbundenen Stichproben**

Gesamtzahl	35
Teststatistik	14,364
Freiheitsgrad	2
Asymptotische Sig. (zweiseitiger Test)	,001

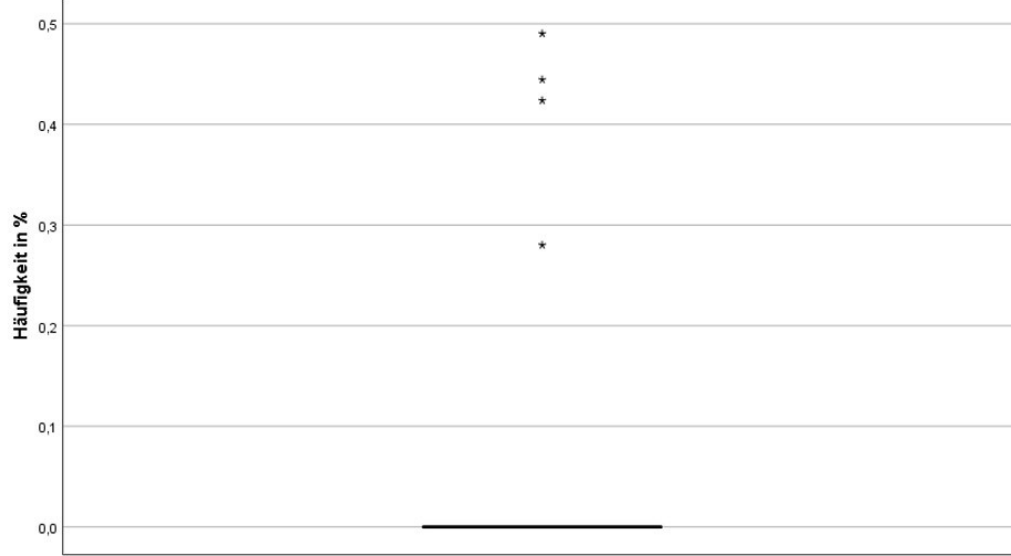
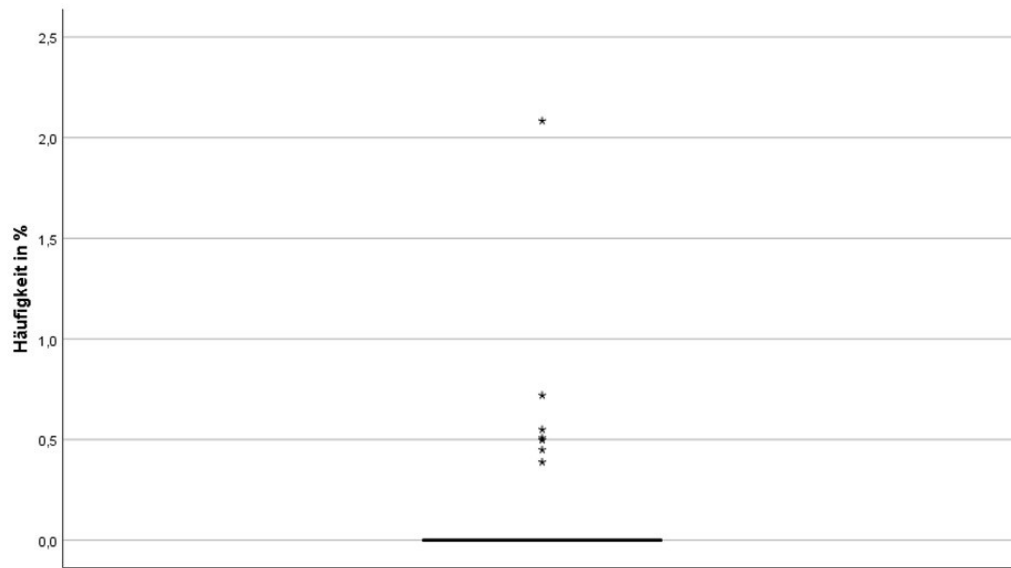
**Paarweise Vergleiche**

Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standardteststatistik k	Sig.	Korr. Sig.
schläft3h_6Uhr-schläft3h_12Uhr	-,600	,239	-2,510	,012	,03
schläft3h_6Uhr-schläft3h_18Uhr	-,857	,239	-3,586	,000	,00
schläft3h_12Uhr-schläft3h_18Uhr	-,257	,239	-1,076	,282	,84

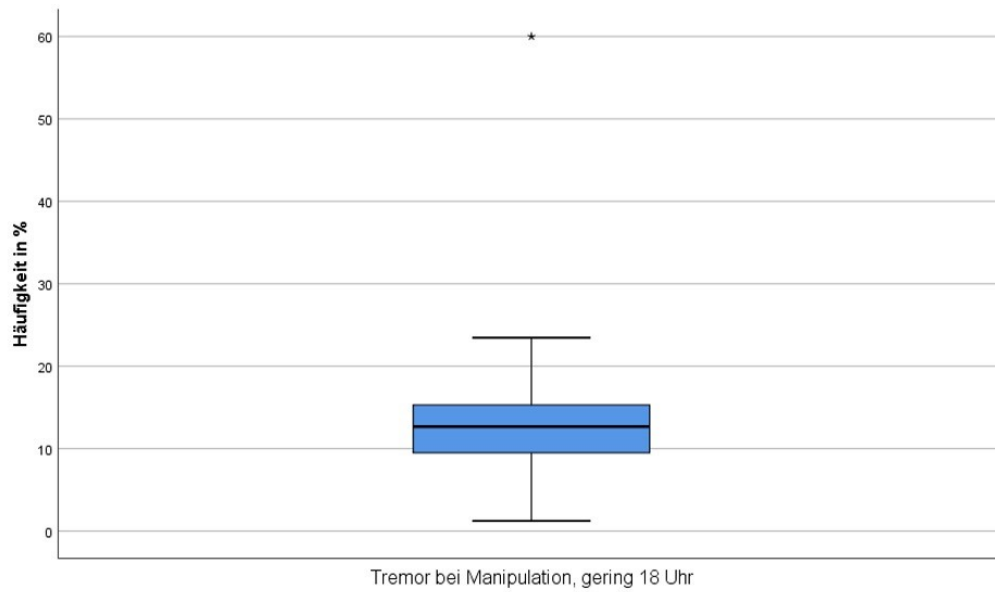
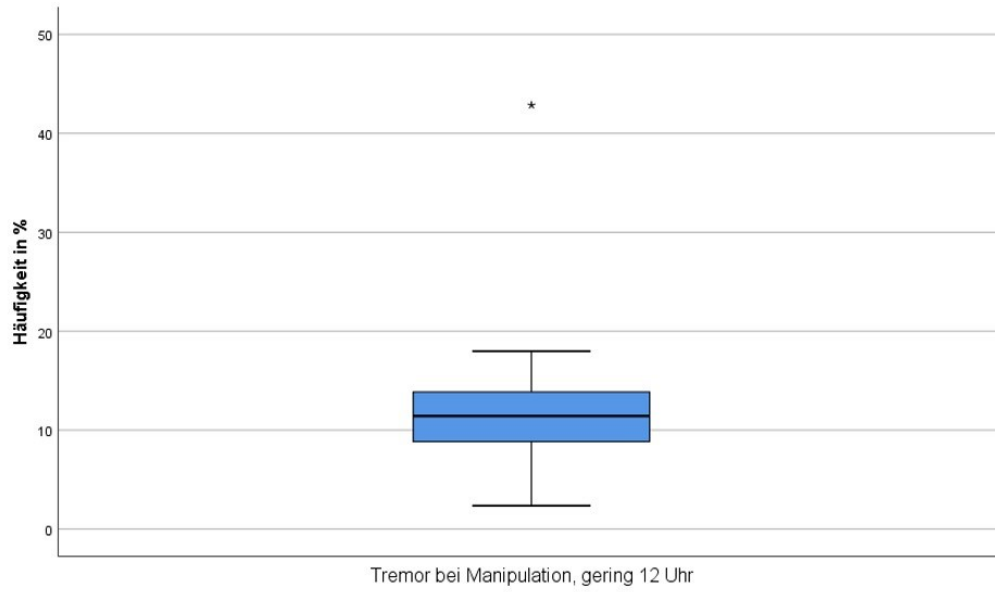
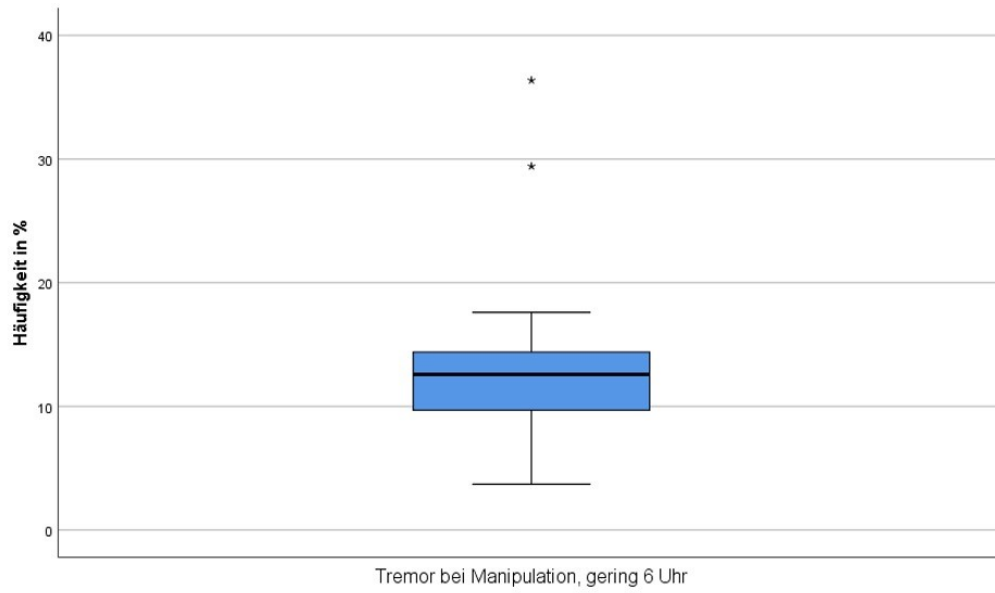
## Schreckreaktionen spontan, gehäuft



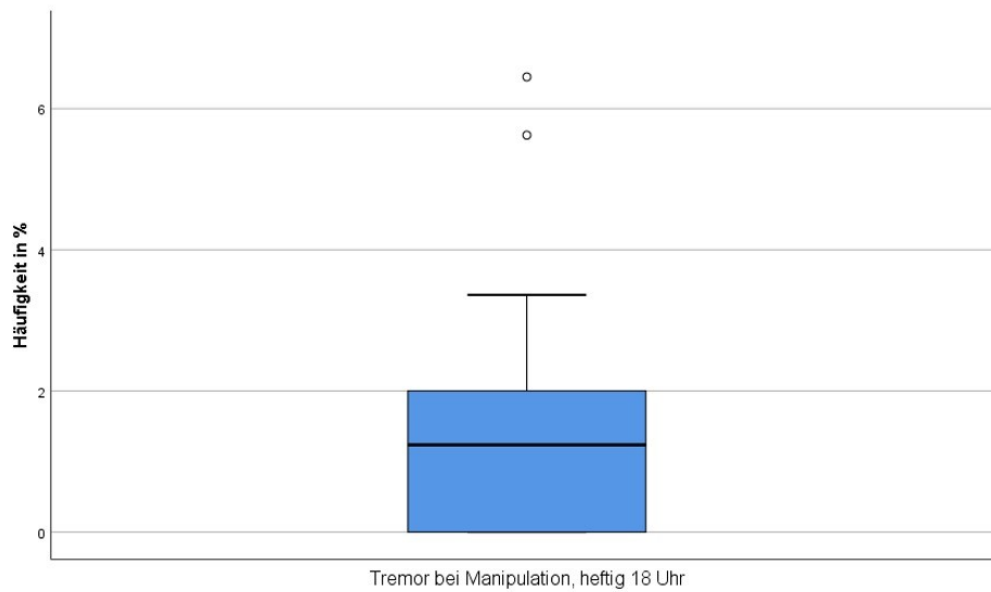
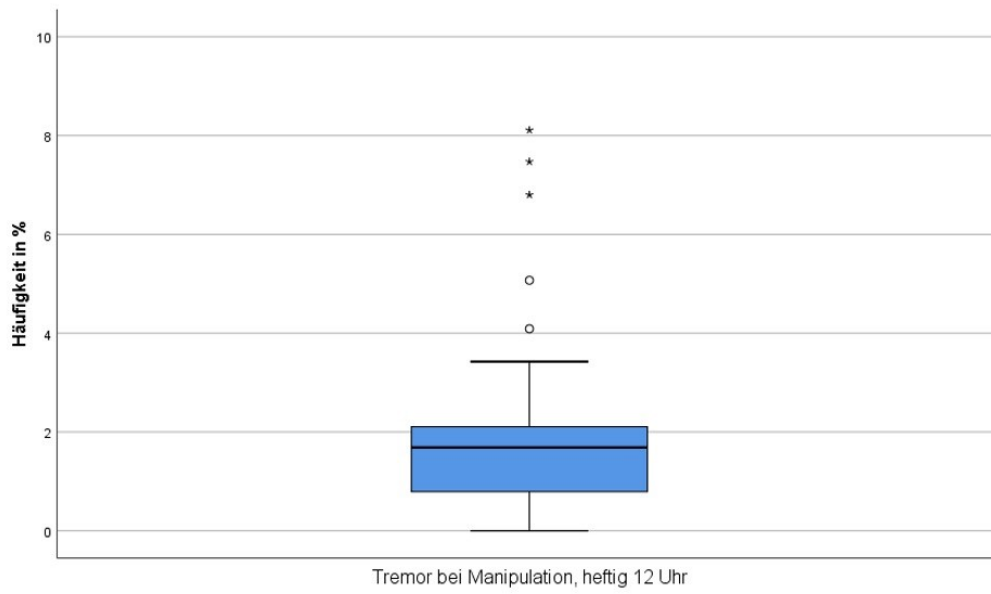
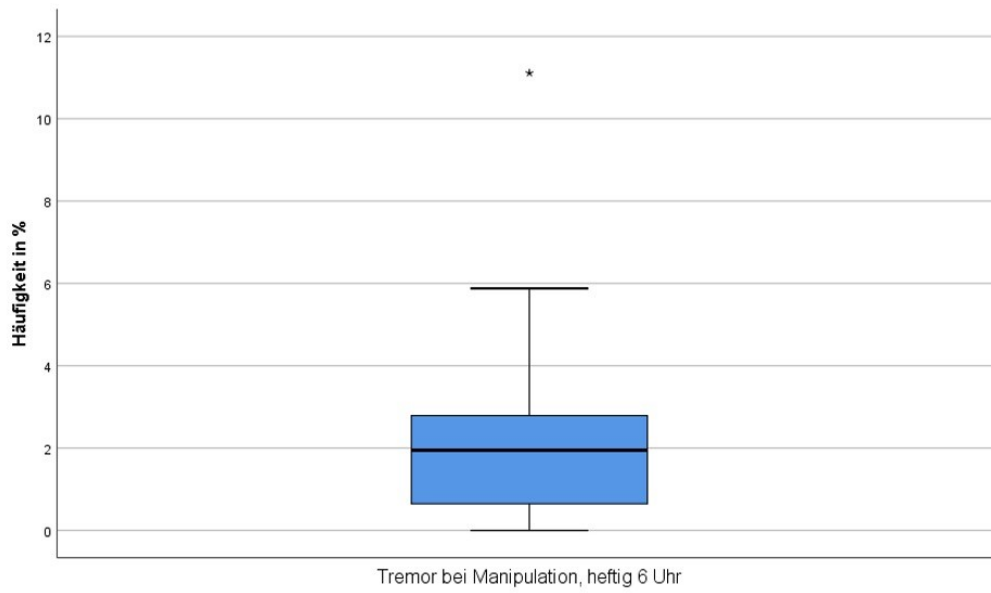
## Schreckreaktionen hyperaktiv



## Tremor bei Manipulation, gering

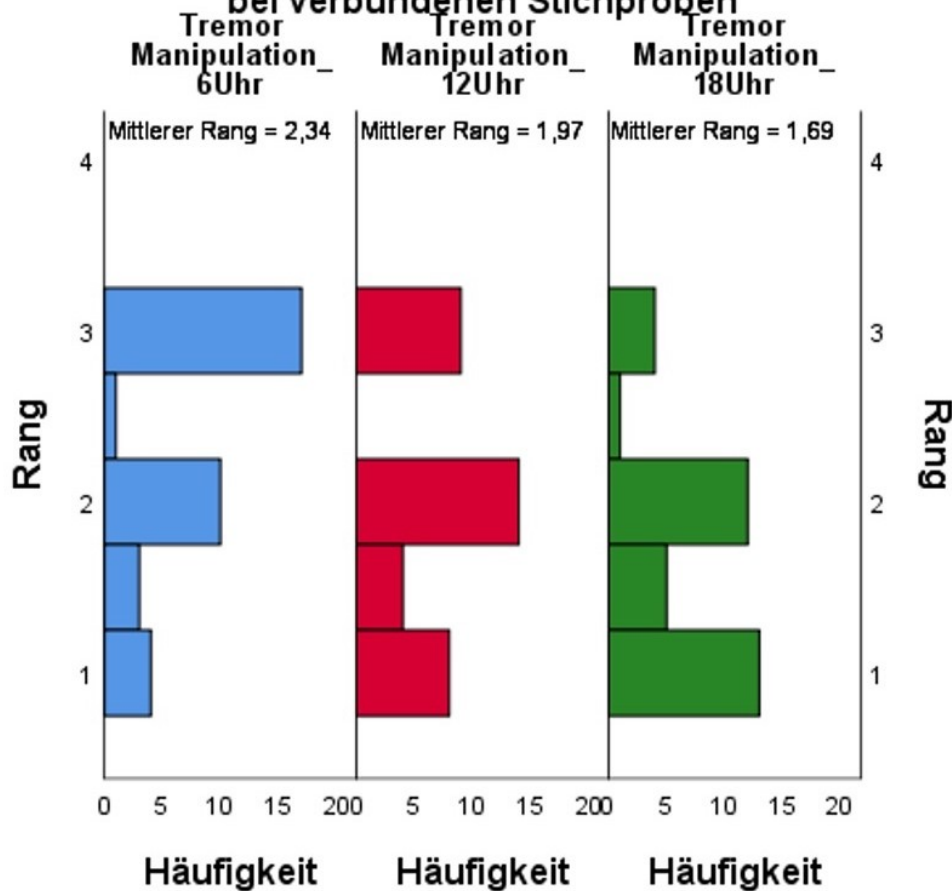


## Tremor bei Manipulation, heftig



Varianzanalyse: Tremor bei Manipulation, heftig

**Zweifaktorielle Varianzanalyse für Ränge nach Friedman bei verbundenen Stichproben**



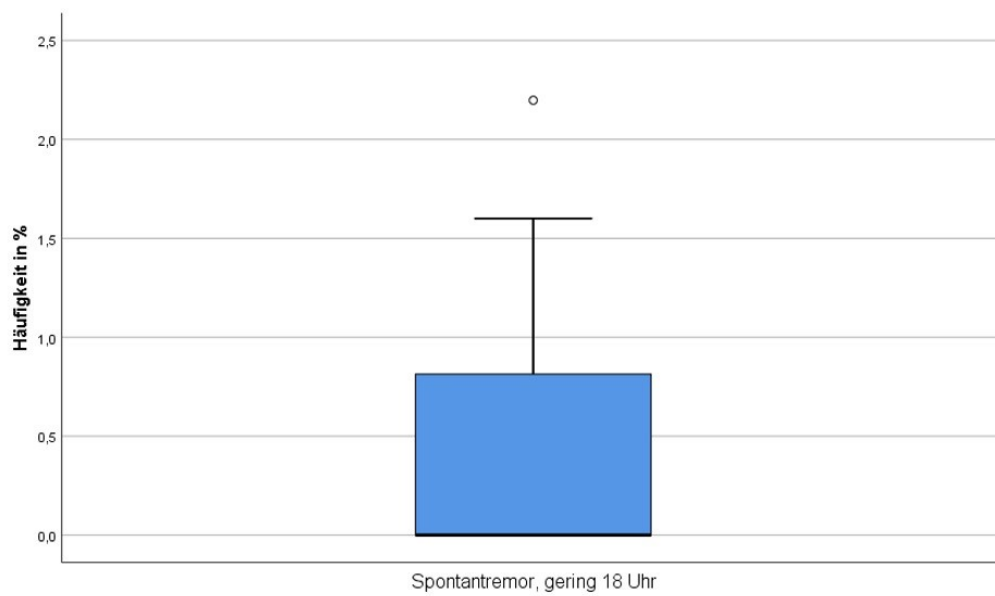
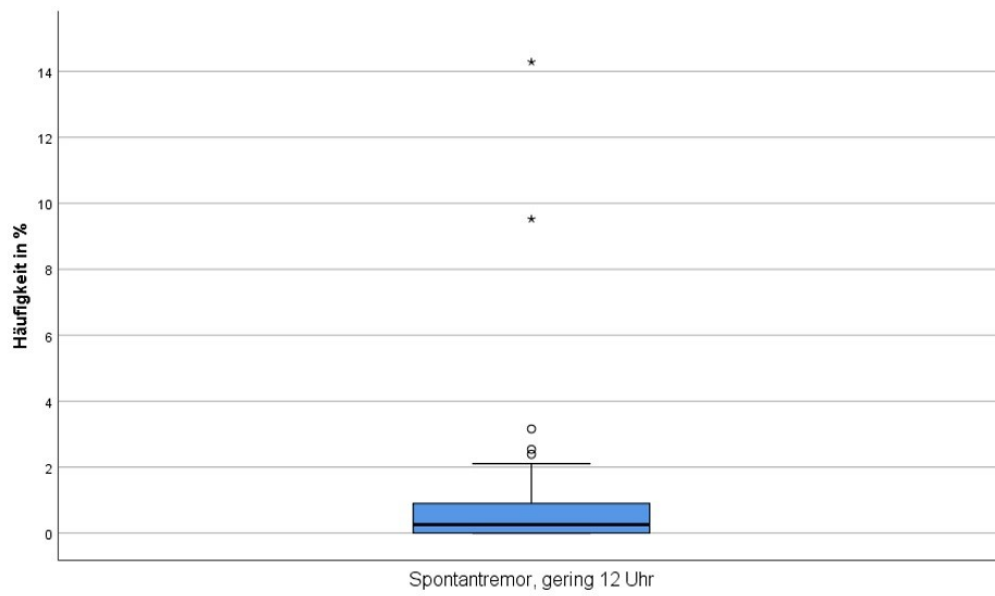
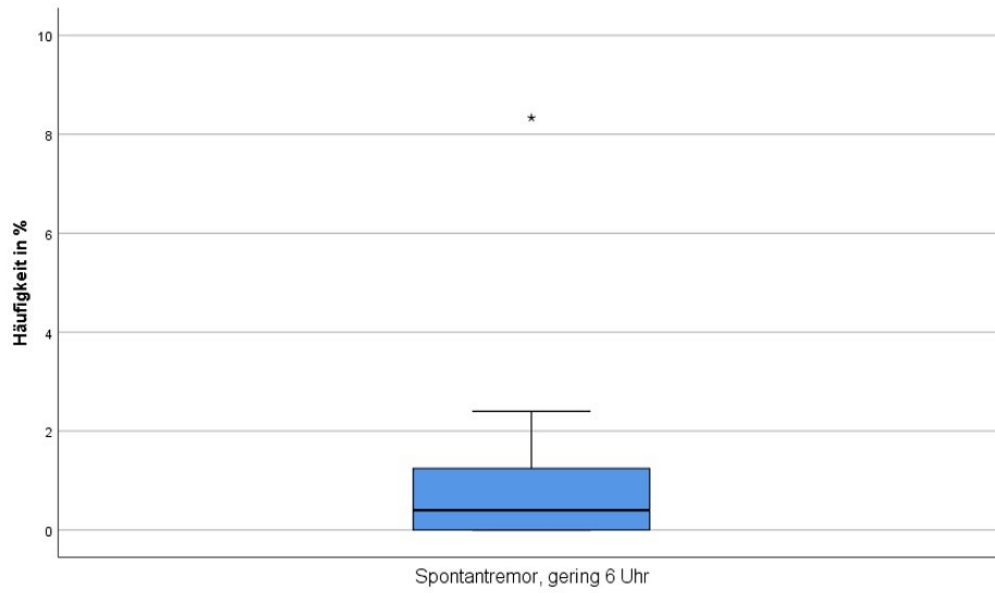
**Zusammenfassung der zweifaktoriellen Varianzanalyse für Ränge nach Friedman bei verbundenen Stichproben**

Gesamtzahl	35
Teststatistik	9,094
Freiheitsgrad	2
Asymptotische Sig. (zweiseitiger Test)	,011

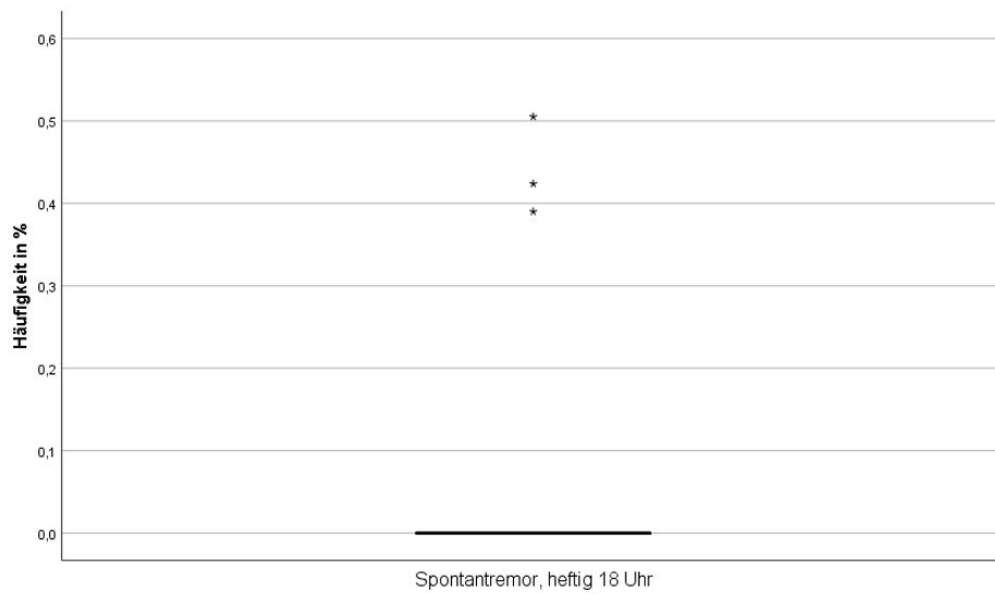
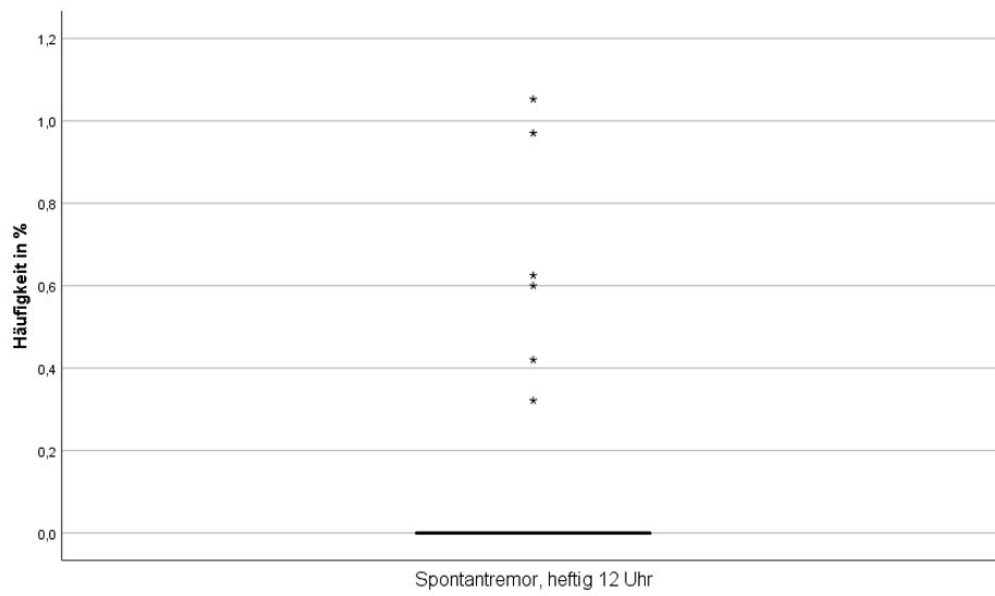
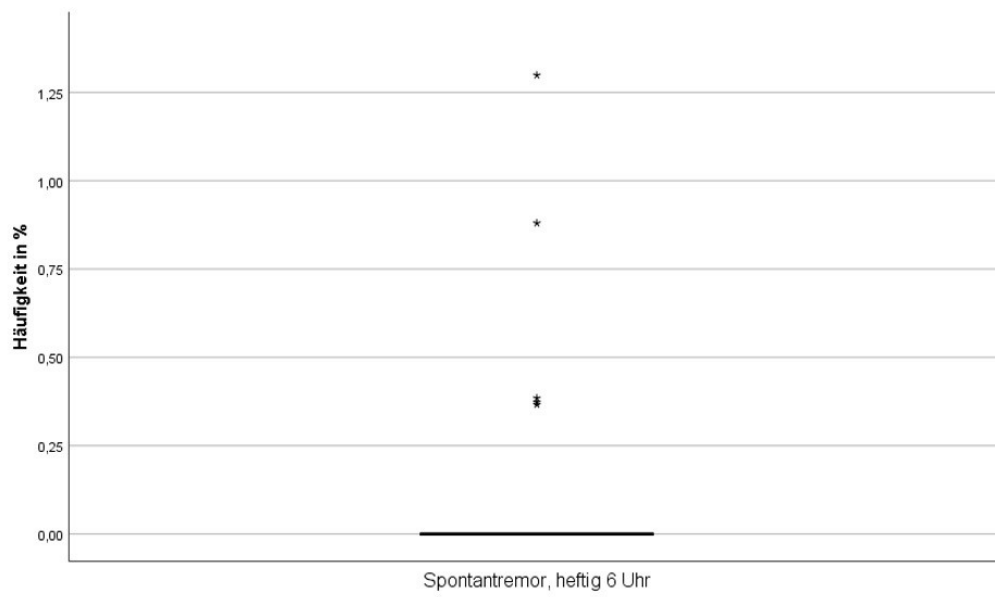
**Paarweise Vergleiche**

Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standardteststatistik k	Sig.	Korr. Sig.
TremorManipulation_18Uhr-TremorManipulation_12Uhr	,286	,239	1,195	,232	,69
TremorManipulation_18Uhr-TremorManipulation_6Uhr	,657	,239	2,749	,006	,01
TremorManipulation_12Uhr-TremorManipulation_6Uhr	,371	,239	1,554	,120	,36

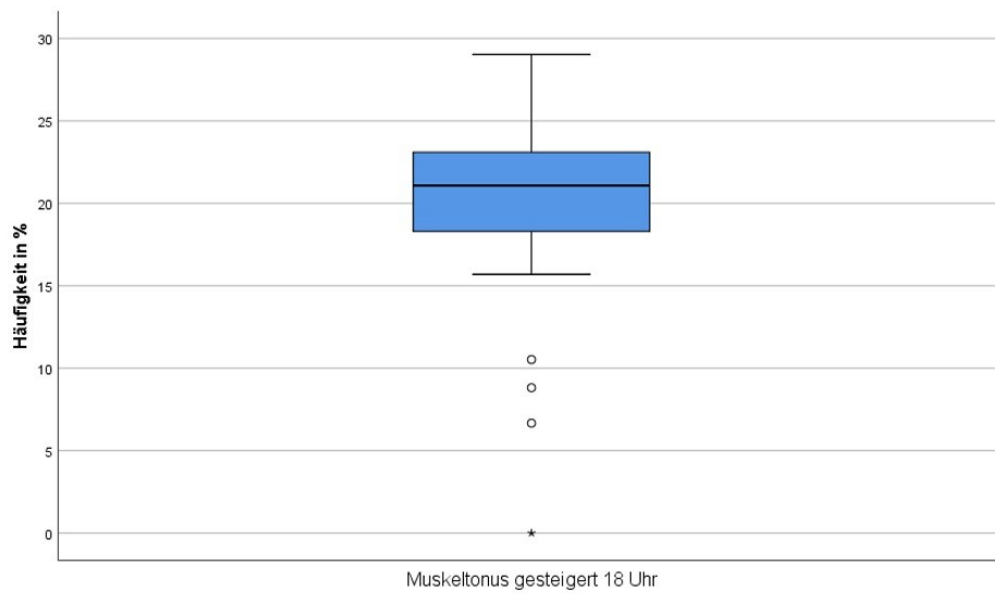
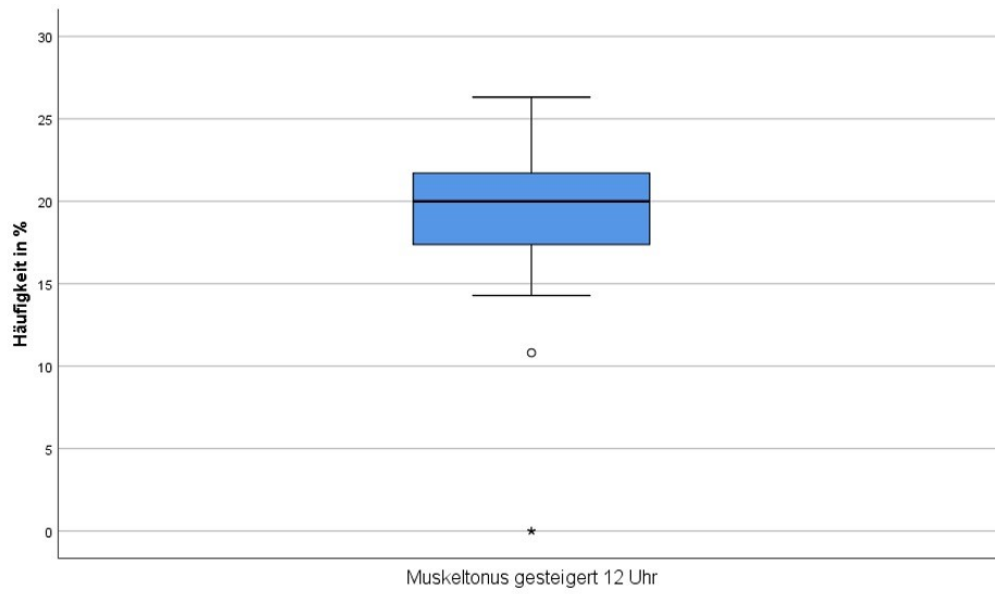
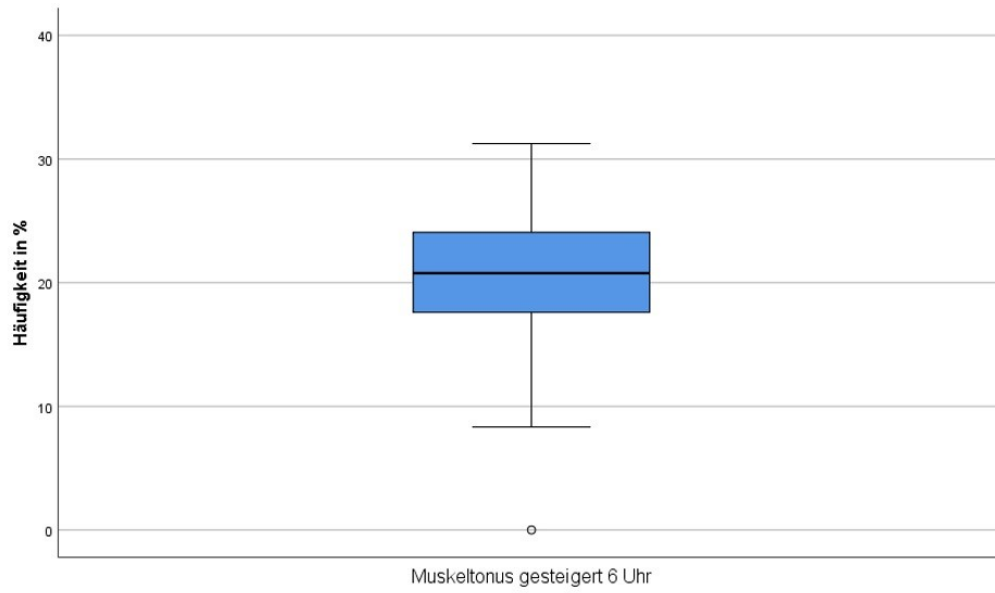
## Spontantremor, gering



## Spontantremor, heftig

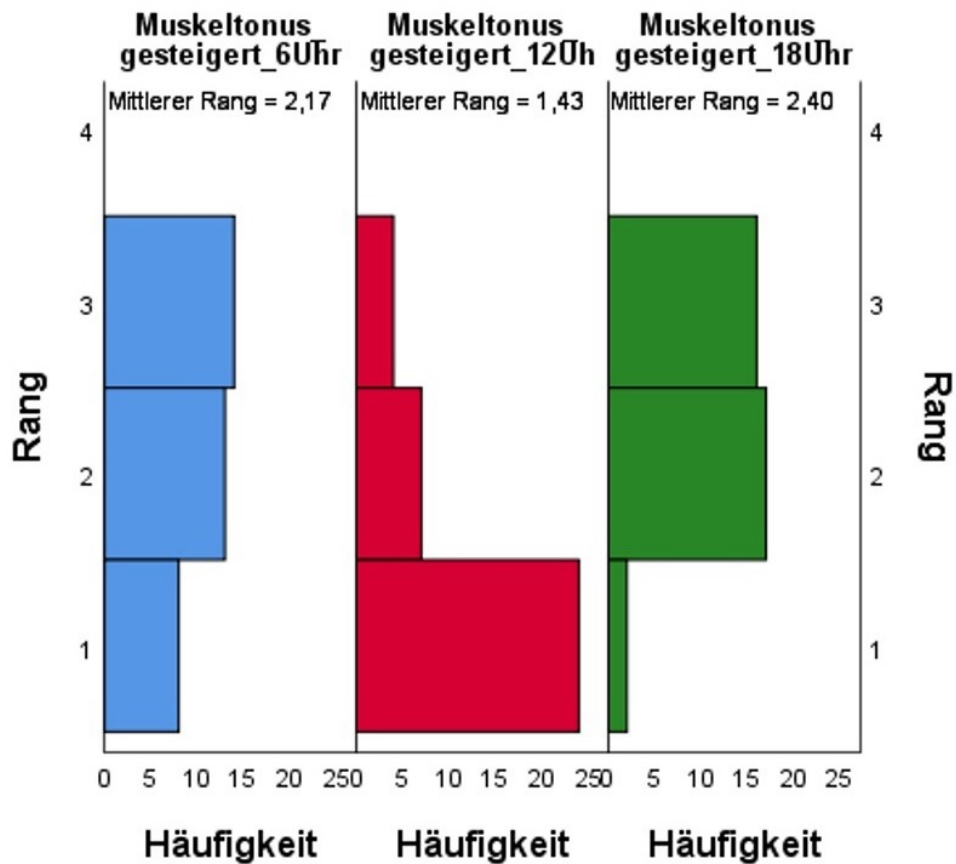


## Muskeltonus gesteigert



Varianzanalyse: Muskeltonus, gesteigert

**Zweifaktorielle Varianzanalyse für Ränge nach Friedman bei verbundenen Stichproben**



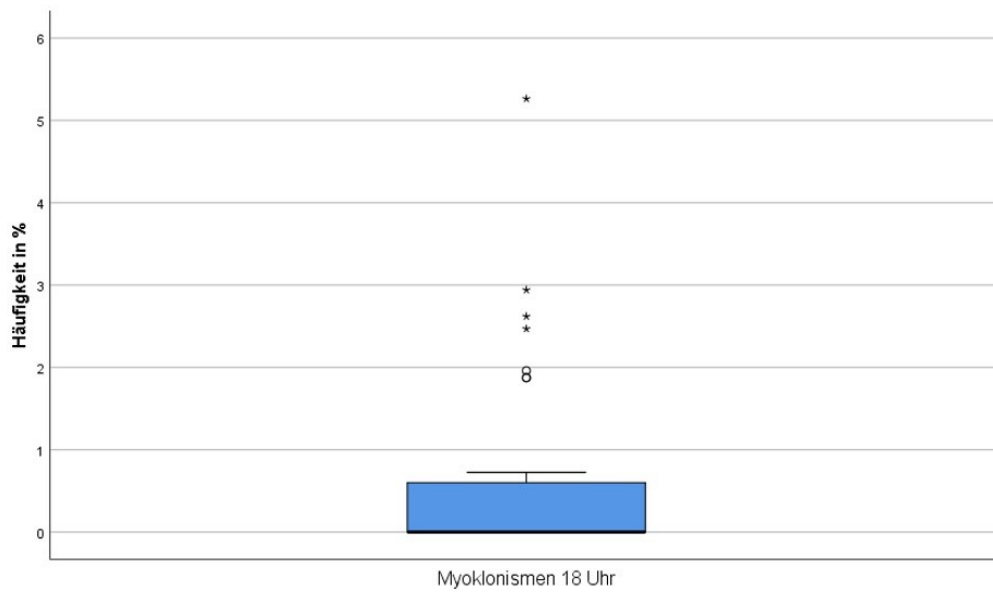
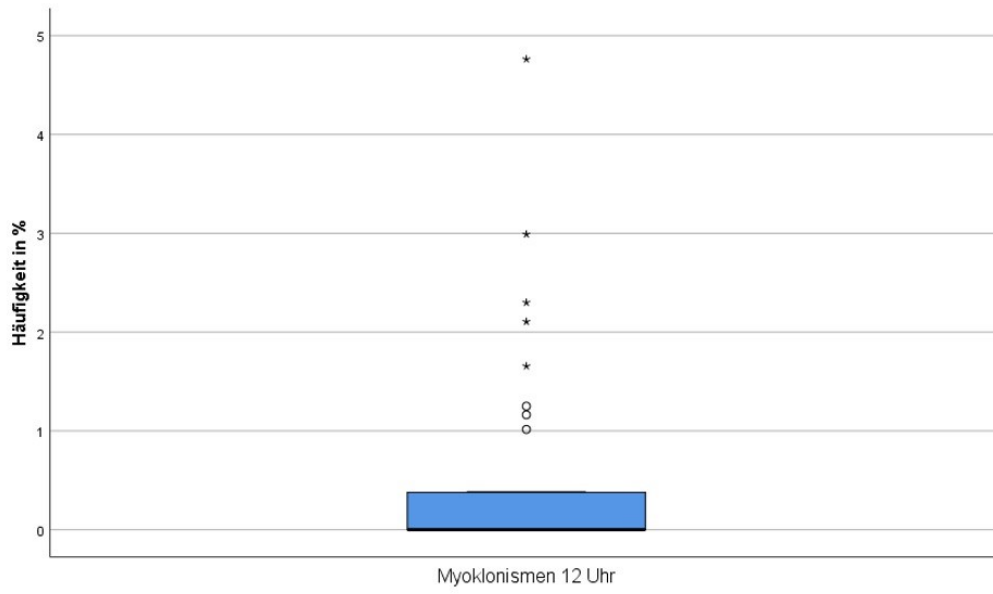
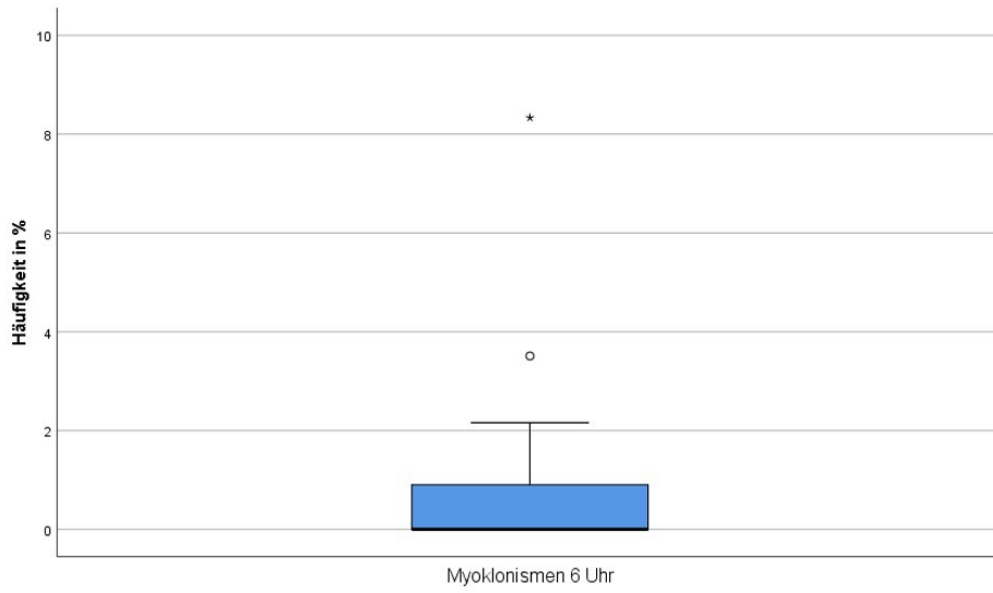
**Zusammenfassung der zweifaktoriellen Varianzanalyse für Ränge nach Friedman bei verbundenen Stichproben**

Gesamtzahl	35
Teststatistik	18,588
Freiheitsgrad	2
Asymptotische Sig. (zweiseitiger Test)	,000

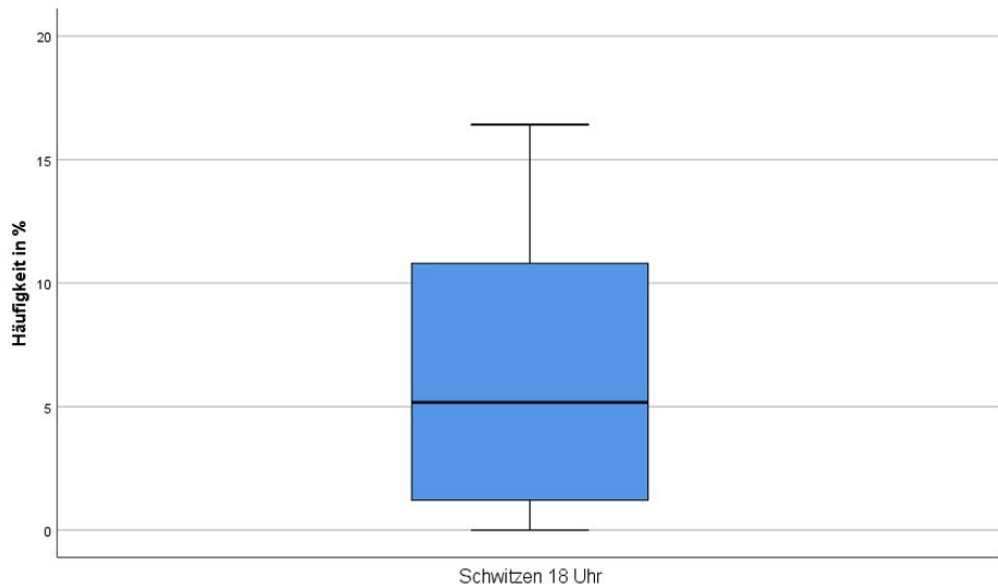
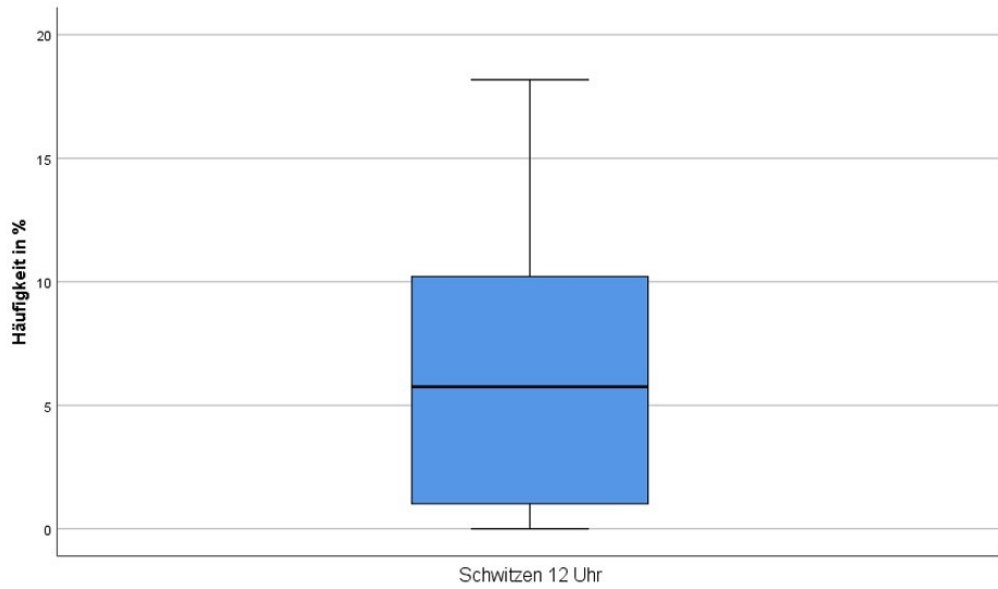
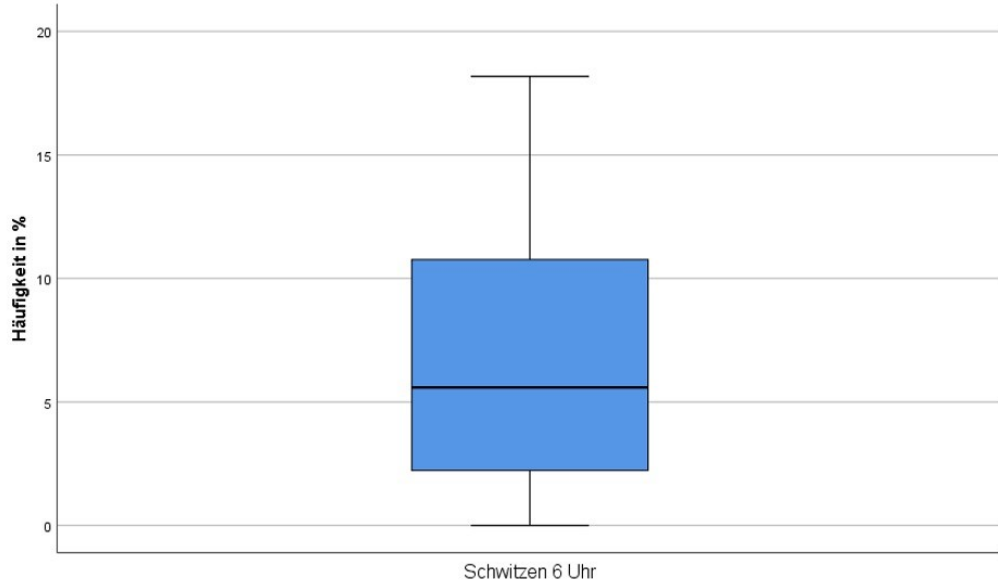
**Paarweise Vergleiche**

Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standardteststatistik k	Sig.	Korr. Sig.
Muskeltonus_gesteigert_12Uhr-Muskeltonus_gesteigert_6Uhr	,743	,239	3,108	,002	,00
Muskeltonus_gesteigert_12Uhr-Muskeltonus_gesteigert_18Uhr	-,971	,239	-4,064	,000	,00
Muskeltonus_gesteigert_6Uhr-Muskeltonus_gesteigert_18Uhr	-,229	,239	-,956	,339	1,00

# Myoklonismen

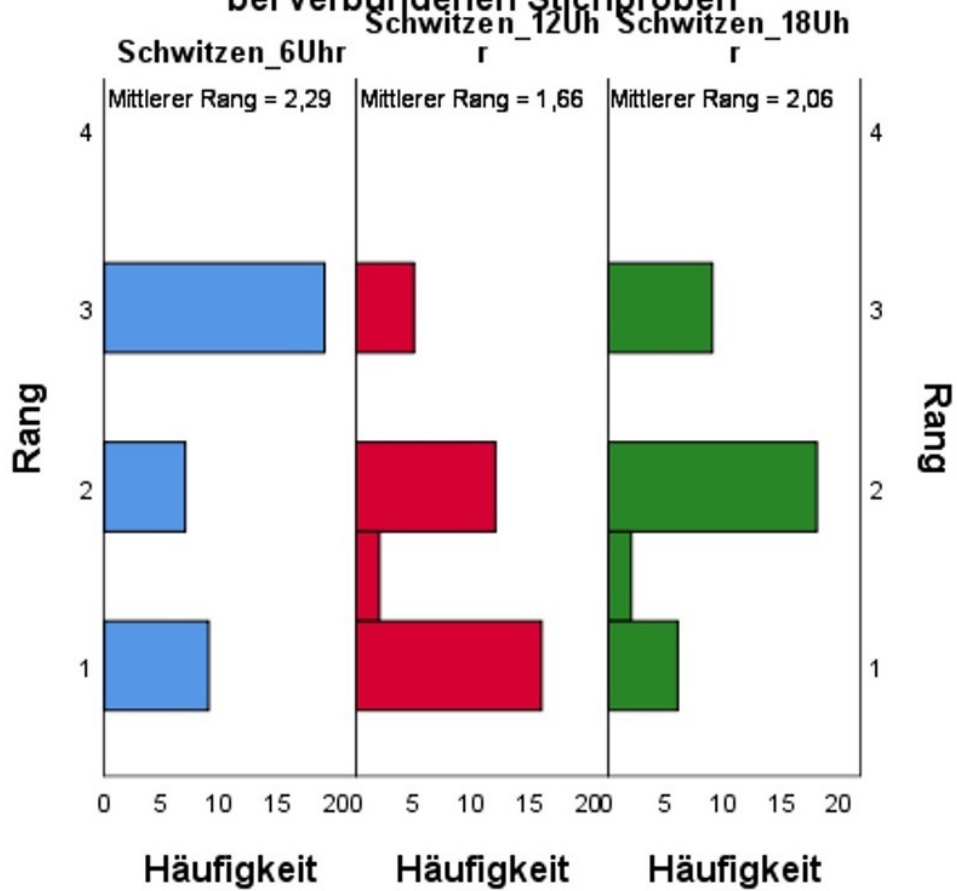


# Schwitzen



## Varianzanalyse: Schwitzen

### Zweifaktorielle Varianzanalyse für Ränge nach Friedman bei verbundenen Stichproben



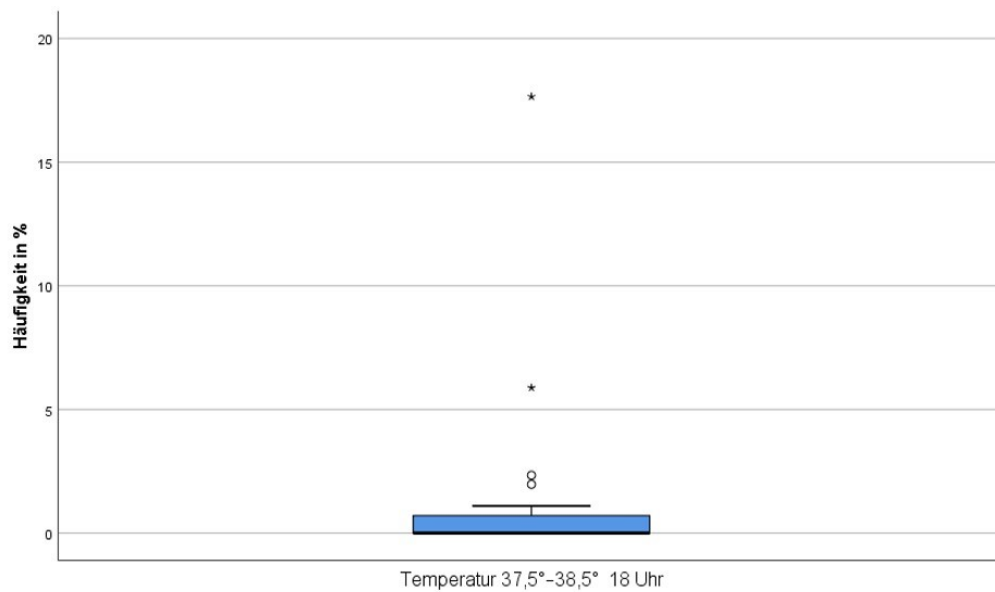
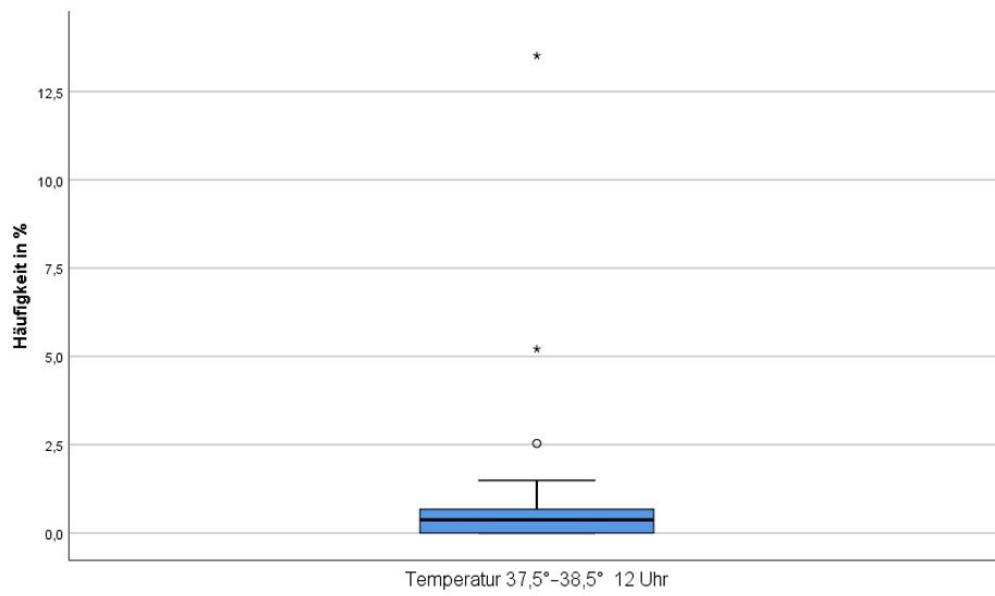
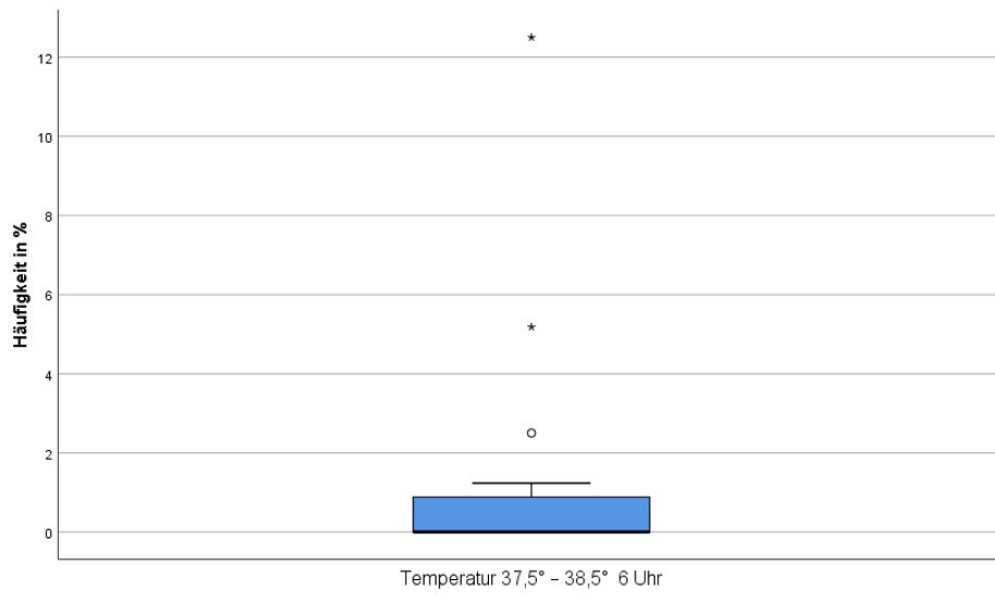
#### Zusammenfassung der zweifaktoriellen Varianzanalyse für Ränge nach Friedman bei verbundenen Stichproben

Gesamtzahl	35
Teststatistik	7,631
Freiheitsgrad	2
Asymptotische Sig. (zweiseitiger Test)	,022

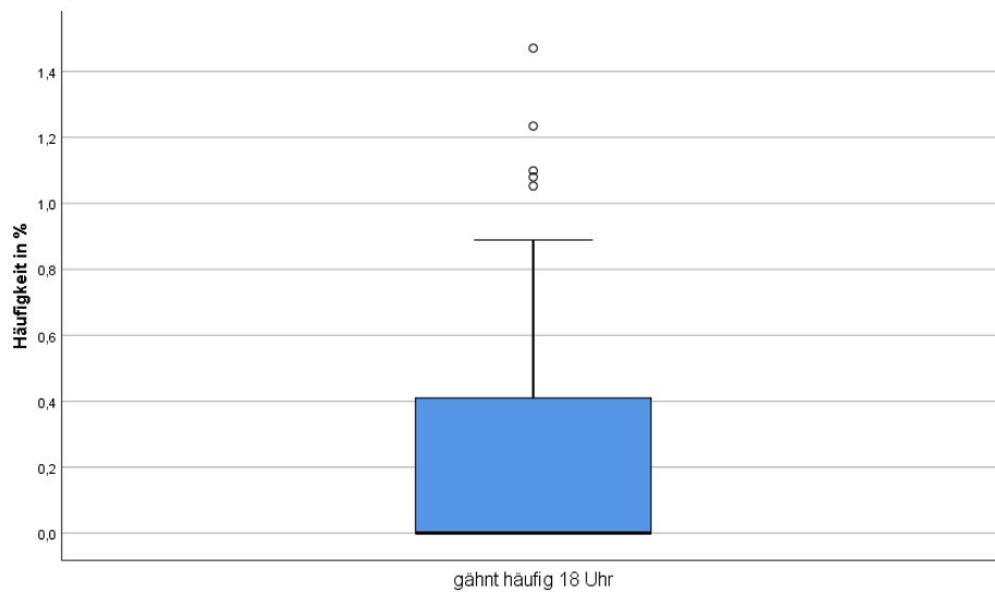
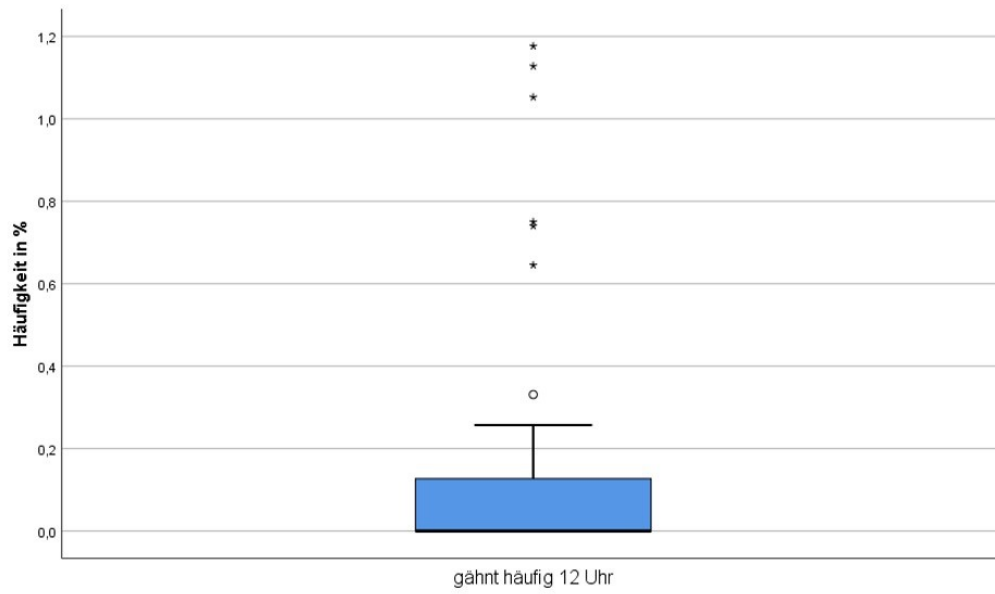
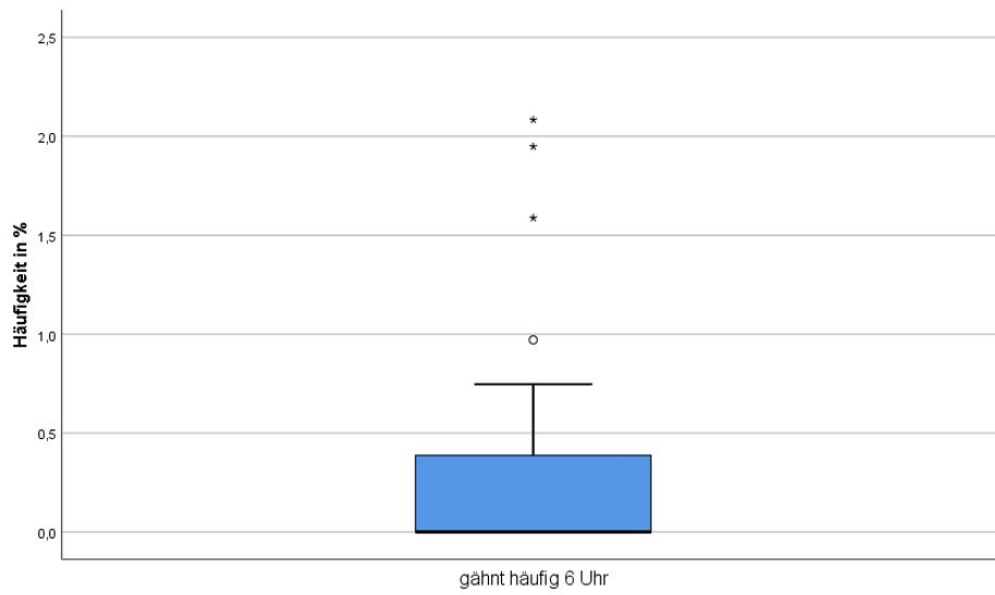
#### Paarweise Vergleiche

Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standardteststatistik k	Sig.	Korr. Sig.
Schwitzen_12Uhr-Schwitzen_18Uhr	-,400	,239	-1,673	,094	,28
Schwitzen_12Uhr-Schwitzen_6Uhr	,629	,239	2,630	,009	,02
Schwitzen_18Uhr-Schwitzen_6Uhr	,229	,239	,956	,339	1,00

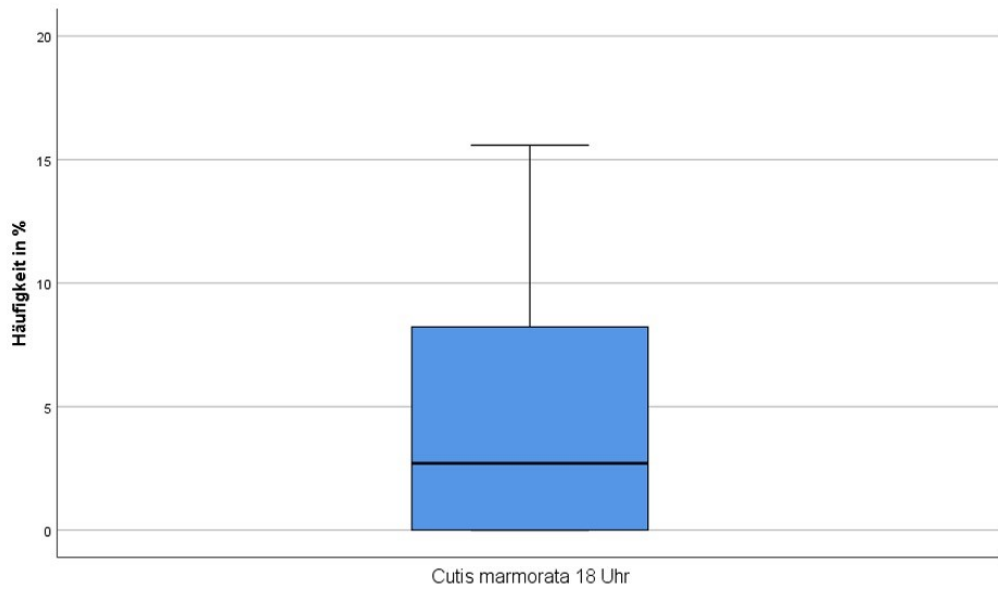
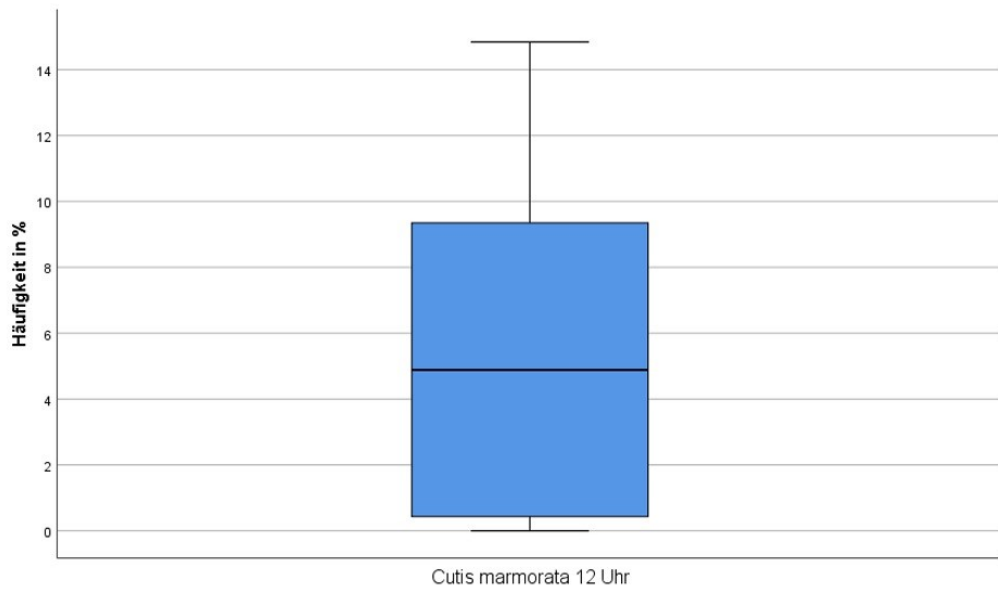
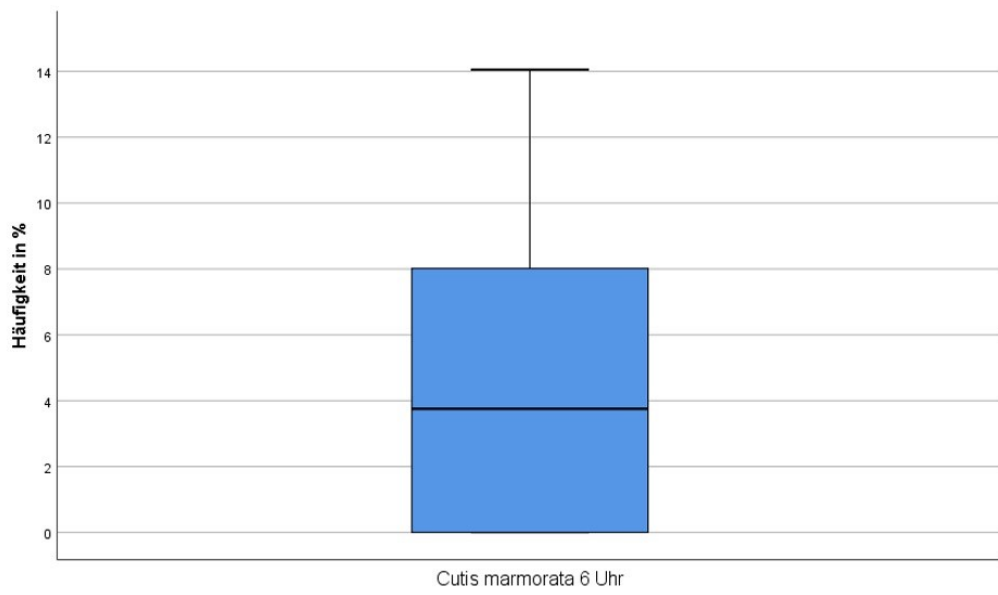
## Temperatur 37,5-38,5°C



## Gähnt häufig

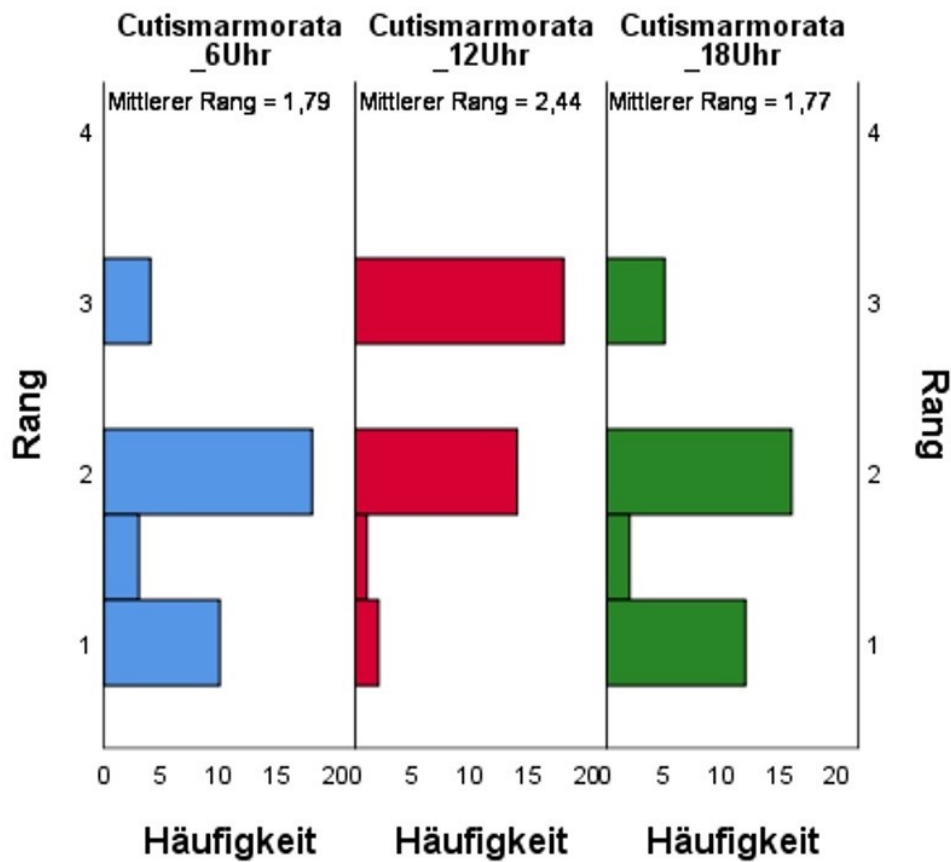


# Cutis marmorata



Varianzanalyse: Cutis marmorata

**Zweifaktorielle Varianzanalyse für Ränge nach Friedman bei verbundenen Stichproben**



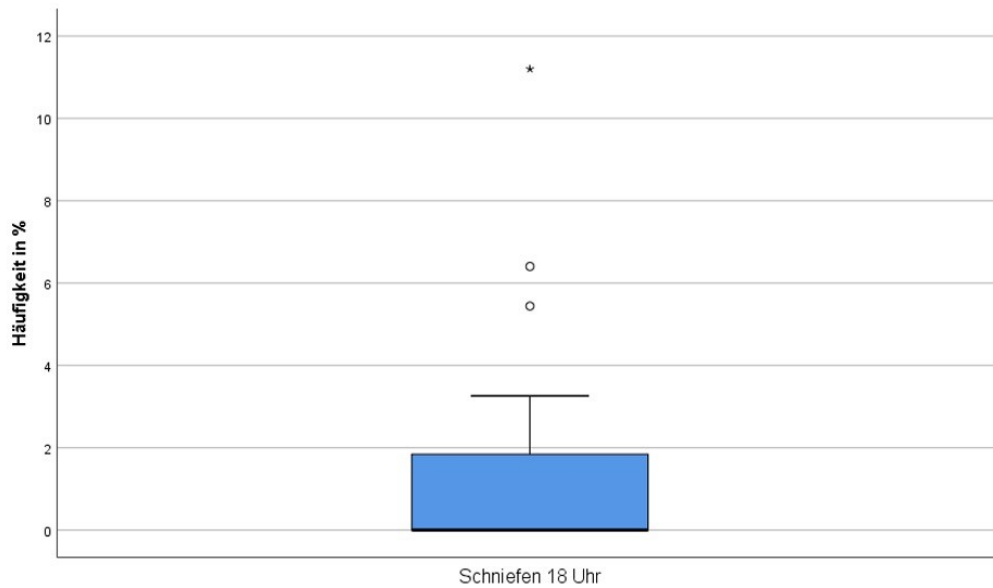
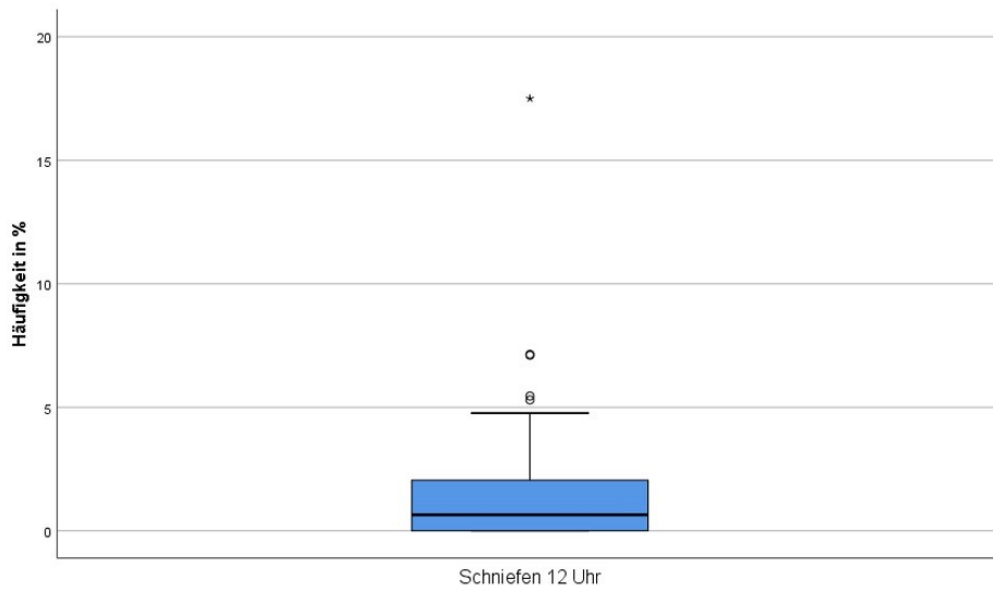
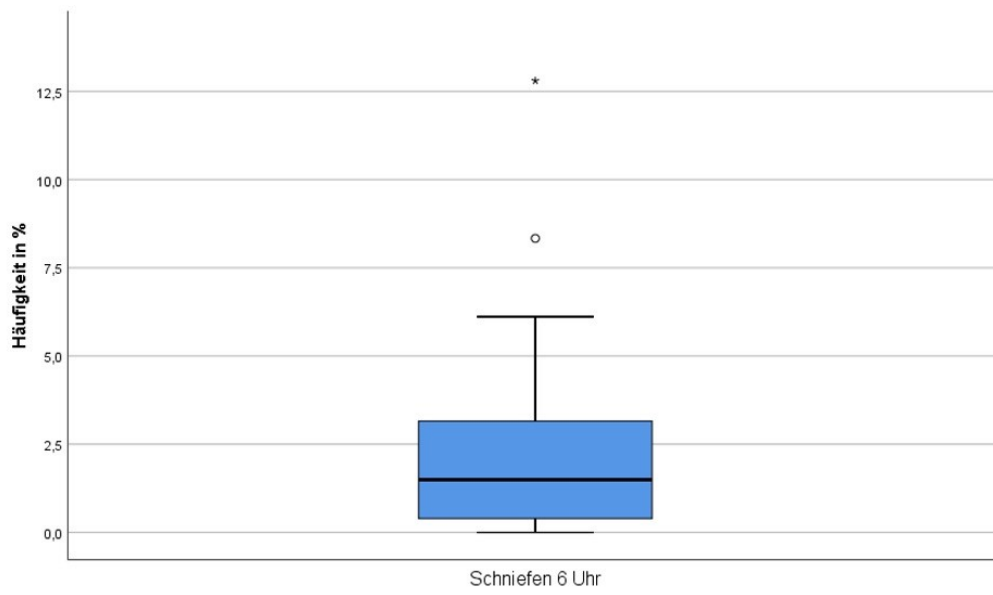
**Zusammenfassung der zweifaktoriellen Varianzanalyse für Ränge nach Friedman bei verbundenen Stichproben**

Gesamtzahl	35
Teststatistik	13,733
Freiheitsgrad	2
Asymptotische Sig. (zweiseitiger Test)	,001

**Paarweise Vergleiche**

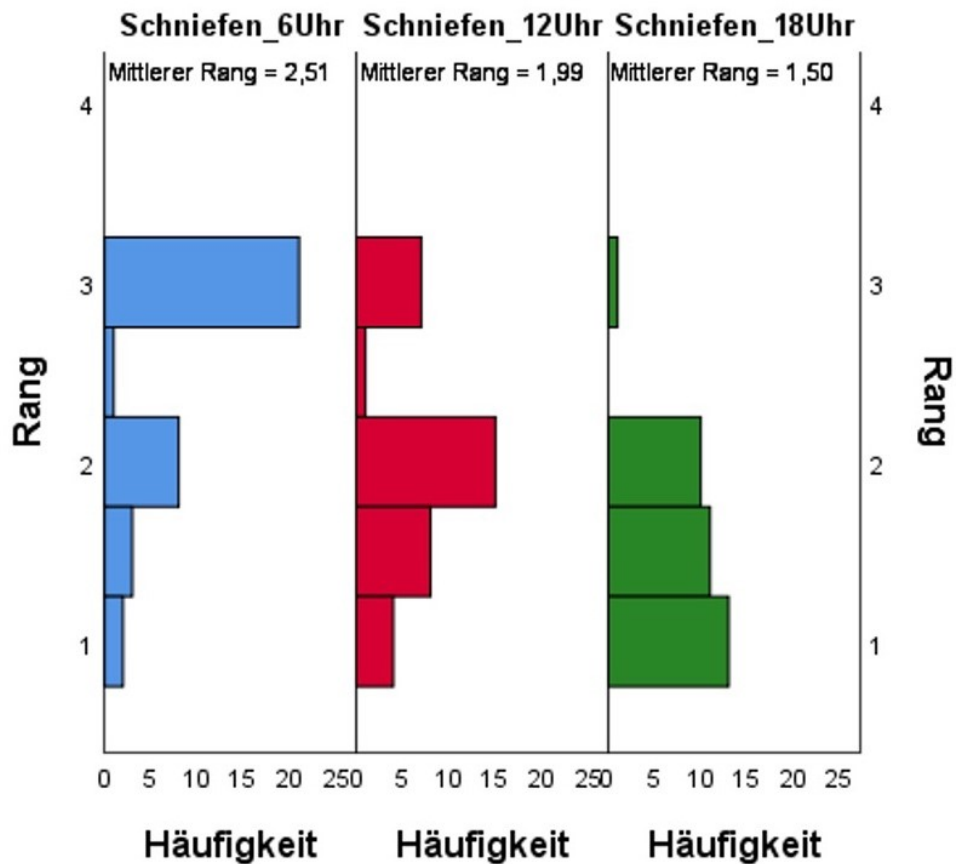
Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standardteststatistik	Sig.	Korr. Sig.
Cutismarmorata_18Uhr-Cutismarmorata_6Uhr	,014	,239	,060	,952	1,00
Cutismarmorata_18Uhr-Cutismarmorata_12Uhr	,671	,239	2,809	,005	,01
Cutismarmorata_6Uhr-Cutismarmorata_12Uhr	-,657	,239	-2,749	,006	,01

# Schniefen



## Varianzanalyse: Schniefen

### Zweifaktorielle Varianzanalyse für Ränge nach Friedman bei verbundenen Stichproben



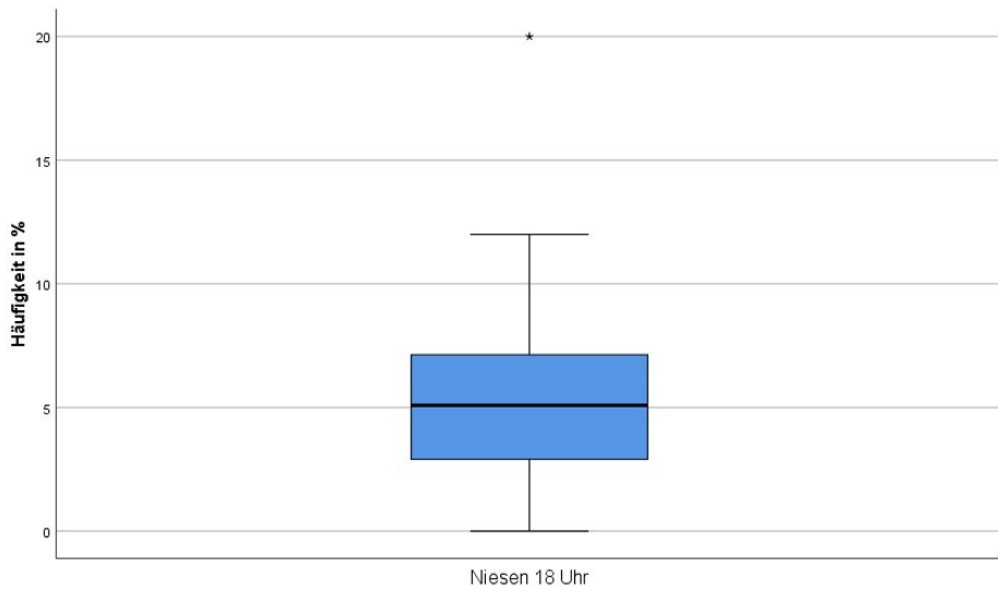
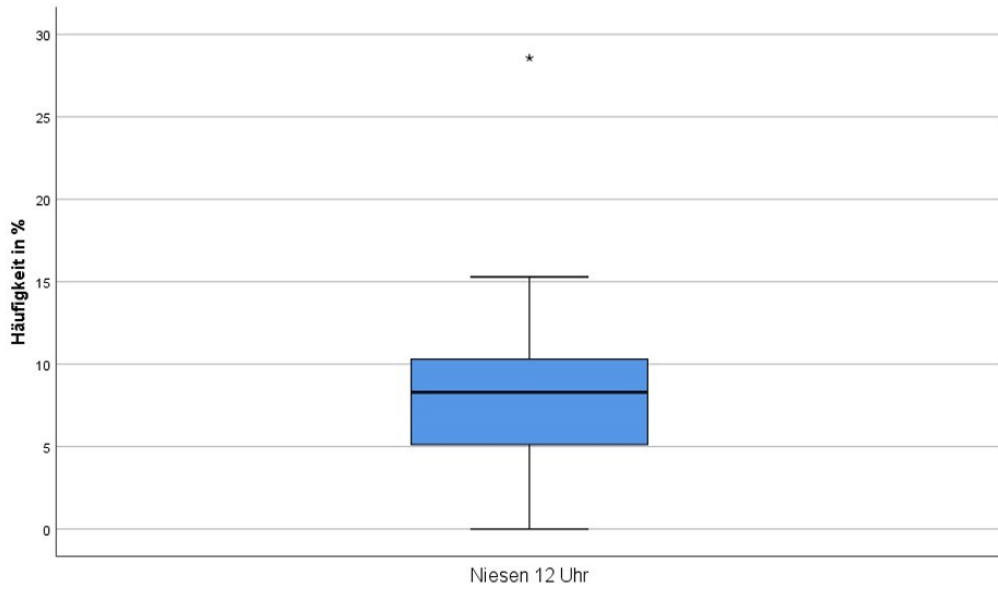
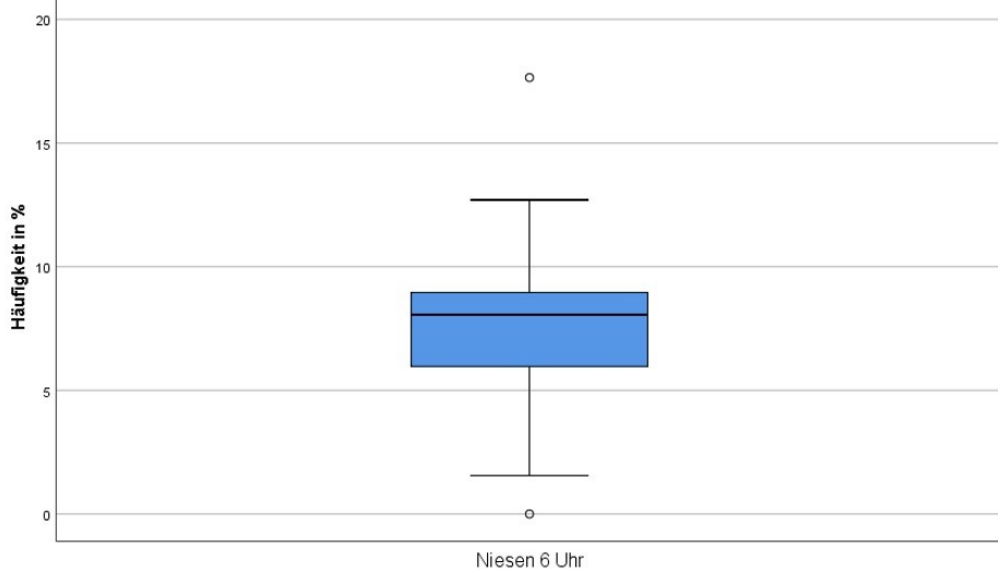
#### Zusammenfassung der zweifaktoriellen Varianzanalyse für Ränge nach Friedman bei verbundenen Stichproben

Gesamtzahl	35
Teststatistik	23,352
Freiheitsgrad	2
Asymptotische Sig. (zweiseitiger Test)	,000

#### Paarweise Vergleiche

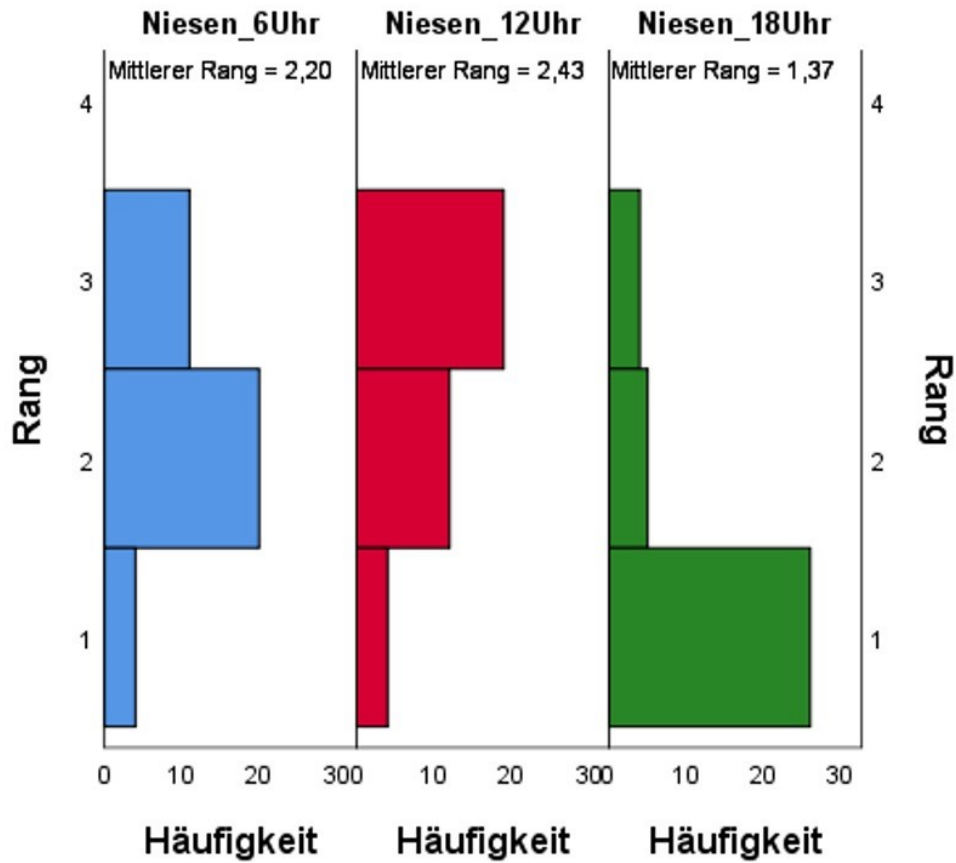
Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standardteststatistik k	Sig.	Korr. Sig.
Schniefen_18Uhr-Schniefen_12Uhr	,486	,239	2,032	,042	,12
Schniefen_18Uhr-Schniefen_6Uhr	1,014	,239	4,243	,000	,00
Schniefen_12Uhr-Schniefen_6Uhr	,529	,239	2,211	,027	,08

# Niesen



## Varianzanalyse: Niesen

### Zweifaktorielle Varianzanalyse für Ränge nach Friedman bei verbundenen Stichproben



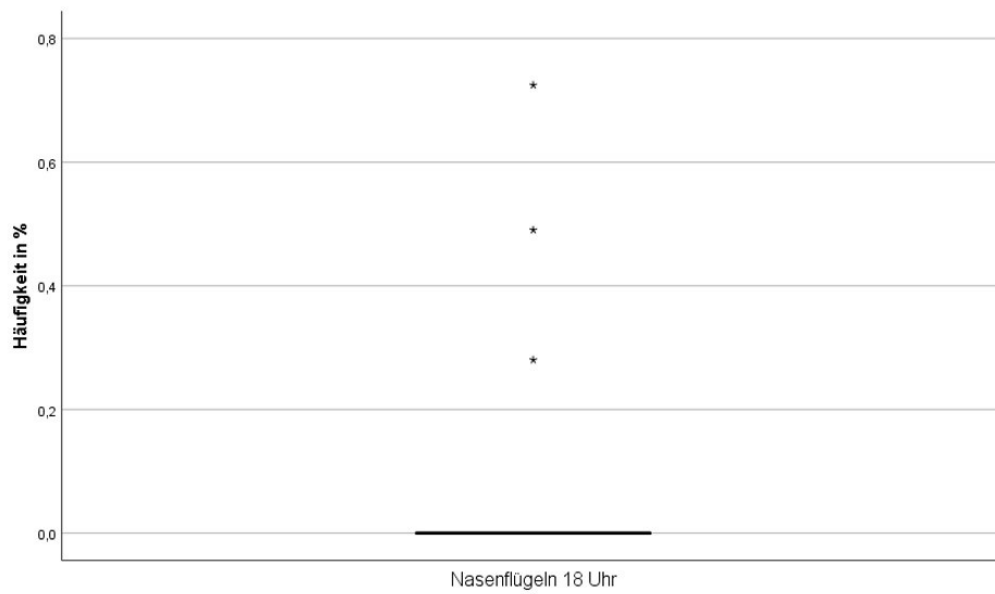
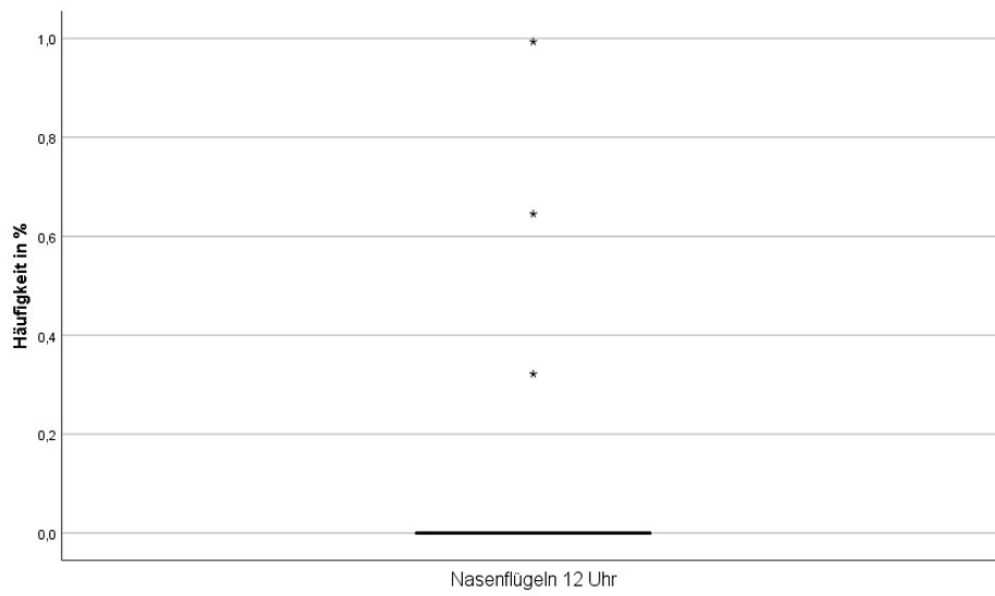
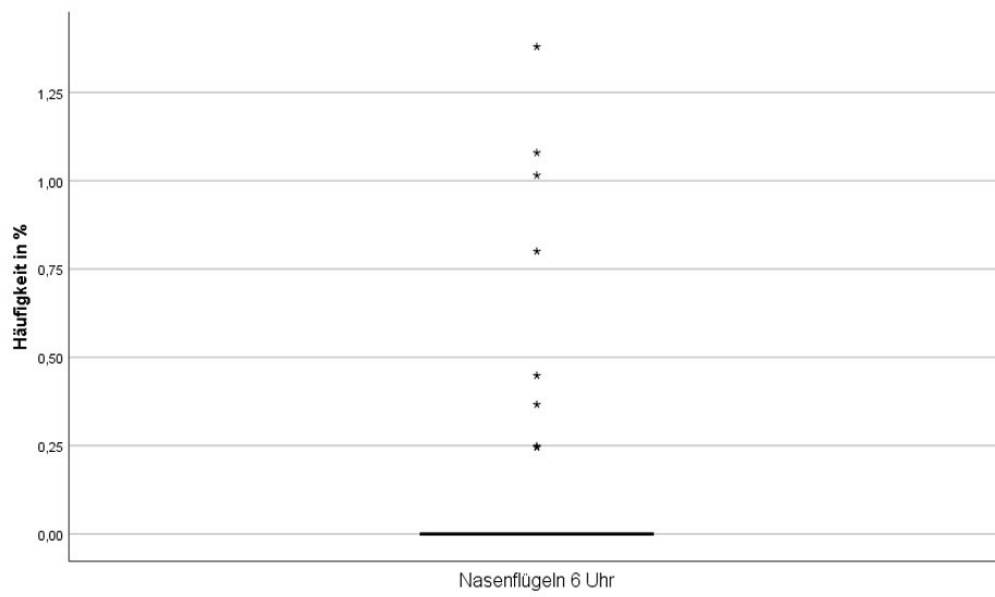
#### Zusammenfassung der zweifaktoriellen Varianzanalyse für Ränge nach Friedman bei verbundenen Stichproben

Gesamtzahl	35
Teststatistik	22,294
Freiheitsgrad	2
Asymptotische Sig. (zweiseitiger Test)	,000

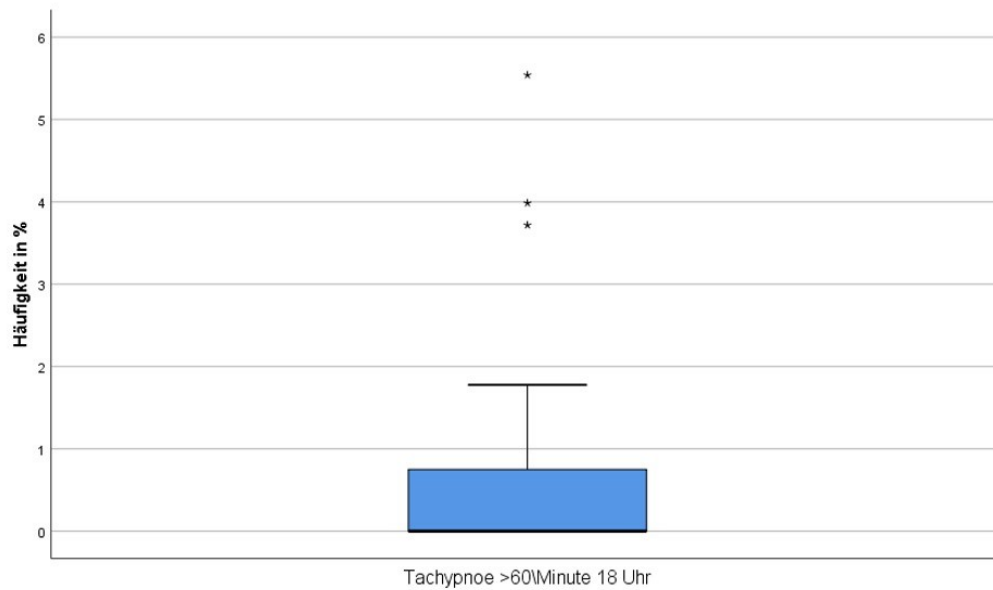
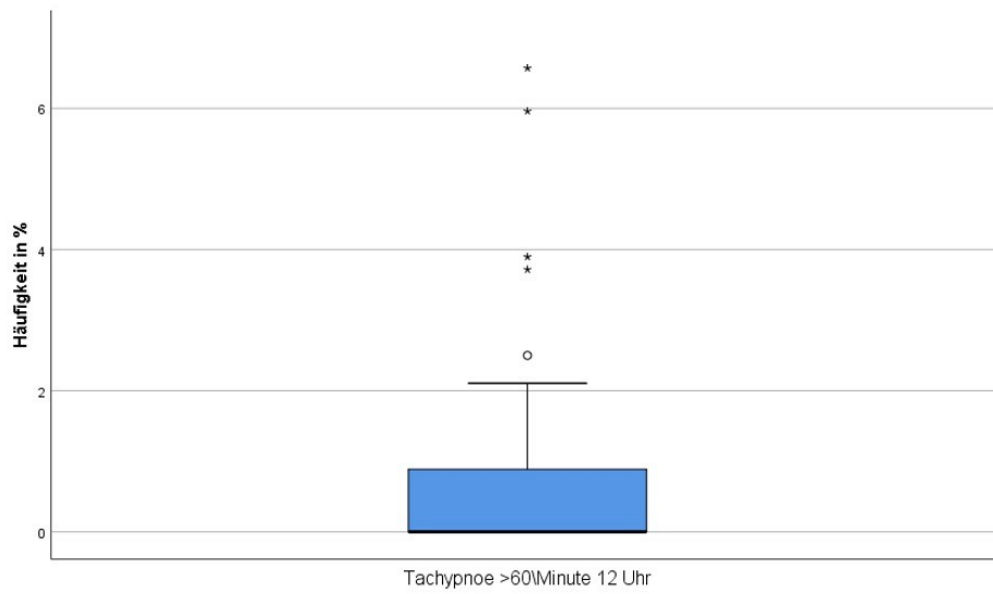
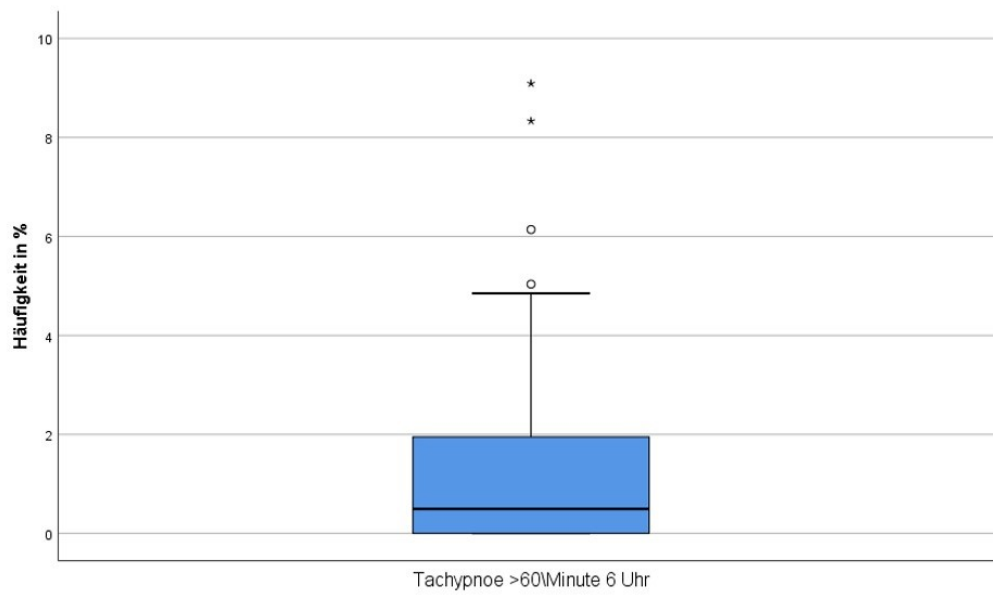
#### Paarweise Vergleiche

Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standardteststatistik k	Sig.	Korr. Sig.
Niesen_18Uhr-Niesen_6Uhr	,829	,239	3,466	,001	,00
Niesen_18Uhr-Niesen_12Uhr	1,057	,239	4,422	,000	,00
Niesen_6Uhr-Niesen_12Uhr	-,229	,239	-,956	,339	1,00

# Nasenflügeln

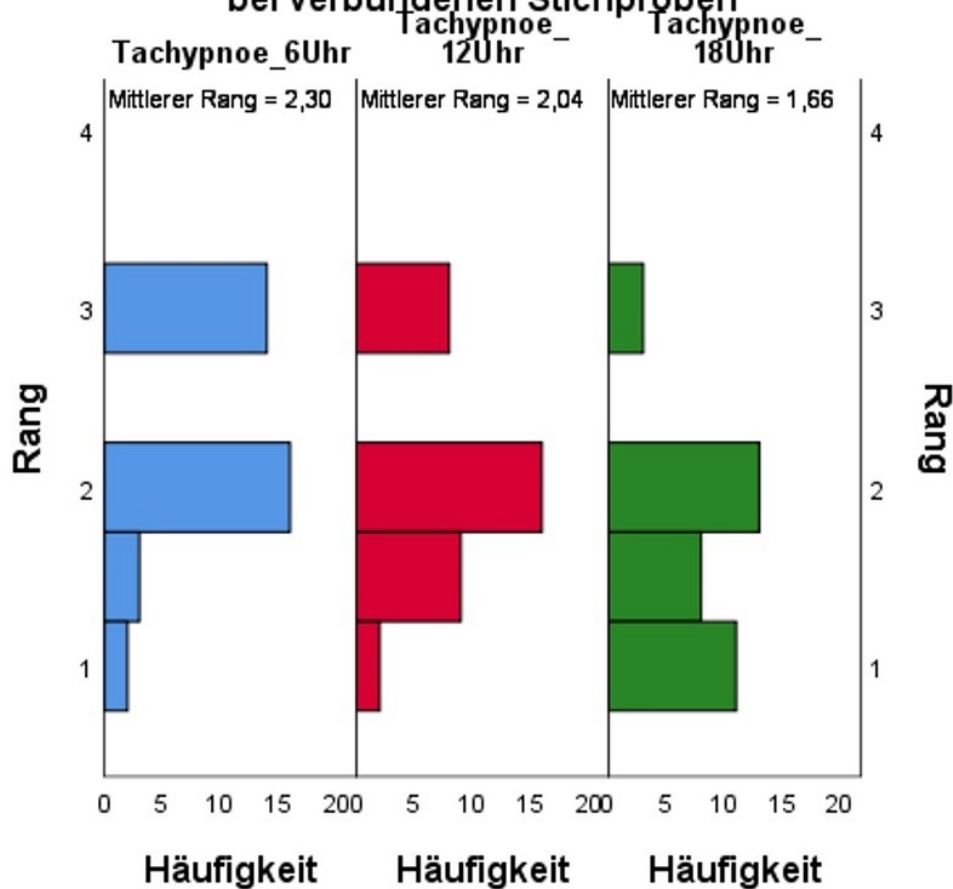


## Tachypnoe (>60/Min.)



Varianzanalyse: Tachypnoe (>60/Min.)

**Zweifaktorielle Varianzanalyse für Ränge nach Friedman bei verbundenen Stichproben**



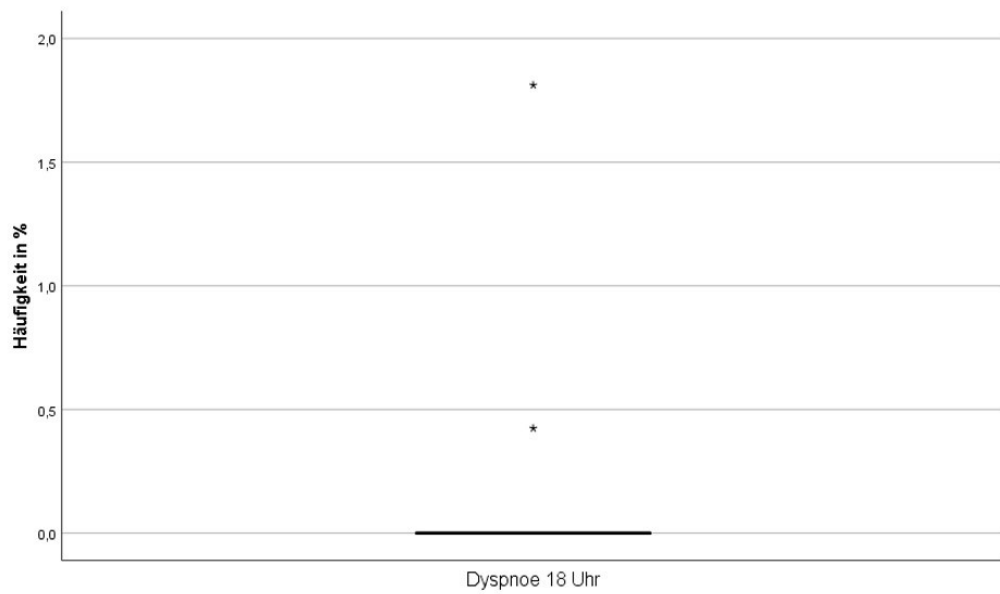
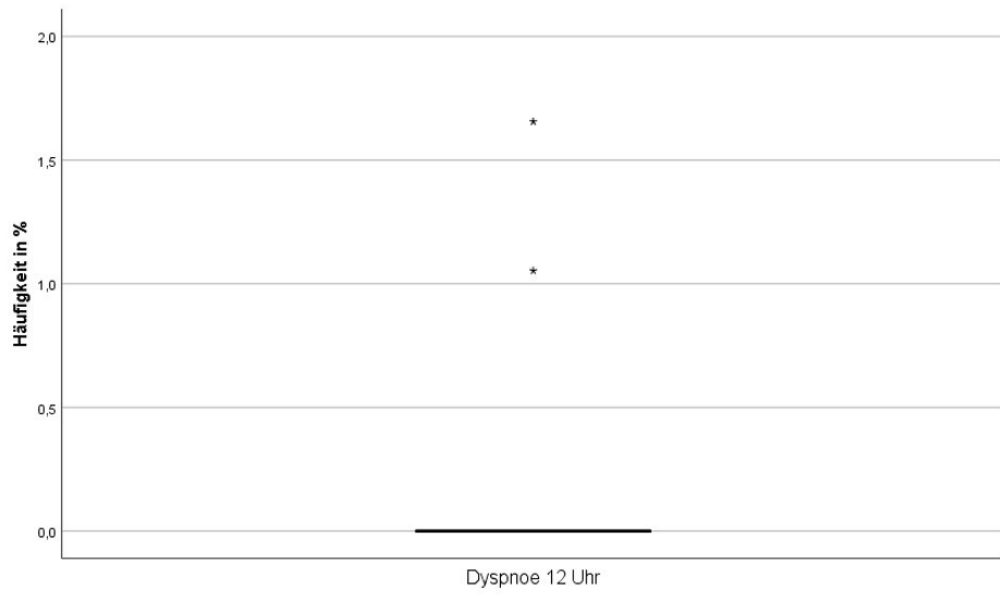
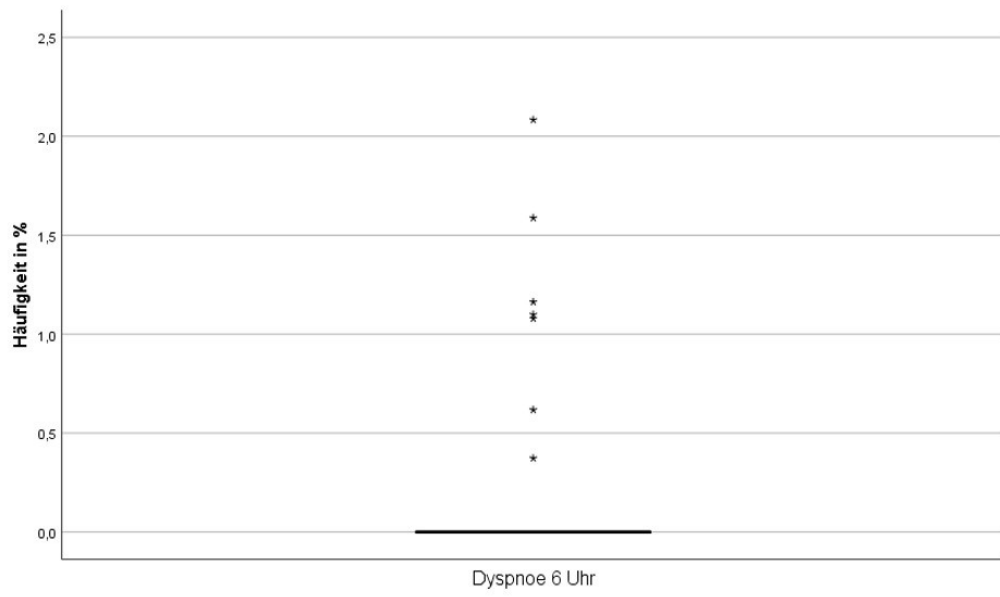
**Zusammenfassung der zweifaktoriellen Varianzanalyse für Ränge nach Friedman bei verbundenen Stichproben**

Gesamtzahl	35
Teststatistik	11,400
Freiheitsgrad	2
Asymptotische Sig. (zweiseitiger Test)	,003

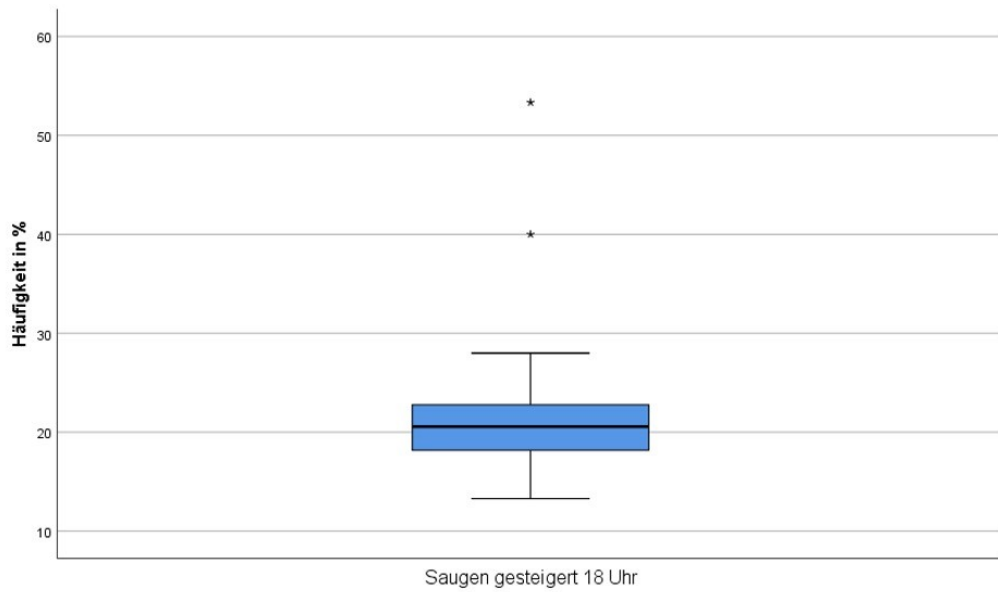
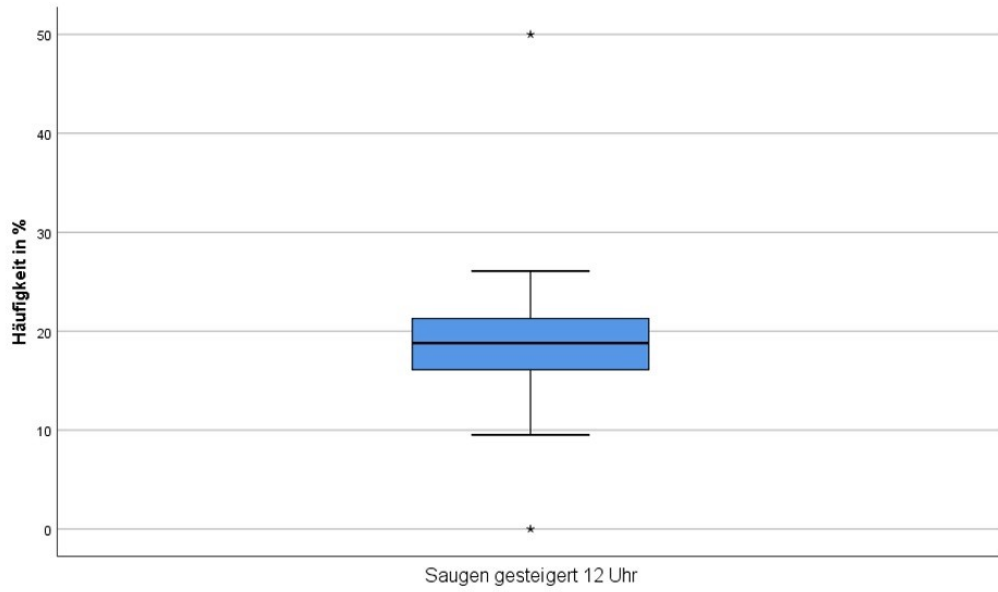
**Paarweise Vergleiche**

Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standardteststatistik k	Sig.	Korr. Sig.
Tachypnoe_18Uhr-Tachypnoe_12Uhr	,386	,239	1,614	,107	,32
Tachypnoe_18Uhr-Tachypnoe_6Uhr	,643	,239	2,689	,007	,02
Tachypnoe_12Uhr-Tachypnoe_6Uhr	,257	,239	1,076	,282	,84

## Dyspnoe (Einziehungen)

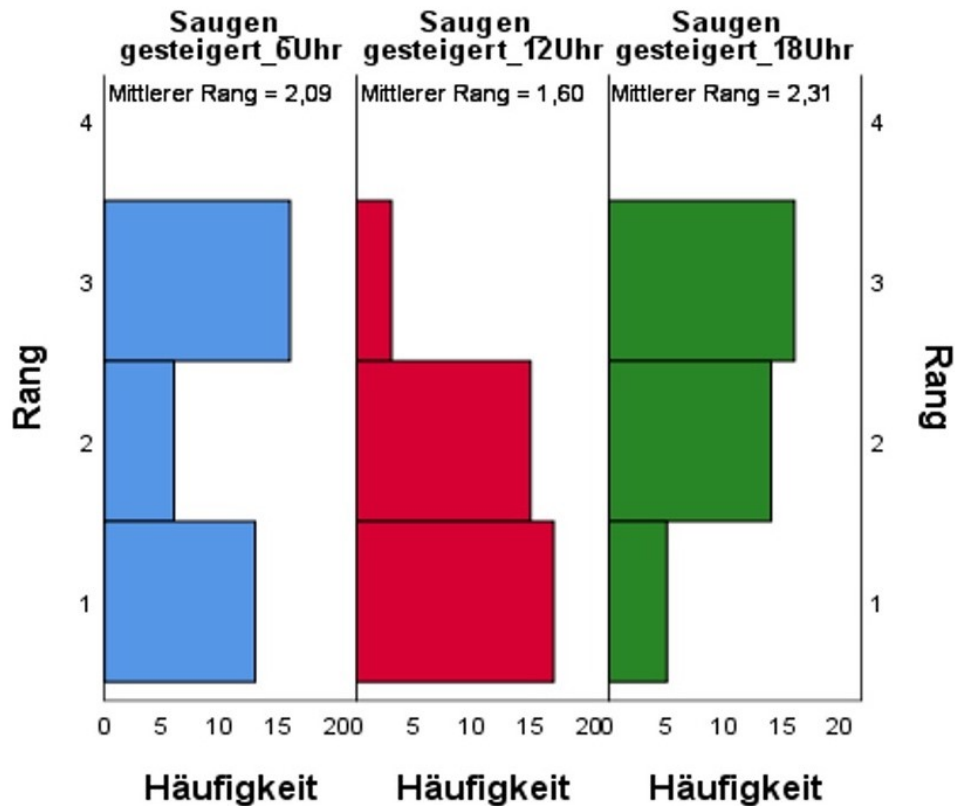


## Saugen gesteigert



## Varianzanalyse: Saugen gesteigert

### Zweifaktorielle Varianzanalyse für Ränge nach Friedman bei verbundenen Stichproben



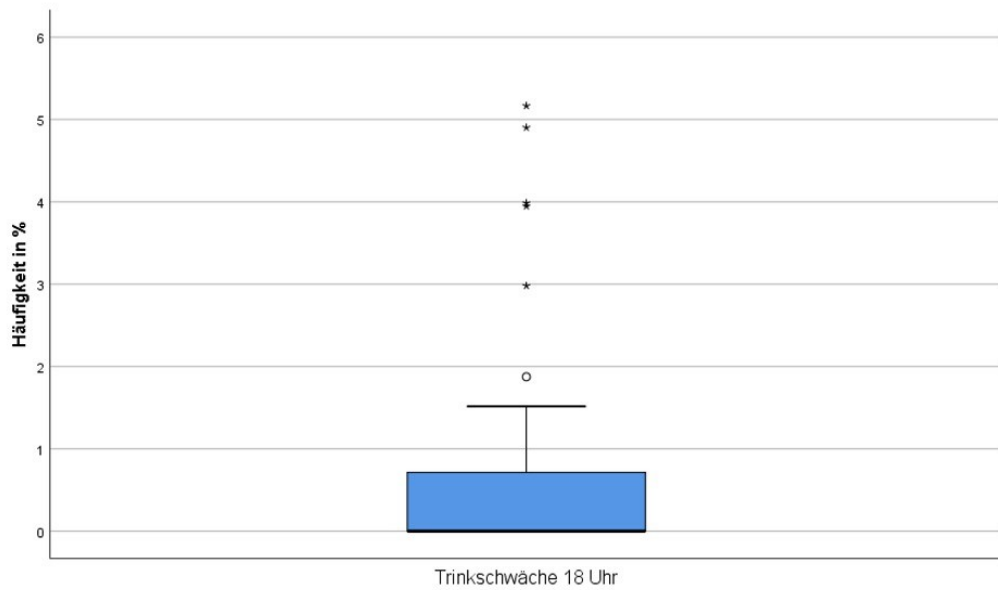
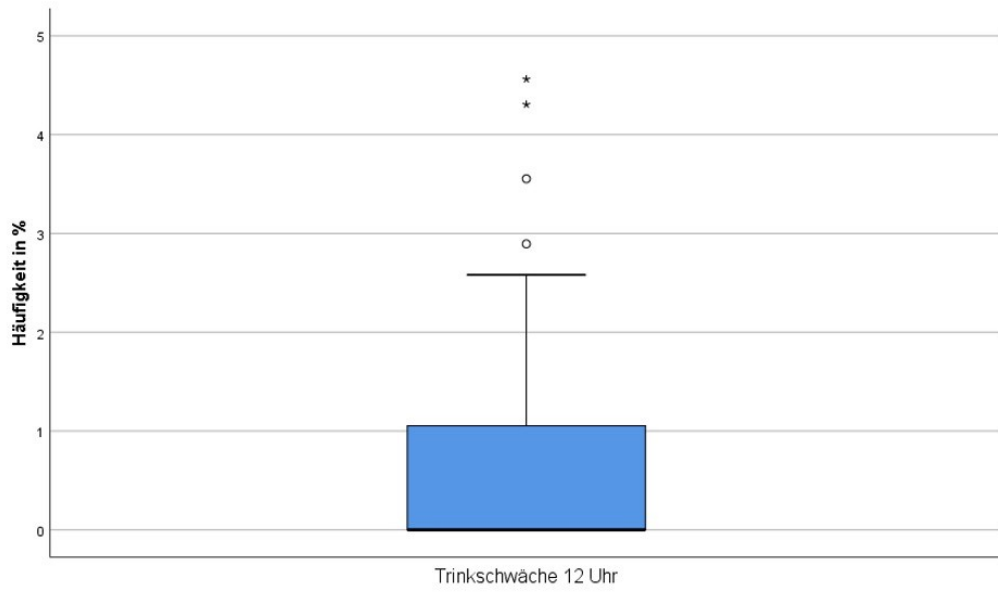
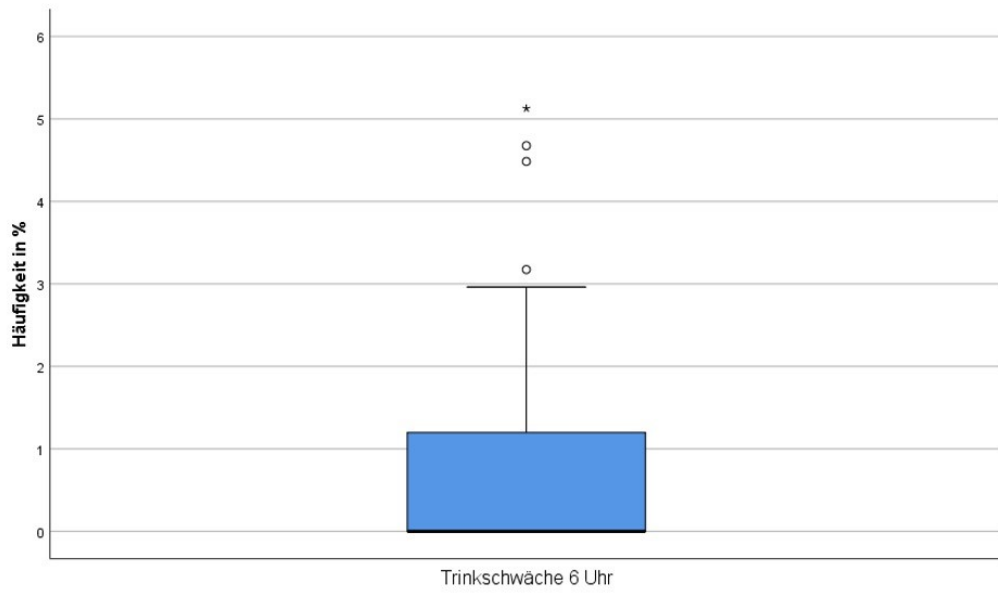
#### Zusammenfassung der zweifaktoriellen Varianzanalyse für Ränge nach Friedman bei verbundenen Stichproben

Gesamtzahl	35
Teststatistik	9,314
Freiheitsgrad	2
Asymptotische Sig. (zweiseitiger Test)	,009

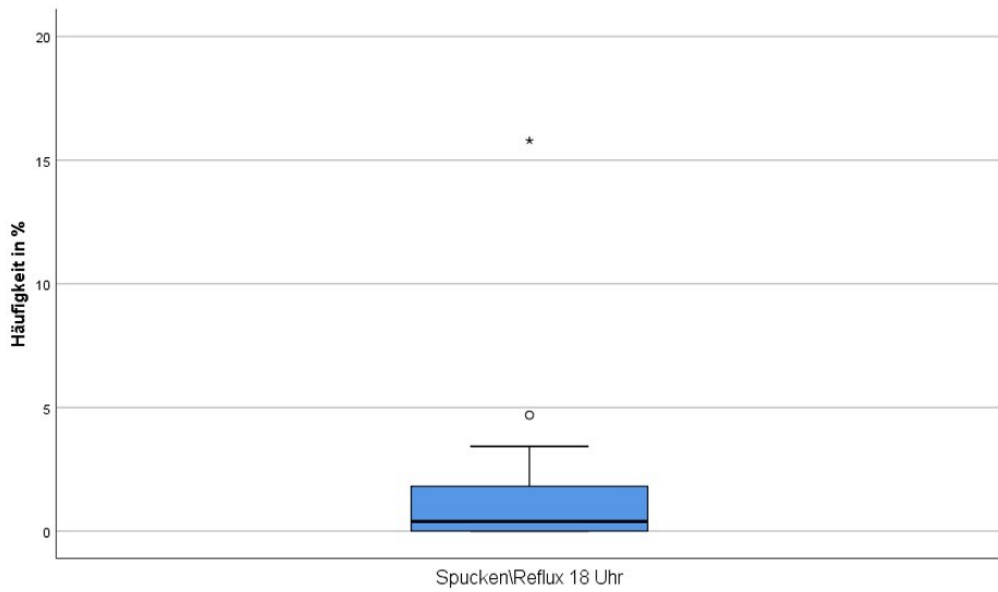
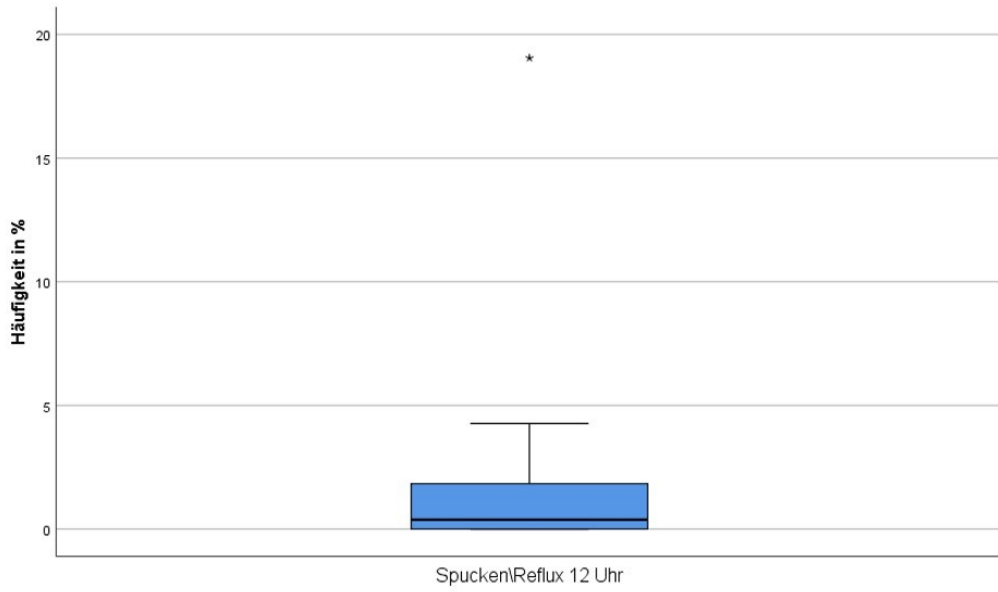
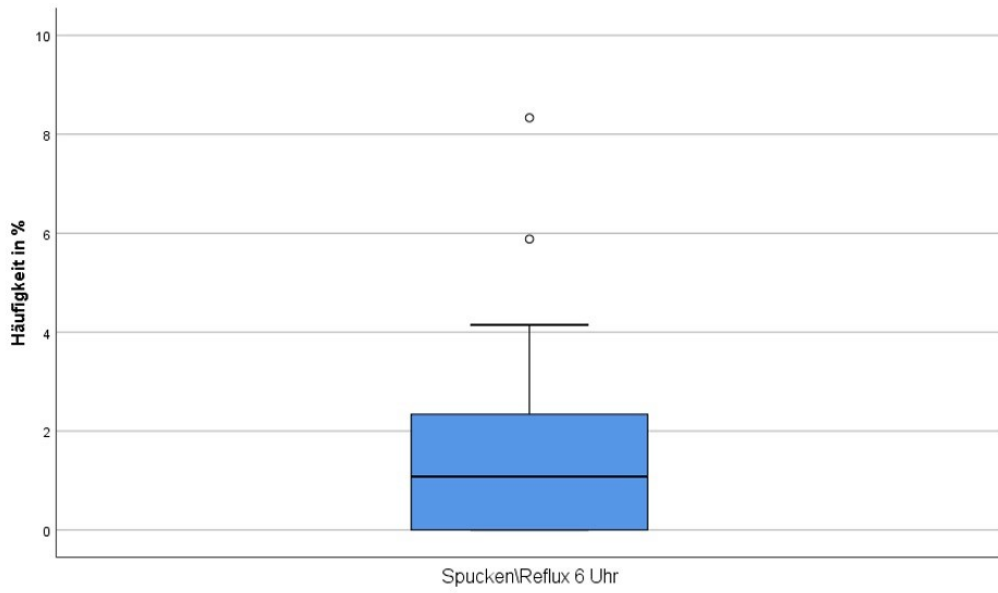
#### Paarweise Vergleiche

Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standardteststatistik k	Sig.	Korr. Sig.
Saugen_gesteigert_12Uhr-Saugen_gesteigert_6Uhr	,486	,239	2,032	,042	,12
Saugen_gesteigert_12Uhr-Saugen_gesteigert_18Uhr	-,714	,239	-2,988	,003	,00
Saugen_gesteigert_6Uhr-Saugen_gesteigert_18Uhr	-,229	,239	-,956	,339	1,00

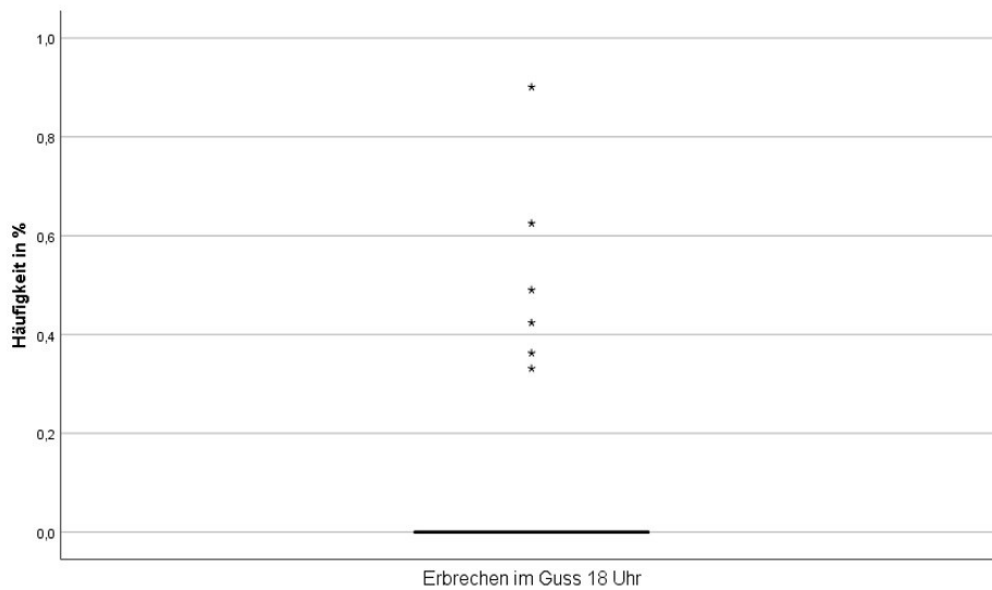
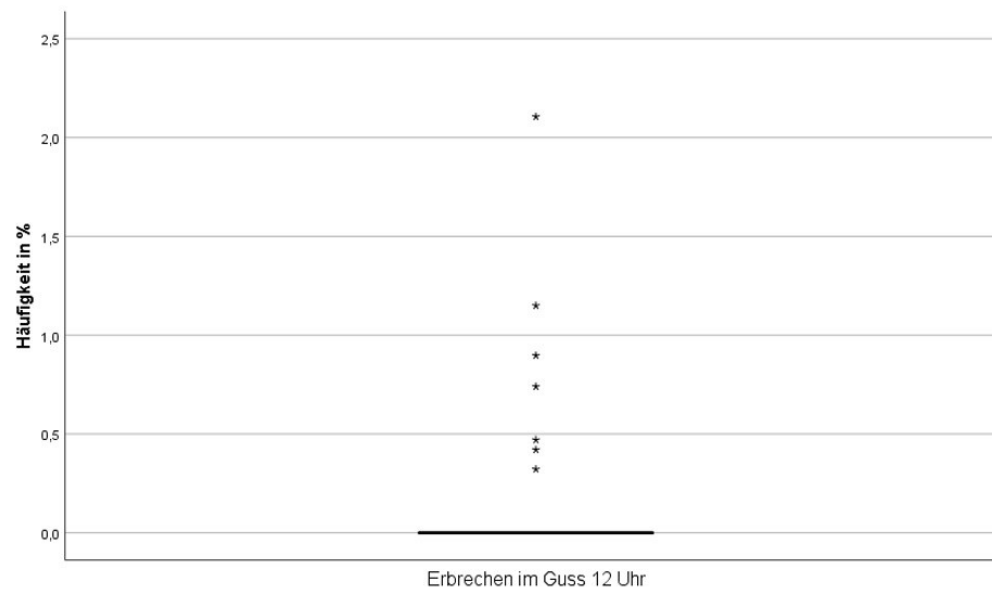
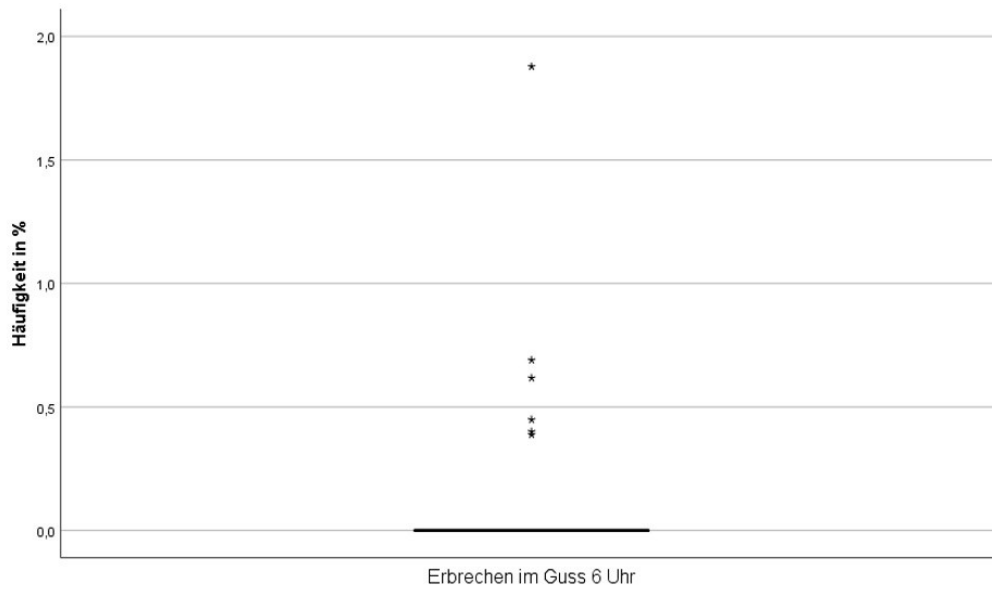
# Trinkschwäche



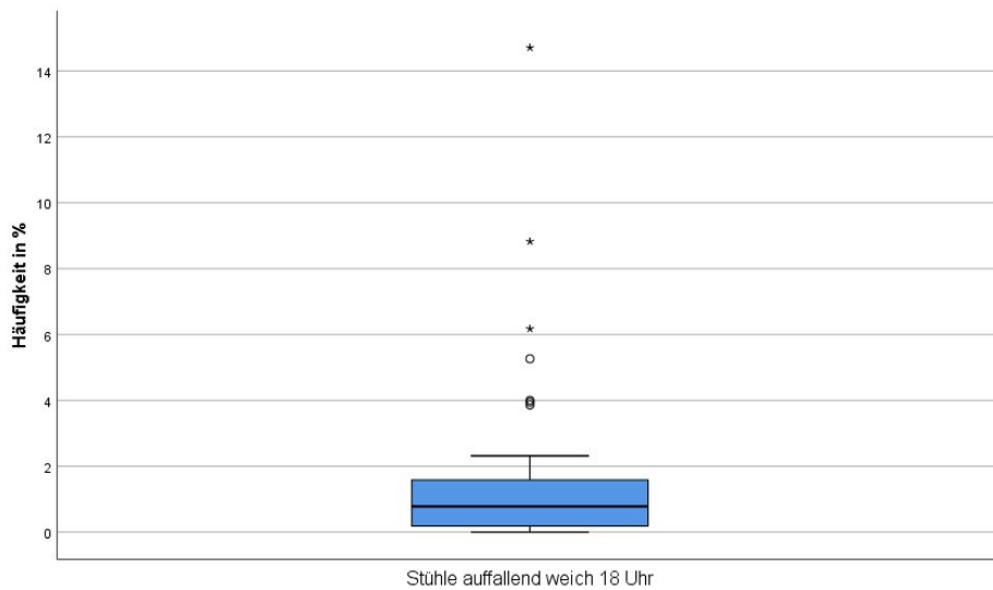
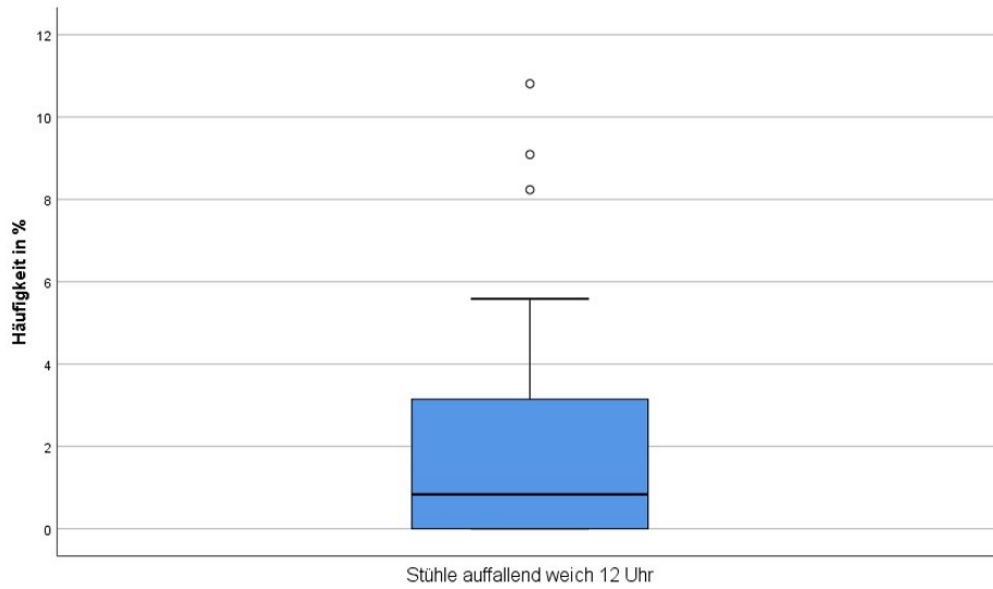
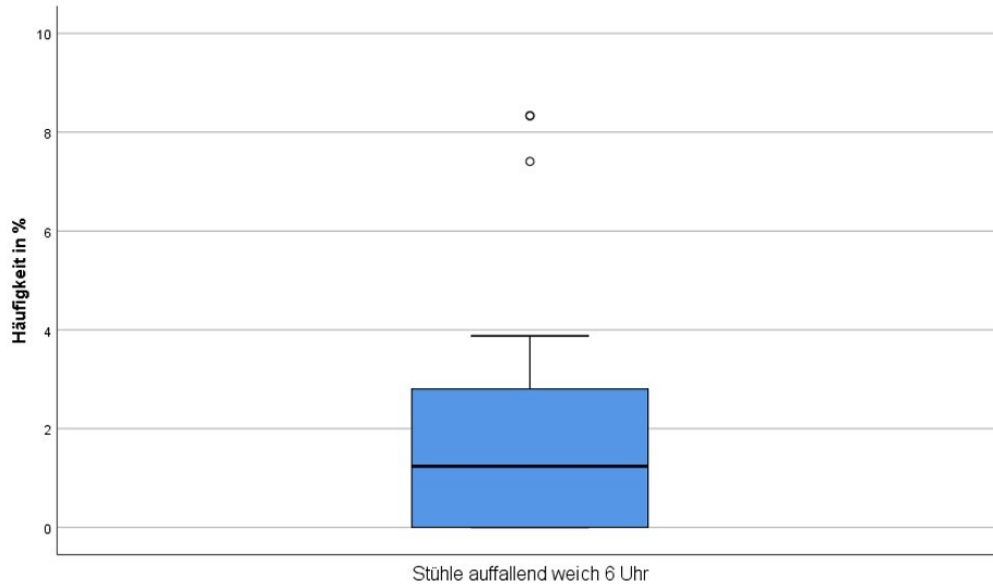
# Spucken/Reflux



## Erbrechen im Guss



## Stühle auffallend weich



## Stühle auffallend wässrig

