

**Diplomarbeit**

**Pharmakologische und nicht-pharmakologische  
Therapie des Neonatalen Abstinenzsyndroms**

eingereicht von

**Martina Vaterl**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr. in med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Lehrstuhl für Pharmakologie**

unter der Anleitung von

**Assoz. Prof. Priv.-Doz. Mag. Dr.rer.nat. Eva Sturm**

Graz, am 04.10.2022

---

## 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 04.10.2022*

*Martina Vaterl eh.*

## Danksagung

An dieser Stelle bedanke ich mich sehr herzlich bei Fr. Prof. Eva Sturm für die Betreuung meiner Diplomarbeit. Sie war mir allzeit zur Seite und hat mich im Prozess der Erstellung dieser Diplomarbeit tatkräftig unterstützt.

Weiters will ich mich bei meinen Eltern und meinem Bruder bedanken, die mich schon das gesamte Studium über motivieren, mir immer ihre Hilfe anbieten und immer die Zeit fanden, mir über die Diplomarbeit ein Feedback zu geben oder diese Korrektur zu lesen.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen.....	5
Tabellenverzeichnis .....	6
Zusammenfassung.....	7
Abstract.....	8
1 Einleitung.....	9
1.1 Internationaler und österreichischer Drogenkonsum .....	9
1.2 Legale Substanzen .....	11
1.3 Symptome und Epidemiologie des Neonatalen Abstinenzsyndroms (NAS).....	12
1.4 Ätiologie.....	14
1.4.1 Opioide .....	14
1.4.2 Kokain.....	17
1.4.3 Benzodiazepine.....	18
1.4.4 Methamphetamine .....	19
1.4.5 Cannabis .....	19
1.4.6 Nikotin .....	20
1.4.7 Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (MRI).....	22
1.5 Diagnose .....	24
1.5.1 Selbstreport .....	24
1.5.2 Toxikologisches Screening.....	25
1.5.3 Finnegan NAS Score.....	26
1.5.4 Weitere Scores.....	29
1.6 Differentialdiagnosen, Komorbiditäten und Mortalität.....	30
1.7 Prävention .....	32
2 Zielsetzung .....	34
3 Methoden .....	35
4 Hauptteil.....	36
4.1 Therapie.....	36
4.1.1 Nicht pharmakologische Therapie.....	36
4.1.2 Pharmakologische Therapie .....	42
5 Diskussion .....	47
5.1 Vergleich der nicht-medikamentösen Therapien .....	48
5.2 Vergleich der medikamentösen Therapieoptionen .....	49
6 Conclusio.....	51
7 Bibliografie.....	53

## Abkürzungen

cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CB1R	Cannabinoid-Rezeptor 1
DTO	gelöste Opiumlösung
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
ESC	Eat-Sleep-Drink
FNASS	Finnegan NAS Score
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure/ $\gamma$ -Aminobuttersäure
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
MRI	Monoamine Reuptake inhibitor
NARI	Noradrenaline Reuptake Inhibitor
NAS	Neonatales Abstinenzsyndrom
NMDA	N-methyl-D-aspartat
NPS	Neue psychoaktive Substanzen
SSNRI	Selective Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitor
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
TCA	Tricyclic antidepressant
ZNS	Zentralnervensystem

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Klinische Präsentation des NAS.....	12
Tabelle 2	Wirkungen der verschiedenen Opioid-Rezeptoren bei Aktivierung.....	15
Tabelle 3	Veränderung der Neurotransmitter nach Substanzeinnahme.....	23
Tabelle 4	Finnegan NAS Score.....	28
Tabelle 5	Lipsitz Score.....	29
Tabelle 6	Gegenüberstellung der nicht-medikamentösen Maßnahmen.....	49
Tabelle 7	Effektivität der verschiedenen Wirkstoffe im Vergleich zu Morphin.....	50

## Zusammenfassung

Durch intrauterine Einnahme von Opioiden oder auch bestimmten Drogen, kann dies beim Ungeborenen zur Abhängigkeit führen und in weiterer Folge nach der Geburt ein Abstinenzsyndrom verursachen. Dieses wird charakterisiert durch Hyperaktivität des zentralen und autonomen Nervensystems, des Gastrointestinaltraktes und des respiratorischen Traktes. Diese Diplomarbeit geht mittels Literaturrecherche der Frage nach, welche Substanzen für dieses Syndrom auslösend sein können und legt ausführlich die momentane Datenlage der Therapieoptionen dar. Hierzu stehen Rooming-in, Akupunktur, Förderung des Stillens, Fußreflexmassage und Skin-to-Skin-Contact zur Verfügung. Für die medikamentöse Standardtherapie wird momentan Morphin oder Methadon eingesetzt, jedoch wurden auch Studien mit Buprenorphin, Phenobarbital und Clonidin realisiert.

Die eingehenden Recherchen ergaben, dass die nicht-medikamentösen Maßnahmen größtmöglich zum Einsatz gelangen sollten, da sie äußerst effektiv und meist kostengünstiger sind. Zudem verursachen sie keine unerwünschten Nebenwirkungen. Hierzu zählen vor allem rooming-in von Mutter und Kind, Akupunktur und Stillen.

Der Wirkstoff Buprenorphin hat sowohl hinsichtlich Therapiedauer (Reduktion um 40-46%), als auch Krankenhausaufenthalt (Reduktion um 24-36%) im Vergleich zur herkömmlichen Therapie mit Morphin die besten Ergebnisse erzielt. Das Risiko für den Bedarf an Zusatzmedikation (vorwiegend Phenobarbital) ist jedoch höher (RR: 1,5-3).

## **Abstract**

Intrauterine use of opioids or certain drugs can lead to addiction in the unborn child and subsequently cause abstinence syndrome after birth. This is characterized by hyperactivity of the central and autonomic nervous system, the gastrointestinal and respiratory tract. This diploma thesis uses research literature to investigate which substances can trigger this syndrome and to present in detail the current data on treatment options. Rooming-in, acupuncture, promotion of breastfeeding, reflexology and skin-to-skin-contact are the options available. Morphine or methadone are currently used as standard drug treatment, but studies have also been carried out with buprenorphine, phenobarbital and clonidine.

The research conducted shows that non-pharmaceutical interventions should be used as much as possible, as they are more effective, usually cheaper and they do not cause any undesirable side effects. These measures include above all rooming-in of mother and child, acupuncture and breastfeeding.

The active ingredient buprenorphine achieved the best results in terms of treatment duration (which decreased by 40-46%) and hospital stay (which decreased by 24-36%) compared to conventional treatment with morphine. However, the risk of needing additional medication (usually phenobarbital) is higher (RR: 1.5-3).

# 1 Einleitung

Das Neonatale Abstinenzsyndrom ist ein Krankheitsbild, das bei Neugeborenen auftritt, nachdem sie in utero gewissen Drogen oder auch im Zuge therapeutischer Maßnahmen der Mutter bestimmten Medikamenten ausgesetzt wurden. Aufgrund der zu beachteten Prävalenz von Drogenkonsum während der Schwangerschaft und der häufigen Notwendigkeit des Einsatzes von Opioiden oder anderen Wirkstoffen, ist die Diagnose und Behandlung von Entzugssymptomen in Neonaten mehr und mehr in den Fokus geraten.

Diese Diplomarbeit wird das Neonatale Abstinenzsyndrom in seinen verschiedenen Facetten beleuchten, um ein breites Verständnis für dieses Krankheitsbild zu entwickeln. Es werden die verursachenden Wirkstoffe herausgearbeitet, um präventiv handeln zu können und schließlich die verschiedenen Therapieoptionen mit seinen Stärken und Schwächen aufgezeigt.

## 1.1 Internationaler und österreichischer Drogenkonsum

Laut dem Drogenbericht 2020, der im Auftrag der europäischen Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht erstellt wurde, finden die meisten Drogenerfahrungen in Österreich mit Cannabis statt, dessen Prävalenzrate bei 15 – 24-Jährigen bei 30-40% liegt. Einige Repräsentativstudien zeigen, dass 2 bis 4% der befragten Personen Konsumerfahrungen mit „Ecstasy“, Amphetaminen und Kokain und 1 bis 2% mit „Neuen psychoaktiven Substanzen“ (NPS) und Opioiden Erfahrungen gemacht haben (1).

Die *Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht* differenziert zwischen gelegentlichen/unproblematischen Drogenkonsum und problematischen risikoreichen Konsum. Risikoreicher Konsum wird derart definiert, dass dieser bei den Konsument\*innen einen Schaden verursacht oder sie dem Risiko aussetzt, einen Schaden zu erleiden (2). In Österreich ist hinsichtlich des risikoreichen Drogenkonsums der polytoxikomane Konsum (mehr als zwei Substanzen im gleichen Zeitraum) mit Einnahme von Opioiden das zentrale Problem. 35% der Betroffenen sind zwischen 25 und 34 Jahre und 58% sind über 35 Jahre alt (1).

Die am meisten mit dem Neonatalen Abstinenzsyndrom assoziierte Droge ist Heroin (Diacetylmorphin) bzw. andere Opioiden, wie Morphin, Buprenorphin, Methadon, etc.

Laut Schätzungen betraf die Prävalenzrate des Hochrisiko-Opioidkonsums in den Jahren 2016 bzw. 2017 zwischen 35.000 bis 38.000 Personen. Somit betrifft diese Problematik sechs von 1.000 Österreicher\*innen im Alter zwischen 15 und 64 Jahren. Ein Viertel der Konsument\*innen ist weiblich (1).

Der deutsche Drogen- und Suchtbericht veröffentlichte 2019, dass in Deutschland ca. 166 000 Personen Opioid-abhängig sind, hievon sind in etwa 42 000 Frauen und 124 000 Männer (3).

Mit einer geschätzten Prävalenz von 0,4% bzw. 1-8 Personen pro 1.000 Einwohner in der EU (4) entsprechen die epidemiologischen Zahlen in Österreich ungefähr dem europäischen Durchschnitt, während Deutschland mit einer Prävalenz von 0,2% darunter liegt. Positiv zeichnet sich jedoch der momentane Trend des risikoreichen Konsums von Opioiden bei den unter 25-Jährigen ab, da in dieser Altersgruppe ein Rückgang der Opioidkonsumeinsteiger\*innen ersichtlich ist (1).

Obwohl die Anzeigen wegen Verstoßes gegen das Suchtmittelgesetz (SMG) in Bezug auf Kokain, Amphetaminen und Methamphetamin seit 2002 gestiegen sind (mit Kokain als Spitzenreiter, dessen Anzeigenanzahl sich verdoppelt hat) machen nur sehr wenige Personen der österreichischen Allgemeinbevölkerung Erfahrungen mit Stimulantien. Eine Befragung der Bevölkerung hinsichtlich ihres einschlägigen Substanzgebrauches ergab 2015, dass 3% überhaupt jemals Kokain konsumiert haben, jedoch weniger als 0,5% im vorangegangenen Jahr. Etwas über 2% nahmen Amphetamine überhaupt jemals zu sich, circa 0,5% im letzten Jahr und etwa 0,1% in den letzten 30 Tagen vor der Befragung. Als behandlungsrelevant werden vor allem polytoxikomane Konsummuster mit kombinierter Beteiligung von Kokain und Opioiden eingestuft (1). Europaweit stellt Kokain ein größeres Problem dar als in Österreich: im letzten Jahr konsumierten 4,3 Millionen Menschen (1,3% der europäischen Bevölkerung) Kokain und knapp 18 Millionen Menschen haben es zumindest einmal in ihrem Leben schon probiert (4).

Die Prävalenzrate des Cannabiskonsums ist hingegen sowohl national als auch international um einiges höher. Bei der bereits erwähnten österreichischen Bevölkerungsbefragung 2015 gaben circa 23% der Personen an, schon einmal in ihrem Leben Cannabis konsumiert zu haben, 7% im letzten Jahr und circa 3% innerhalb des letzten Monats vor der Befragung.

Im Zuge der Covid-19-Pandemie und den damit verhängten Maßnahmen gaben 2020 zwar 28% an, ihren Cannabiskonsum reduziert oder gestoppt zu haben, andererseits bestätigten jedoch auch 44%, dass ihr Konsum sich erhöht hat (1).

Innerhalb Europas sehen die Zahlen sehr ähnlich aus: der „European drug report 2020“ veröffentlichte, dass 25,2 Millionen Menschen und somit 7,6% der Europäer\*innen Cannabis im letzten Jahr zu sich genommen haben und 27% zumindest einmal in ihrem Leben zu sich genommen haben (4).

## **1.2 Legale Substanzen**

Nicht nur die Zufuhr illegaler Drogen während der Schwangerschaft, sondern auch legaler Drogen, wie Alkohol und Nikotin, können schwerwiegende Effekte auf die Entwicklung und den Start in das Leben des Neugeborenen haben (5, 6).

In Österreich wird jährlich pro Person im Schnitt 11,6 Liter reiner Alkohol getrunken und knapp jede\*r zweite Österreicher\*in trinkt regelmäßig Bier. Frauen konsumieren pro Woche durchschnittlich 76g Alkohol, wobei 2020 2,5% der Frauen angaben, regelmäßig (fast täglich) Alkohol zu sich zu nehmen (7). Riskanter Alkoholkonsum beginnt bei Frauen schon ab 12g Alkohol pro Tag – womit 14,2 % der Frauen in Deutschland laut dieser Definition einen kritischen Alkoholkonsum aufweisen (8). Laut der Studie von Burger et al. konsumierten 2001/2002, 78% der schwangeren Frauen während ihrer Schwangerschaft weniger als einmal im Monat Alkohol, 15% zwei bis viermal pro Monat, 2% zwei- bis viermal pro Woche und 1% mehr als viermal pro Woche (9).

Auch der Nikotinkonsum in Österreich und überhaupt in Europa ist bis heute weiterhin sehr verbreitet. EU-weit raucht jede 5. Person (2).

Im Rahmen einer amerikanischen Studie wurden zwischen 2000 und 2010 insgesamt 444.614 Frauen zu ihrem Rauchverhalten während der Schwangerschaft befragt. Der Anteil der rauchenden Schwangeren ging während dieser Zeitspanne um 1%, von 13,3% auf 12,3%, zurück (10). Ähnliche Ergebnisse fanden Colomb et al. in der Schweiz heraus, denn die Studie zeigte, dass 13% der Frauen während der Schwangerschaft rauchten (11).

Nicht auf alle potenziell schädlichen Substanzen kann bzw. sollte während der Schwangerschaft verzichtet werden. Opioide und psychotrope Medikamente, wie

beispielsweise Benzodiazepine oder SSRI, können indiziert sein, auch wenn dies für den Fetus eine Erhöhung des Suchtpotentiales zur Folge hat (12).

Eine Untersuchung in Finnland ergab, dass 5,1% der Primipara Opiode einnahmen, davon 95% Codein. Weiters erwarben Frauen, die während der Schwangerschaft Opiode eingenommen haben, häufiger zusätzliche andere Medikamente als Frauen, die keine Opiode erworben haben (13).

### 1.3 Symptome und Epidemiologie des Neonatalen Abstinenzsyndroms (NAS)

Das Neonatale Abstinenzsyndrom ist seit 30 Jahren ein eigenständiges Krankheitsbild und beschreibt die pathologische Kondition von Neugeborenen, die intrauterinen Drogen (z. B. Heroin, Cannabis, Nikotin) oder im Zuge einer Therapie gewissen Wirkstoffen wie Opioiden exponiert waren (14). Laut der prospektiven Studie über 260 Neugeborene von Lejeune et al. 2006, beträgt die Inzidenz bei substituierten drogenabhängigen Müttern, ein Kind mit NAS zu gebären, bei etwa 60% (15), wobei der größte Risikofaktor die Polytoxikomanie darstellt (16).

Die „Maternal lifestyle study of drug use by meconium and maternal self – report“ zeigte 2001, dass in den USA 7% der Neugeborenen Kokain ausgesetzt waren, 1,2% Opiaten, 34,6% Alkohol, 26,4% Tabak und 8,3% Marihuana (17). In London wurde in der Studie von Jackson et al. 2004 in geburtshilflichen Kliniken beobachtet, dass 11-16% der Schwangeren zumindest eine illegale Droge konsumierten (18).

Im Review von 2018 von Sanlorenzo et al. werden die Symptome des NAS als Hyperaktivität des zentralen und autonomen Nervensystems, des Gastrointestinaltraktes und des respiratorischen Traktes beschrieben (16).

Tabelle 1: Klinische Präsentation des NAS (angelehnt an (14, 19))

<b>Zentralvenöse Symptome</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Irritabilität, Hyperexzitabilität, Tremor</li><li>• Exzessive Schreiattacken</li><li>• Muskulärer Hypertonus, Opisthotonus</li><li>• Zerebrale Krampfanfälle</li><li>• Pathologisches Schlafverhalten</li><li>• Starrer Blick</li><li>• Abrupte Bewegungen</li></ul>
-------------------------------	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypersensitivität</li> </ul>
<b>Symptome des autonomen Nervensystems</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwitzen</li> <li>• Temperaturinstabilität, Fieber</li> <li>• Veränderungen der Hautfarbe</li> <li>• Rhinitis, erschwerte Nasenatmung</li> <li>• Verstärktes Niesen</li> <li>• Häufiges Gähnen</li> <li>• Schluckauf</li> </ul>
<b>Gastrointestinale Symptome</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dünnflüssige Diarrhö mit <ul style="list-style-type: none"> <li>– Dermatitis intertriginosa</li> <li>– Erbrechen, Regurgitation</li> <li>– Nicht nutritivem Saugen</li> </ul> </li> </ul>
<b>Respiratorische Symptome</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tachypnoe</li> <li>• Dyspnoe</li> <li>• Apnoe, periodisches Atmen</li> </ul>

Die Häufigkeiten der Symptome betragen laut der retrospektive Fall-Kontroll-Studie von Ziegler et al. 2000 wie folgt: mit 75-100% treten Störungen des Zentralnervensystems, wie Hyperexzitabilität und Tremor, am häufigsten auf. Gastrointestinale Störungen, Schnupfen, Schwitzen und Tachypnoe kommen zu 25-75% vor und Fieber und zerebrale Krampfanfälle treten in weniger als ein Viertel der Fälle auf (20). Ob und wann sich ein NAS manifestiert, ist abhängig von der Gesamtdosis der auslösenden Substanz, wann der letzte Einnahmezeitpunkt war, die Art, Halbwertszeit und Gewebeaffinität und von der fetalen Clearance (14). Die genauen Mechanismen hinsichtlich Beginn, Schweregrad und Verlauf sind noch weitgehend unbekannt, aber sie werden laut Review von McQueen und Murphy-Oikonen 2016 als multifaktoriell angenommen (21). Meist treten klinische Symptome nach 24 bis 36 Stunden nach der Geburt auf, bei maternalen Methadon-, Morphin- oder Heroinkonsum erst nach 36 bis 72 Stunden. Werden noch zusätzliche Substanzen eingenommen, wie Benzodiazepine oder andere sedierende Psychopharmaka, kann der Beginn der Symptome um bis zu 7 Tage, selten sogar bis zu einem Monat, verzögert sein (14).

## **1.4 Ätiologie**

Der Begriff „Neonatales Abstinenzsyndrom“ beschrieb ursprünglich die Entzugssymptomatik von Neugeborenen nach Opioid-Exposition. Daher und weil man davon ausgeht, dass die Pathophysiologie anderer Drogen sehr ähnlich ist (22), wird im Zuge dieser Arbeit auch ein besonderes Augenmerk auf die Auswirkungen von Opioiden gelegt.

Inzwischen wurde dieser Begriff jedoch auch für die Exposition anderer Suchtmittel ausgeweitet (21).

### **1.4.1 Opioide**

Die maternale Einnahme von Opioiden, aufgrund von Abhängigkeit, Substitutions-therapie oder Schmerztherapie, ist die häufigste Ursache für die Entstehung des NAS (21, 23).

Valentino und Volkow beschreiben in ihrem Review 2018 Opioide als ein Überbegriff für endogen vorkommende, aber auch synthetisch herstellbare opioide Peptide. Es werden drei Gruppen von endogenen Opioiden unterschieden: die Pro-Opiomelanocortin-Gruppe, die Pro-Enkephalin-Gruppe und die Pro-Dynorphin-Gruppe. Jede dieser Gruppen hat eine erhöhte Affinität zu einem der drei Opioidrezeptoren  $\mu$ ,  $\delta$  und  $\kappa$ . Substanzen aus der Pro-Opiomelanocortin-Gruppe sind bis zu einem gewissen Grad selektiv für  $\mu$ -Rezeptoren, Substanzen der Pro-Enkephalin-Gruppe für  $\delta$ -Rezeptoren und Pro-Dynorphin-Substanzen wirken eingeschränkt selektiv auf  $\kappa$ -Rezeptoren (24). Ihre Selektivität ist aber lediglich als Präferenz zu sehen, eine exakte Zuordnung kann nicht getroffen werden. Die Aktivierung aller drei Rezeptoren kann eine analgetische Wirkung haben, aktivierte  $\mu$ - und  $\delta$ -Rezeptoren können außerdem Euphorie und Atemdepression auslösen, wohingegen die Aktivierung von  $\kappa$ -Rezeptoren Unbehagen zur Folge haben können (25).

Tabelle 2: Wirkungen der verschiedenen Opioid-Rezeptoren bei Aktivierung (angelehnt an (26))

<b><math>\mu</math>1-Rezeptoren</b>	<b><math>\mu</math>2-Rezeptoren</b>	<b><math>\kappa</math>-Rezeptoren</b>	<b><math>\delta</math>-Rezeptoren</b>
supraspinale/spinale Analgesie	spinale Analgesie	supraspinale/spinale Analgesie	supraspinale/spinale Analgesie
Euphorie	Atemdepression	Dysphorie	Atemdepression
niedriges Abhängigkeitspotential	hohes Abhängigkeitspotential	niedriges Abhängigkeitspotential	hohes Abhängigkeitspotential
Bradykardie	ausgeprägte Obstipation	Miosis	Geringgradige Obstipation
Hypothermie		Hyperthermie	Harnretention
Harnretention		Diurese	

Die illegale Einnahme von Opioiden löst in ausreichenden Dosen einen überwältigenden Kick aus und anschließend bei den Betroffenen den Wunsch, dies zu wiederholen (26). Bei chronischer Opioidexposition wird aufgrund der Toleranzentstehung vermehrt Noradrenalin produziert. Bei abruptem Abfall der Opioidkonzentration, wie es für Neugeborene nach der Geburt der Fall ist, fällt die Hemmung der Opiode weg, die hohen Mengen an Noradrenalin bleiben jedoch noch bestehen und es kommt zu einer massiven Aktivierung des intrazellulären cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat) und der Proteinkinase A (27). Dadurch werden laut den Reviews von Raffaelli et al. 2017 und Stover und Davis 2015 viele exzitatorische Neurotransmitter wie Noradrenalin, Acetylcholin und Corticotropin freigesetzt und parallel dazu, inhibitorische Neurotransmitter wie Serotonin und Dopamin reduziert (siehe Tabelle) (27, 28). Die Freisetzung von Dopamin im mesolimbischen System aktiviert das Belohnungssystem und löst euphorische Gefühle aus, laut dem Review von Courtney und Ray 2014 (29).

Da die Dichte der  $\mu$ -Rezeptoren im Gastrointestinaltrakt und im Zentralnervensystem besonders hoch ist, prägen sich die charakteristischen Zeichen des Entzugs erwartungsgemäß durch gastrointestinale Störungen, erhöhte zentralnervöse Erregbarkeit und autonome Hyperreaktion aus (30).

Bei hohem Suchtpotential des Patienten oder der Patientin und/oder massiven Therapiefehlern kann prinzipiell jeder  $\mu$ -Agonist als Einstiegsdroge dienen. Das Suchtpotential von gemischt wirkenden Agonisten/Antagonisten und  $\kappa$ -Agonisten ist hingegen niedrig, da die gemischt wirkenden Agonisten/Antagonisten aufgrund der teilweise antagonistischen Wirkung eine Entzugssymptomatik auslösen können und  $\kappa$ -Agonisten eine dysphorische Wirkung hervorrufen (26). Jene Substanzen, die am häufigsten missbräuchlich verwendet werden, sind Diacetylmorphin, besser bekannt als Heroin; Methadon, Buprenorphin, Tramadol, Fentanyl-Derivate, Morphinum und Oxycodon (4). Diacetylmorphin ist aufgrund seiner hohen Lipophilie in der Lage, schnellstens die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und schlagartig einen Effekt auszulösen, weshalb es von allen Opioiden am häufigsten missbräuchlich verwendet wird (26).

Opioide haben während der Schwangerschaft eine Vielzahl an Anwendungen. Die häufigste Indikation ist laut der Studie von Morgren und Pohjanen 2005 Schmerz: die Prävalenz von Rücken- und Hüftschmerzen beispielsweise liegt bei 72% (31). Aber auch andere Krankheiten wie Myalgien, Migräne, abdominale Schmerzen und Gelenkschmerzen führen zufolge der retrospektiven Kohortenstudie von Bateman et al. oft zum Einsatz von Opioiden (32). Daher ist die pharmakologische Behandlung bei Schmerzen während der Schwangerschaft oft notwendig und neben den non-steroidalen anti-inflammatorischen Medikamenten, stellen Opioide eine wichtige Option für das Management von akuten Schmerzen dar, heißt es im Review von Babb et al. (33). Bei chronischen Schmerzen jedoch legen die Guidelines der American Pain Society eine ausführliche Aufklärung der Frauen über die Vorteile und Risiken einer Opioidtherapie nahe und empfehlen keine oder minimale Anwendung während der Schwangerschaft (34).

Ein weiterer Anwendungsbereich ist die Substitutionstherapie einer bestehender Opioid-Abhängigkeit, auch während der Schwangerschaft. Hierfür wird laut dem Review von Tran et al. in der Regel Methadon oder Buprenorphin eingesetzt (35), wobei die Studie von Lemon et al. zeigte, dass Buprenorphin gegenüber Methadon zu bevorzugen ist. Neugeborene, die in-utero Methadon exponiert waren, bildeten zu 65% ein NAS aus, jene, die Buprenorphin exponiert waren, nur zu 49%. Weiters mussten Neugeborene in der Methadon-Gruppe um 30% eher aufgrund von Entzugssymptomen behandelt werden als jene in der Buprenorphin-Gruppe (36).

Die Auswirkungen auf den Fetus bei Opioidexposition werden noch nicht ausreichend verstanden, um verlässliche Aussagen über dessen Sicherheit tätigen zu können. Dies liegt mitunter daran, dass schwangere Frauen aus ethischen Gründen häufig von klinischen Versuchen ausgeschlossen werden oder nur unter bestimmten Umständen miteinbezogen werden dürfen. Daher werden die meisten Opiode von der Food and Drug Administration unter Kategorie B oder C geführt (37, 38).

#### **1.4.2 Kokain**

Kokain ist ein zentralnervöses Stimulans und Anästhetikum, das von der Erthroxy-lon coca Pflanze extrahiert wird - so lautet es im Review von Brownlow und Pap-pachan 2020. Jeder Kontakt zu einer Schleimhaut kann als Eintrittspforte in den Körper dienen. Meistens wird es mit der Nase aufgezogen, weil es dadurch nur wenige Sekunden braucht, um in die zerebrale Zirkulation zu gelangen, aber auch Rauchen ist eine häufige Anwendungsform und es kann über Schleimhäute im Mund, Rektum und Vagina absorbiert werden (39).

Laut der Studien von Zimmermann et al. und Sabra et al. hemmt Kokain im synap-tischen Spalt die Wiederaufnahme von Katecholaminen an den präsynaptischen Nervenendigungen. Es kommt im synaptischen Spalt sowohl im zentralen als auch im peripheren Nervensystem zu einer Akkumulation von Katecholaminen und dadurch zu einer erhöhten Stimulation der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Adrenozeptoren und der Dopa-minrezeptoren im Nucleus accumbens im Zentralnervensystem (40, 41).

Kokain verursacht Euphorie, ein erhöhtes Energielevel, eine Erhöhung des Selbst-bewusstseins und der mentalen Wachheit, aber auch Angst und Panik. Mit höheren Dosen kann es zu bizarren, sprunghaften, paranoiden und gewalttätigen Verhalten kommen. Physische Symptome können Tremor, Vertigo, Übelkeit, Schmerzen, Fie-ber, Muskelspasmen, Konvulsionen, bis hin zum Koma sein (39).

Neugeborene, die während der Schwangerschaft Kokain ausgesetzt waren, weisen meist ein niedrigeres Geburtsgewicht und Gestationsalter, intrauterine Wachstums-störungen, vorzeitige Plazentaablösung, Mikrozephalie und kongenitale Malforma-tionen (meistens das ZNS betreffend) auf (39, 42). In der Literatur wird durchaus die zentralnervöse Übererregbarkeit (Irritabilität, Tremor etc.)(43) und das Eintreten ei-nes NAS beschrieben, jedoch zu einem späteren Zeitpunkt als bei Opioid-exponier-ten Neugeborenen, was die Diagnose und Behandlung oft verzögert (44, 45, 46). Ganz klar scheint die Datenlage hinsichtlich des Auftretens vom NAS nach

alleinigem Kokainkonsums jedoch nicht zu sein, denn es existieren auch Studien, die nicht die typischen Entzugsserscheinungen eines NAS feststellen konnten (43). Sanlorenzo et al. untersuchten 2019 den Zusammenhang zwischen der Einnahme von Opioiden und anderen potenziell schädlichen Substanzen (Nikotin, SSRI, Kokain, Benzodiazepine etc.), unter dem Gesichtspunkt, welchen Einfluss diese auf die Entstehung eines NAS haben. Sanlorenzo et al. fanden dabei heraus, dass Frauen, die neben Opioiden auch Kokain ausgesetzt waren, ein 1,38-mal höheres Risiko hatten, ein NAS auszubilden (47).

### **1.4.3 Benzodiazepine**

Benzodiazepine sind eine Klasse von Wirkstoffen, deren Bindungsstelle am GABA<sub>A</sub>-Rezeptor lokalisiert ist. Durch die Bindung von GABA an den Rezeptoren öffnen sich Liganden-gesteuerte Ionenkanäle und es kommt zum Einstrom von Chloridionen. Dadurch wird die Post-Synapse gegenüber exzitatorischen Signalen unempfindlicher, die einen Ca- oder Na-Einstrom zur Folge haben. Die GABA-Moleküle werden über selektiv wirkende GABA-Transporter in der präsynaptischen Membran wieder aufgenommen und beenden somit ihre Wirkung im synaptischen Spalt. Benzodiazepine verstärken die Wirkung von GABA am Rezeptor: es können bei der gleichen Konzentration von GABA mehr Rezeptoren aktiviert werden (48).

Benzodiazepine werden gemäß ihren Halbwertszeiten in kurz-, mittel- und langwirksamen Benzodiazepinen eingeteilt und werden je nach Dauer ihrer Wirksamkeit unterschiedlich klinisch angewendet. Bei einer Halbwertszeit < 6 Stunden dienen sie zur Narkoseeinleitung und als Hypnotika; bei einer Halbwertszeit zwischen 6 - 24 Stunden als Sedativum und ebenfalls Hypnotika und bei einer Halbwertszeit > 24 Stunden als Sedativum, Antikonvulsivum und Anxiolytikum (49).

In der Studie von Oro und Dixon 1987 wiesen Neugeborene, die in-utero mit Benzodiazepinen in Kontakt kamen, postpartum neben Entzugssymptomen wie Tremor, Schlafstörungen, Erbrechen, Tachypnoe, Hyperreflexie, Diarrhoe, monotones Schreien, Anspannung (50) und Schreckhaftigkeit auch Intoxikationssymptome auf (schlechter Saugreflex, Schläfrigkeit, verminderte Reflexe) (30). Wurde Benzodiazepin in Kombination mit Opioiden eingenommen, fand Huybrechts et al. in ihrer Studie heraus, dass sich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten vom neonatalen Entzugsserscheinungen um das 1,49 -fache erhöht (51).

#### **1.4.4 Methamphetamine**

Cruickshank und Dyer 2009 und Courtney und Ray 2014 beschrieben in ihren Reviews die Eigenschaften von Methamphetaminen. Methamphetamine, auch bekannt als Crystal Meth, hat strukturelle Ähnlichkeiten mit den Dopamin-, Noradrenalin- und Serotonin-Transporter, kehrt dessen Funktion um und führt daher zur Ausschüttung von Dopamin, Noradrenalin und Serotonin in den synaptischen Spalt, wodurch postsynaptische Monoamin-Rezeptoren aktiviert werden (52). Im Gehirn werden durch vermehrte Freisetzung von Dopamin die mesolimbischen, mesokortikalen Areale und nigrostriatalen Leitungsbahnen aktiviert, was die euphorische Wirkung nach Einnahme der Droge erklärt. Das basale Vorderhirn, der Hippocampus und prä-frontale Kortex reagieren auf Noradrenalin und übernehmen Funktionen, die wichtig für das Gedächtnis, die kognitive Prozessierung und der allgemeinen Wachheit sind. Serotonerge Neurone sind im ganzen Hirn verteilt und regulieren unter anderem die Atmung, Schmerzwahrnehmung, den Sexualtrieb, das Belohnungssystem und die kognitive Prozessierung (53).

Eine Studie von Smith et al. zeigte, dass von 294 Neugeborenen, die in-utero in Kontakt mit Methamphetamine gekommen sind, 49% Entzugssymptome zeigten, wenn auch nur 4% davon pharmakologisch therapiert werden mussten (54). Die Studien von Chomchai et al. 2004 und von Oro und Dixon 1987 zeigten, dass Symptome, die bei diesen Neugeborenen im Vordergrund stehen, Schlafstörungen, Erbrechen, Tachypnoe, Tremor, Diarrhoe, Fieber, Tachykardie und übermäßiges Schreien sind (50, 55).

#### **1.4.5 Cannabis**

Die *Cannabis sativa* L. ist eine Pflanze, die an vielen tropischen Orten der Welt wild wächst und in der traditionellen Medizin für verschiedenste Indikationen eingesetzt wurde. Des Weiteren lautet es im Review von Alsherbiny und Li, dass sie noch immer therapeutisch in der Behandlung von Krebs und neurologischen Erkrankungen verwendet wird (56), ist aber gleichzeitig die am meisten gebräuchlichste illegale Droge der Welt (57). Aufgrund der hohen Bioverfügbarkeit in den Atemwegen (31%), wird Cannabis meistens geraucht. Im Review von Lucas et al. heißt es, dass die orale Bioverfügbarkeit hingegen nur bei weniger als 6% liegt. Es besteht aus dem psychoaktiven Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und dem nicht psychoaktiven Cannabidiol (CBD), das für die positiven analgetischen, neuroprotektiven,

antikonvulsiven, antiemetischen, antispasmischen und anti-inflammatorischen Wirkungen verantwortlich ist (58). Die Wirkungsweise wird im Review von Grant et al. 2018 wie folgt beschrieben: Delta-9-Tetrahydrocannabinol, Cannabidiol und viele ihrer Metabolite binden und aktivieren teilweise die Cannabinoid Rezeptoren. Die Cannabinoid Rezeptoren 1 (CB<sub>1</sub>R) sind an inhibitorischen G-Proteinen gekoppelt und hemmen so die Umwandlung von AMP zu cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat). Sie sind reichlich im zentralnervösen System exprimiert. Die Hauptfunktion der CB<sub>1</sub>R ist, die Freisetzung von den Neurotransmittern Glutamat und GABA zu modulieren. Cannabinoid Rezeptoren 2 (CB<sub>2</sub>R) sind ebenfalls G-Protein-gekoppelte Rezeptoren und nah verwandt mit den CB<sub>1</sub>R. Sie werden vor allem im hämatopoetischen Gewebe als auch im peripheren Nervensystem exprimiert (59).

Ob und welchen Einfluss Cannabis auf das Neonatale Entzugssyndrom hat, ist noch nicht vollständig geklärt. Fried et al. fanden heraus, dass Neugeborene von Müttern, die während der Schwangerschaft Cannabis konsumiert haben, ähnliche Auffälligkeiten zeigen wie Opioid-exponierte Neugeborene, die auf eine Art Entzugsgeschehen hinweisen (60). Weiters dürfte sich Cannabis negativ auf die Rate der pharmakologisch zu behandelnden Kindern mit NAS niederschlagen. Kam es vor der Geburt neben anderen Substanzen zum Konsum von Cannabis, mussten laut der Studie von O'Connor et al. 27,6% der Neugeborenen pharmakologisch behandelt werden, während in der Gruppe ohne Cannabis-Konsum nur 15,7% einer pharmakologischen Behandlung bedurften. Diese Ergebnisse waren jedoch nur knapp an der Grenze zur statistischen Signifikanz (61). Lind et al. fassten anhand von 242 Neugeborenen mit NAS die typischen Charakteristika der Patient\*innen zusammen. Knapp 25% waren in utero Cannabis ausgesetzt, jedoch 99,6% aller Mütter nahmen ebenfalls Opioiden zu sich. Somit lässt sich auch hiermit keine eindeutige Aussage darüber tätigen, welche Rolle Cannabis in der Entstehung und im Ausmaß der Krankheit spielt (23).

#### **1.4.6 Nikotin**

Im Review von Fowler et al. lautet es 2020, dass Tabakrauch circa 9000 Substanzen beinhaltet, die eingeatmet werden, wovon eine Substanz Nikotin ist. Nikotin ist die psychoaktive Komponente und wird am meisten mit Tabak-Abhängigkeit assoziiert (62). Laut dem Review von Tanner et al. bindet Nikotin an ligandengesteuerten Ionen-Kanälen, den neuronalen nikotinischen Acetylcholinrezeptoren (nAChRs)

und führt zu einer Kaskade von Freisetzungen der Neurotransmitter Dopamin, Serotonin, Norepinephrin, Acetylcholin,  $\gamma$ -Aminobuttersäure, Glutamat und Endorphin (63).

Durch die Bindung an die nikotinischen Acetylcholinrezeptoren im mesolimbischen System kommt es zur Aktivierung des Belohnungssystems. Das mesolimbische System besteht aus dopaminergen Neuronen, die vom ventralen Tegmentum auf Regionen wie den Nucleus accumbens, den präfrontalen Kortex, der Amygdala und den Hippocampus projiziert. Dopaminfreisetzung, vor allem im Nucleus accumbens, löst Belohnungsgefühle aus und ist Grundlage des Suchtpotentials vieler Drogen (62).

Weiters ergab die Metaanalyse von Heishman et al., dass Nikotin einen positiven Effekt auf die Feinmotorik, die Aufmerksamkeitsspanne und das Kurzzeitgedächtnis hat (64). Unklar ist jedoch laut dem Review von Valentine und Sofuoglu, ob diese Effekte nicht nur auf dessen stabilisierende Wirkung auf den Gefühlszustand zurückzuführen sind, somit mit Stressoren besser umgegangen werden kann und es leichter fällt, den Fokus zu behalten (65).

Rauchen während der Schwangerschaft birgt große Risiken für den Fetus. Laut Gould et al. haben jene Neugeborene ein 200% höheres Risiko ein zu niedriges Geburtsgewicht zu haben, ein 10-30% höheres Risiko für kongenitale Fehlbildungen: das Risiko für eine Spina bifida erhöht sich um 50% und für das Auftreten einer Gaumen- oder Lippenpalte um 36%. Die Wahrscheinlichkeit für eine Totgeburt ist um 50% und für einen neonatalen Tod um 22% höher (66).

Die zwei Studien von Godding et al. und Law et al. haben gezeigt, dass auch Nikotin zu Abstinenzsymptomen in Neugeborenen führen können. Auch wenn die Entzugssymptome von Opioiden und Nikotin bei Erwachsenen nicht kongruent sind, sind sie bei Neugeborenen sehr ähnlich. Die Resultate des Finnegan Scores waren signifikant höher, meist aufgrund des erhöhten Stresslevels der Neonaten, Hypertonie, erhöhte Erregbarkeit und asymmetrische Reflexauslösung (67, 68). Außerdem erhöht Rauchen in Kombination mit der Einnahme von Opioiden während der Schwangerschaft, die Schwere der Ausprägung des NAS (OR=1.13) (47). Der Finnegan Score von Nikotin-exponierten Neugeborenen liegt laut der Studie von García-Algar mehrheitlich unter 8, weshalb eine pharmakologische Therapie meistens nicht indiziert ist (69).

#### **1.4.7 Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (MRI)**

Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren können grob in zwei Untergruppen unterteilt werden: in selektive (SMRI) und nicht selektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (NSMRI). Die nicht selektiven Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren werden international aufgrund ihrer chemischen Grundstruktur „trizyklische Antidepressiva“ (TCA) genannt und werden zunehmend von den selektiven Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren abgelöst. Zu jenen zählen die selektiven Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI), beispielsweise Paroxetin oder Fluoxetin; der selektive Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitor (SNRI) Reboxetin und der selektive Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (NARI) Venlafaxin (70).

Die Reviews von Gillman 2007 und Strawn et al. 2018 beschreiben, dass die trizyklischen Antidepressiva unspezifisch und inhibitorisch auf die Adrenozeptoren (Rezeptoren für Noradrenalin) und 5-HT-Rezeptoren (Rezeptoren für Serotonin) wirken, aber auch auf die H1-Rezeptoren, weshalb sie auch als Antihistaminikum eingesetzt werden (71). SSRI, SNRI und NARI hemmen, entsprechend ihrer Namensgebung, die Wiederaufnahme von Noradrenalin bzw. Serotonin. Somit führen beide Untergruppen zu einem verzögerten Abfall der Serotonin- bzw. Noradrenalin-Konzentration, wodurch die serotoninerge bzw. noradrenerge synaptische Übertragung verstärkt wird (70, 71, 72).

MRIs wirken vor allem stimmungsaufhellend (antidepressiv), anxiolytisch und entweder psychomotorisch dämpfend (eher trizyklische Antidepressiva) oder psychomotorisch aktivierend (SSRI), je nachdem welcher Wirkstoff indiziert ist. Daraus lässt sich ihre Hauptindikation zur Behandlung von leichten bis schweren Depressionen ableiten. Weiters werden sie bei chronischen Schmerzen (z. B. Tumorschmerzen, Trigeminusneuralgien, etc.), Bulimie (Fluoxetin) und Angst- und Zwangsstörungen eingesetzt (70).

Laut dem Review von Kendig et al. stellen psychische Erkrankungen während der Schwangerschaft eine große Belastung dar und können sich nachteilig auf die sozialen und finanziellen Ressourcen, den Genussmittelkonsum und die Inanspruchnahme von Gesundheitseinrichtungen niederschlagen und somit negative Effekte für Mutter und Kind zur Folge haben (73). Lindahl et al. fanden im Review von US-amerikanischen und europäischen Studien über die Suizidrate während und nach der Schwangerschaft heraus, dass Suizid im ersten Jahr nach der Geburt die häufigste Todesursache darstellt (74). Daher sind MRI bei Bedarf auch während der

Schwangerschaft indiziert, um die sozialen und psychosomatischen Belastungen zu reduzieren (75).

Die prospektive Studie von Chambers et al. ergab, dass von 228 Neugeborenen, 31,5% bei später SSRI-Exposition ein NAS ausbildeten und 9% bei SSRI-Exposition zu einem frühen Zeitpunkt der Schwangerschaft (76). Auch Laine et al. konnten das Auftreten von Symptomen, die dem NAS entsprechen, nachweisen. Da jedoch Symptome von serotonerger Überstimulation, wie beispielsweise Tremor, Übelkeit, Schlafstörungen und Ängstlichkeit, mit jenen des NAS überlappen, ist es schwierig zu differenzieren, welches der beiden Krankheitsbilder die Ursache dafür ist (77).

Weiters hat laut der Studie von Sanlorenzo et al. 2019 die Einnahme von SMRI einen Einfluss auf die Ausprägung des NAS in Kombination mit Opioiden. Bei kombinierter Einnahme haben Neugeborene eine 1,13-fach höhere Wahrscheinlichkeit, postpartum pharmakologisch therapiert werden zu müssen, als bei isolierter Opioid-Exposition (47).

Clomipramin und Desipramin (beides trizyklische Antidepressiva) werden im Review von S. Gentile ebenfalls als Auslöser für neonatale Entzugssymptome genannt. Besonders häufige Symptome sind hierbei Tremor, Schlafprobleme, Tachypnoe, Tachykardie und Zyanose (78).

Tabelle 3: Veränderung der Neurotransmitter nach Substanzeinnahme ((angelehnt an (27)

Substanzen	Neurotransmitter	Symptome bei Entzug
Opioide Methamphetamine TCA SNRI	Noradrenalin ↑	Hyperthermie Hypertonie Tachykardie Tremor
Opioide	Corticotropin ↓	Hyperphagie Stress
Opioide Nikotin TCA SSRI SNRI	Acetylcholin ↓	Diarrhoe Erbrechen Schwitzen Gähnen Niesen

Alkohol		Instabile Körpertemperatur
Opioide Kokain Methamphetamine Nikotin SSRI SNRI	Dopamin ↑	Irritabilität Ängstlichkeit
Opioide Methamphetamine Nikotin TCA SSRI SNRI	Serotonin ↑	Schlafstörungen Schlaflosigkeit

## 1.5 Diagnose

Die Identifikation von Neugeborenen, die dem Risiko ausgesetzt sind, ein NAS zu entwickeln, ist von großer Bedeutung, um eine klinische Bewertung, eine frühe Intervention und eine Erleichterung der Symptome zu ermöglichen (21). Für die Risikoidentifikation, die Diagnosestellung des NAS bis hin zur Evaluierung des Schweregrades stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung:

### 1.5.1 Selbstreport

Die World Health Organization (WHO) empfiehlt dem klinischen Personal beim Umgang mit Schwangeren, eine verständnisvolle, integrierende Atmosphäre zu schaffen und eine multidisziplinäre Behandlung zu ermöglichen. Eine Beziehung zwischen medizinischem Personal und Schwangeren, basierend auf gegenseitigem Respekt und Empathie, fördert die Heilung, die Compliance und das Engagement beider Parteien (79). Ein solch aufgeschlossener und nicht urteilender Zugang erhöht die Bereitschaft, bei Befragung auf Drogenkonsum ehrlich zu antworten bzw. dies freiwillig anzugeben (21).

Die Studie von Ondersma et al. setzte sich 2019 mit verschiedenen Screening – Fragebögen auseinander. Es stehen Screening - Fragebögen zur Verfügung, die, unter anderem durch subtile Fragestellungen, Hinweise auf den Drogenkonsum während der Schwangerschaft geben sollen. Dazu zählt: das Substance Use Risk Profile–Pregnancy (SURP-P), der CRAFFT Screener (Akronym um Verhaltensweisen auf folgende Aspekte zu screenen: car, relax, alone, forget, friends and trouble), der Wayne Indirect Drug Use Screener (WIDUS) und der 5Ps-Screener (peers, parents, pregnancy, partner, past). Der WIDU-Screener ist am besten zum Nachweis von illegaler Drogen- und Opioideinnahme geeignet, jedoch kann keiner dieser Screening - Fragebögen sowohl eine gute Sensitivität, als auch eine gute Spezifität aufweisen (80).

### **1.5.2 Toxikologisches Screening**

Zusätzlich zum Selbstreport kann ein toxikologisches Screening der Mutter und des Fetus durchgeführt werden. Die Rate der positiven Ergebnisse ist beim toxikologischen Screening meist höher als jene der Selbstreporte. Hierfür können Proben des Harns, des Mekoniums, der Nabelschnur und der Haare des Neugeborenen entnommen werden. Am häufigsten werden Harn- und Mekoniumproben herangezogen und keiner dieser Methoden ist invasiv (21).

Im Review von 2016 schreibt Bell, dass die Niere gewisse Substanzen im Harn, auch viele Drogen, Medikamente und ihre Metabolite, konzentriert und diese so ausgeschieden werden. Mittels Immunoassay kann dadurch ein breites Spektrum an Substanzen wie Opioide, Alkohol, Amphetamin, Benzodiazepin, Barbiturate, Cannabinoide und Kokain im Harn nachgewiesen werden. Zur Bestätigung eines positiven Resultates wird eine Gaschromatographie mit Massenspektrometrie oder eine liquide Chromatographie mit Massenspektrometrie angewandt. Hierbei muss jedoch der zeitliche Zusammenhang beachtet werden. Alkohol kann nur für Stunden nachgewiesen werden; Opioide, Amphetamine, Benzodiazepine und Kokain für wenige Tage und Cannabinoide bis zu einer Woche (81).

Die Analyse von Proben aus dem Mekonium (der erste Stuhl des Neugeborenen) kann sowohl die Drogenexposition über längere Zeitspannen nachweisen und ist daher noch aussagekräftiger als Harnproben, als auch dafür geeignet, um chronische Drogenexposition nachzuweisen (27). Mekonium akkumuliert zwar schon ab einem Gestationsalter von 12 Wochen bis hin zur Geburt (81), die Exposition von

Drogen ist allerdings nur während der letzten zwei Trimester nachweisbar, laut Studie von Raffaelli et al. (27). Substanzen wie Amphetamin, Benzodiazepin, Kokain, Cannabinoide, Barbiturate, Buprenorphin, Oxycodon, Tramadol und weitere Opioide können durch ELISA im Mekonium nachgewiesen werden. Als Bestätigungstest wird wiederum eine Gaschromatographie mit Massenspektrometrie oder liquide Chromatographie mit Massenspektrometrie herangezogen (81).

Eine weitere Alternative ist die Nabelschnuruntersuchung, die jedoch insgesamt weniger sensitiv ist (27), außer bei Amphetaminen. Hierfür wurde eine höhere Sensitivität beobachtet als bei der Analyse vom Mekonium. Bei dieser Methode werden Proben der Nabelschnur mittels ELISA, liquider Massenspektrometrie oder Gaschromatographie mit Massenspektrometrie untersucht und ebenfalls die oben bereits erwähnten Substanzen nachgewiesen. Der Vorteil zur Mekoniumsuntersuchung ist, dass die Nabelschnur sofort als Testmatrix zur Verfügung steht, während die Analyse des Mekoniums erst nach ein paar Stunden möglich ist. Allerdings muss sich der Verdacht auf Drogenmissbrauch schon frühzeitig erhärtet haben, da ansonsten die Nabelschnur verworfen wird (81).

Bei maternalem Konsum von Narkotika, Cannabinoiden, Kokain und Kokain-Metaboliten im dritten Trimester, kann dies auch in den Kopfhaaren des Neugeborenen nachgewiesen werden (81). Hierfür werden 20 bis 50mg Haare benötigt, die knapp an der Kopfhaut abgeschnitten werden müssen (21). Der Drogennachweis kann bis zu drei Monate nach der Geburt erfolgen. Rezenter Drogenkonsum kurz vor der Geburt hingegen bleibt aufgrund des langsamen Haarwachstums meist unentdeckt. Diese Methode wird eher selten angewendet, da sie sehr kostenaufwendig ist und die Familien der Haarentnahme oftmals nicht zustimmen (81).

### **1.5.3 Finnegan NAS Score**

Der Finnegan NAS Score (FNASS) oder modifizierte Versionen davon sind die am weitesten verbreiteten und anerkanntesten Instrumente zur Diagnose und Beurteilung des Neonatalen Abstinenzsyndroms und gilt als Goldstandard (82, 83). Er wurde 1975 von der US-Amerikanerin und Neonatologin Dr. Loretta Finnegan und Kollegen als erster Score veröffentlicht, der die Zeichen und den Schweregrad vom neonatalen Opioidentzug charakterisiert. Er wurde ursprünglich als standardisiertes Scoring-System für die Forschung entwickelt, ist aber inzwischen auch zu klinischen Zwecken weit verbreitet (84). Der FNASS besteht aus 21 Parameter, um

gastrointestinale, neurologische und autonome Zeichen eines Entzugssyndroms zu erfassen (83).

Grob kann man die Parameter in drei Kategorien unterteilen:

1. Zentralnervöse Störungen:

Schrilles Schreien, Schlafstörungen, Tremor, erhöhter Muskeltonus, Hautabschürfungen, myoklonische Zuckungen, generalisierte Konvulsionen (85).

Hierbei können maximal 23 von insgesamt 45 Punkten erreicht werden und ist somit am schwersten gewichtet. Im modifiziertem FNASS wurde das Vorliegen eines hyperaktiven Moro reflexes entfernt, da es ein Zeichen zentralnervöser Hyperirritabilität und somit dem Auftreten von Tremor gleichbedeutend ist. Stattdessen wurden myoklonische Zuckungen hinzugefügt. Abschürfungen an Nase, Knien und Zehen wurden als Hautabschürfungen zusammengefasst, da inzwischen Neugeborene nicht mehr am Bauch schlafen sollten und Abschürfungen an vorderen Körperregionen so gut wie nicht mehr vorkommen (85).

2. Vasomotorische, respiratorische und metabolische Störungen:

Schwitzen, Hyperthermie, Gähnen, marmorierte Haut, verstopfte Nase, Niesen, Nasenflügelatmen, Atemfrequenz

Hierbei können 11 Punkte erreicht werden (86).

3. Gastrointestinale Störungen

Übermäßiges Saugen, Probleme beim Essen, Regurgitation, schwallartiges Erbrechen, wässrige Stühle

Hier können 11 Punkte erreicht werden (86).

Das Scoring wird routinemäßig alle 2 bis 4 Stunden durchgeführt (84). Ab einem Score von >8 oder der Summe zweier Scores von >12 sollte eine pharmakologische Behandlung in Betracht gezogen werden (83). Dies ist allerdings nur als Richtwert zu sehen. Die letztliche Entscheidung muss trotzdem individuell auf die Bedürfnisse des Neugeborenen abgestimmt werden (14).

In der retrospektiven Studie aus 2017 von Gomez Pomar et al. wurde die Anwendung eines simplifizierten Finnegan Scores erforscht. Dieser betrachtet nur 10 Parameter, nämlich: exzessives Schreien, Tremor (mild, moderat, schwer), erhöhter

Muskeltonus, Schlaf (<1 Stunde oder <2 bis 3 Stunden), verstopfte Nase, Atemfrequenz (<60), übermäßiges Saugen, Ernährungsschwierigkeiten, Regurgitation oder schwallartiges Erbrechen und dünner oder wässriger Stuhl. Die Ergebnisse korrelieren zum größten Teil mit dem normalen FNASS und ist somit eine gute und weniger komplexe Alternative (87).

Tabelle 4: Finnegan NAS Score (86)

System	Symptome	Score	AM						PM						Kommentare
<b>Störungen des ZNS</b>	Exzessives hoch-frequentes Schreien	2													Tägliches Gewicht:
	Kontinuierliches hoch-frequentes Schreien	3													
	Schlafen nach Essen < 1h	3													
	Schlafen nach Essen < 2h	2													
	Schlafen nach Essen < 3h	1													
	Hyperaktiver Moro-Reflex	2													
	Markant hyperaktiver Moro-Reflex	3													
	Milder Tremor bei Manipulationen	1													
	Moderater bis starker Tremor b. Manipulationen	2													
	Milder Tremor in Ruhe	3													
	Moderater bis starker Tremor in Ruhe	4													
	Erhöhter Muskeltonus	2													
Hautabschürfungen	1														
Schlafmyoklonien	3														
Krampfanfälle	5														
<b>Metabolische/vasomotorische/respiratorische Störungen</b>	Schwitzen	1													
	Fieber 37,2 – 38,2	1													
	Fieber > 38,4	2													
	Häufiges Gähnen	1													
	Marmorierte Haut	1													
	Verstopfte/fließende Nase	1													
	Häufiges Niesen	1													
	Nasenflügelatmen	2													
Atemfrequenz > 60/min	1														
Atemfrequenz > 60/min mit Retrak-tionen	2														
<b>GI-Trakt Störungen</b>	Exzessives Saugen	1													
	Trinkschwäche	2													
	Regurgitation	2													
	Erbrechen im Schwall	3													
	Dünner Stuhl	2													
Wässriger Stuhl	3														
Totaler Score															
Initialen des Untersuchers/ der Untersucherin															

### 1.5.4 Weitere Scores

MOTHER NAS Score: Das ist eine modifizierte Version des FNAS - Scores. Hierbei wird das Vorhandensein von myoklonischen Zuckungen, marmorierter Haut und übermäßigem Saugen nicht erfasst, hingegen erhöhte Irritabilität und reduzierte Gewichtszunahme hinzugefügt (88).

Lipsitz tool: Dieser Score wurde fast zeitgleich, wie der FNASS im Jahr 1975 von Dr. Philip Lipsitz veröffentlicht (89). Ein großer Kritikpunkt des FNASS ist laut dem Review von Schiff und Grossmann, dass Symptome wie häufiges Gähnen, verstopfte Nase und Niesen keine entzugsspezifischen Symptome sind und trotzdem die Entscheidung für oder gegen eine pharmakologische Therapie beeinflussen (84). Der Lipsitz Score ist um einiges weniger komplex und konzentriert sich eher auf zentralnervöse und respiratorische Störungen (89), die spezifischer für ein Entzugsgeschehen sind (84).

Tabelle 5: Lipsitz Score (89)

Symptome	Score			
	0	1	2	3
Tremor	normal	Minimal erhöht bei Hunger oder Störung	Moderat bis stark erhöht in Ruhe, Besserung bei Zuwendung oder Nahrungsaufnahme	Moderat bis stark erhöht in Ruhe, Entwicklung zu anfallsartigen Bewegungen
Irritabilität (exzessives Schreien)	keine	Leicht erhöht	Moderat bis stark erhöht bei Manipulationen oder Hunger	Erhöht auch in Ruhe
Reflexe	normal	erhöht	Markant erhöht	
Stuhl	normal	Explosiv, aber nicht häufig	Explosiv; > 8/Tag	
Muskeltonus	normal	erhöht	Steifheit	
Hautabschürfungen	keine	Erythem bei Knien und Ellbogen	Hautrisse	
Atemfrequenz	< 55/min	55-75	76 - 95	
Wiederholtes Niesen	nein	ja		
Wiederholtes Gähnen	nein	ja		
Erbrechen	nein	ja		
Fieber	nein	ja		

ESC-Methode: Diesen neuen Zugang zur Evaluierung des Schweregrades und der Notwendigkeit einer pharmakologischen Therapie wurde 2018 von Grossman et al. veröffentlicht. ESC ist ein Akronym für „Eat, Sleep, Console“. Nimmt das Neugeborene mindesten 30g Nahrung oder Muttermilch zu sich, schläft es ungestört länger als eine Stunde und kann es bei Schreien innerhalb von 10 Minuten beruhigt bzw. getröstet werden, wird das therapeutische Management als ausreichend eingestuft. Trifft einer dieser Parameter nicht zu, werden zuerst die nicht-pharmakologischen, dann die pharmakologischen Interventionen erhöht. Wenn die Neugeborenen nach 4 bis 7 Tagen 24 Stunden lang normal essen, schlafen und sich trösten lassen, können sie entlassen werden.

Grossman et al. verglichen alle Interventionen, die aufgrund der ESC-Methode unternommen worden sind, mit jenen, die theoretisch mit dem FNASS unternommen worden wären. Das Ergebnis war, dass nur 12% der Neugeborenen, die mit der ESC-Methode evaluiert wurden, Morphin erhielten, während bei einer Bewertung mit dem FNASS 62% Morphin erhalten hätten. Im Durchschnitt dauerte der Krankenhausaufenthalt 6 Tage mit der ESC-Methode, beim Einsatz vom FNASS hätte dieser mindestens 16 Tage gedauert (90). Jedoch ist zu beachten, dass die Patient\*innengruppe sehr klein war (n=50) und dass es keine Kontrollgruppe gab, sondern die Ergebnisse mittels FNASS nur geschätzt wurden.

Sollte sich die Überlegenheit dieser Methode hinsichtlich der reduzierten Anzahl an pharmakologischen Interventionen und kürzeren Krankenhausaufenthalten in weiteren Studien bestätigen, hätte die Etablierung davon in den klinischen Alltag den zusätzlichen Vorteil, dass mit der ESC-Methode der Zustand des Neugeborenen sofort evaluiert und innerhalb von 10 Minuten behandelt werden kann, während die Durchführung des FNASS länger dauert und nur zu festgelegten Zeiten erfasst wird (84).

## **1.6 Differentialdiagnosen, Komorbiditäten und Mortalität**

Ein wichtiger Aspekt ist, dass Symptome des Neonatalen Abstinenzsyndroms auch von anderen, teils schweren Erkrankungen verursacht werden könnten und daher nicht ohne sorgsame Bewertung und Diagnostik, einem Entzugsgeschehnis zugeordnet werden dürfen, selbst bei bekannter Drogenexposition (30).

Die Ursache von NAS-assoziierten Symptomen wie marmorierte Haut aufgrund von autonomer Instabilität, Schwitzen, Temperaturänderungen, Fieber und Tachypnoe könnten in Wirklichkeit auch aufgrund einer Sepsis vorliegen (91). Irritabilität kann ebenso bei Hirnschäden oder gastroösophagealen Reflux auftreten; Fieber bei Hyperthyreose; Hypoglykämie und Hypokalzämie können zu Zuckungen und Zittern führen und Probleme beim Essen können auf oral-motorische Störungen und kongenitale Anomalien hinweisen. Beim Auftreten von Krampfanfällen muss immer abgeklärt werden, ob es sich nicht eigentlich um eine ZNS-Infektion, hypoxisch-ischämische Enzephalopathie oder Elektrolytstörungen handelt (92).

Die wichtigsten Differentialdiagnosen vom NAS sind:

- Neonatale Sepsis
- Hypocalzämie
- Hypoglykämie
- Neonatale hypoxisch-ischämische Enzephalopathie
- Intrakranielle Blutungen
- Hyperthyreose
- Polycythaemia vera/Hyperviskositätssyndrom

(30)

Auch bei gesicherter NAS-Diagnose muss das erhöhte Infektionsrisiko und das Auftreten von Komorbiditäten in Betracht gezogen werden (19). Drogenbedingte Frühgeburtlichkeit kann mit zerebraler Unreife, Atemnotsyndrom und Ernährungsschwierigkeiten assoziiert sein (14). Auch wenn es hinsichtlich der Teratogenität von Opioiden noch offene Fragen gibt (23), führen viele illegale Substanzen zu intrauterinen Wachstumsretardierung, Mikrozephalie, respiratorischen Fehlbildungen und zu einem gestörten Glucose- und Elektrolythaushalt (14). Vucinovic et al. beobachtete 2008, dass das Risiko für kongenitale Fehlbildungen unter Drogenexposition 4-mal größer ist als bei anderen Neugeborenen (93). Das Mekoniumaspirationssyndrom, Asphyxie und Ernährungsschwierigkeiten sind weitere häufige Komplikationen (94).

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, gibt es unter drogenkonsumierenden Schwangeren eine verhältnismäßig große Prävalenz an Infektionskrankheiten, wie HIV, Hepatitis B und C, Amnioninfektionssyndrom und konnatale Lues. Diese können vertikal auf das Neugeborene übertragen werden und neben dem NAS eine Behandlung erfordern (95). Die Kohortenstudie von Witt et al. verglich 2017 die Mortalität einer Gruppe von Neugeborenen mit NAS und einer Gruppe von Neugeborenen ohne NAS. Sie fanden heraus, dass die Mortalität der NAS-Gruppe bei 1% lag und bei der Vergleichsgruppe bei 0,29%. Laut diesen Resultaten ist das Mortalitätsrisiko um das 3,4-fache erhöht (96).

## 1.7 Prävention

Die primäre Prävention soll verhindern, dass es überhaupt erst zur Ausbildung eines Abstinenzsyndroms kommt. Gelingt es dem klinischen Personal, eine offene und vertrauensvolle Atmosphäre zu schaffen, fördert dies die Bereitschaft der Schwangeren, ehrliche Angaben über ihren Medikamenten- und Drogenkonsum zu machen (21). Eine genaue Anamnese über Genussmittel- und Drogenkonsum, sexuellen und emotionalen Missbrauch und familiäre Suchterkrankungen sind hilfreich zur Risikoidentifikation (97).

Nach der Identifikation von Risikopatientinnen bzw. vor der Verschreibung kritischer Medikamente ist mit den Betroffenen eine ausführliche Aufklärung über die möglichen Risiken und Konsequenzen für das ungeborene Kind durchzuführen. Die qualitative Studie von Frazer et al. ergab, dass bei den werdenden Müttern meist der Wunsch, ihrem Kind ein besseres Leben zu ermöglichen, in vielen Fällen die Motivation ist, ihren Lebensstil zu ändern, erhöht (98).

Dies hat laut dem Review von Wabuye et al. nicht nur gesundheitliche Vorteile, sondern auch soziale, da Drogenabusus oft mit Kindesmissbrauch, Vernachlässigung der elterlichen Pflichten, Verstößen gegen das Gesetz und Verlust des Sorgerechts verbunden ist (99).

Zur Behandlung von Opioidsuchterkrankten wird eine Substitutionstherapie mit Buprenorphin oder Methadon eingeleitet (dies würde jedoch einer sekundären Präventionsmaßnahme entsprechen, da auch Methadon und Buprenorphin Auslöser eines NAS sein können und nur die Entzugssymptome lindern) (100).

Das Management einer Cannabisstörung stellt eine Kombination aus kognitiv-behavioraler Therapien, Motivationsförderung und sozialer Unterstützung dar (101).

Bei Alkoholismus wird meist eine stufenweise Entwöhnung bis zur völligen Abstinenz angestrebt. Nur wenige Suchterkrankte benötigen pharmakologische Interventionen (102). Zur Nikotinentwöhnung werden psychosoziale Therapie, Nikotinpflaster, -inhaler, -kaugummi, -lutschtabletten oder -nasensprays angewendet oder Substanzen wie Vareniclin und Bupropion (103).

## **2 Zielsetzung**

Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es, die verschiedenen nicht-pharmakologischen und pharmakologischen Therapiemöglichkeiten zu sammeln und zu beschreiben. Schließlich soll herausgefunden werden, durch welche Therapien und Wirkstoffe, jene Neugeborenen mit NAS, den bestmöglichen und kürzesten Behandlungsverlauf aufweisen, um eine Verbesserung der Lebensqualität der Neonaten und eine Entlastung der Eltern und des Gesundheitssystems zu erzielen.

Die Therapien werden hinsichtlich des Medikamentenbedarfes, der Therapiedauer und der Krankenhausaufenthaltsdauer miteinander verglichen. Jene Parameter hängen wiederum von der Höhe der verschiedenen bereits erwähnten NAS-Scores ab. Weiters sollen Risiken und Nebenwirkungen der Therapieoptionen, wenn denn solche bekannt sind, in die Beurteilung miteinfließen.

Obwohl sich vermutlich herausstellen wird, dass manche Therapiemöglichkeiten anderen überlegen sind, ist anzunehmen, dass es, vor allem in Bezug auf die nicht-pharmakologischen Maßnahmen, nicht möglich oder nicht nötig sein wird, eine Empfehlung für nur eine einzige Therapieoption auszusprechen.

### 3 Methoden

Für diese Diplomarbeit wurde eine Literaturrecherche in Form eines narrativen Reviews durchgeführt. Für die Beantwortung der Forschungsfrage wurde auf aktuelle Fachzeitschriften, Fachbücher und Onlinedatenbanken zurückgegriffen. Es wurden Datenbanken wie Pubmed, OvidSP, UpToDate, Google Scholar, clinicaltrial.gov und Pschyrembel Online verwendet. Für die Arbeit wurden aktuelle Leitlinien, Artikel, Reviews, klinische Studien sowie Buchinhalte in deutscher und englischer Sprache als Informationsquellen herangezogen und entsprechend zitiert.

In den erwähnten Datenbanken wurden anhand des Operators „or“ alle Synonyme des Neonatalen Entzugssyndroms miteingeschlossen (neonatal abstinence syndrome, NAS, Neonatales Entzugssyndrom, neonatal withdrawal). Mit dem Operator „and“ wurden zuerst oberflächlich die im Raum stehenden auslösenden Substanzen (etiology „or“ causes) herausgefunden und danach mit dem Suchbegriff „NAS „or“ neonatal withdrawal „or“ neonatal abstinence syndrome „or“ neonatales Entzugssyndrom „and“ auslösende Substanz“ alle aufscheinenden Papers analysiert und, bei Vorhandensein von statistisch signifikanten Ergebnissen, miteinbezogen.

Im Kapitel der Therapieoptionen wurde gleich vorgegangen. Es wurde mit allen Synonymen des NAS (mit dem Operator „or“) nach Therapien (mit dem Operator „and“) gesucht und danach die einzelnen Interventionen abgefragt, mit dem Suchbegriff „NAS „or“ neonatal withdrawal „or“ neonatal abstinence syndrome „or“ neonatales Entzugssyndrom „and“ spezifische Intervention“.

Gab es bei den auslösenden Substanzen oder Interventionen ebenfalls Synonyme, wurden diese mit dem Operator „or“ miteinbezogen.

Wenn der Medikamentenbedarf, die Therapiedauer und der Krankenhausaufenthalt Parameter der Studien darstellten, wurden die Ergebnisse in dieser Diplomarbeit miteinander verglichen. Auch wenn jene Kriterien in den Studien keine Parameter waren, wurden die Therapieoptionen zumindest erwähnt, um möglichst alle publizierten Behandlungsmöglichkeiten aufzuzeigen. Ein quantitativer Vergleich war hierbei jedoch nicht möglich.

## **4 Hauptteil**

### **4.1 Therapie**

Zur Behandlung des Neonatalen Abstinenzsyndroms stehen pharmakologische und nicht pharmakologische Interventionen zur Verfügung. Bevor zu Medikamenten gegriffen wird, sollten laut der systematischen Meta-Analyse von MacVicar und Kelly aus dem Jahr 2019, die nicht-pharmakologischen Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft werden, um mögliche Nebenwirkungen zu verhindern (104).

Die World Health Organization empfiehlt eine stationäre Beobachtung von jenen Patient\*innen, die das Risiko haben ein NAS zu entwickeln; die Durchführung unterstützender, nicht pharmakologischer Maßnahmen und bei Bedarf die Einleitung einer pharmakologischen Therapie (105).

Die Notwendigkeit einer pharmakologischen Therapie wird mit höheren Ergebnissen der diagnostischen Scores angezeigt (meistens des Finnegan Scores) und somit mit einem höheren Schweregrad der Ausprägung des NAS assoziiert (83).

#### **4.1.1 Nicht pharmakologische Therapie**

##### **4.1.1.1 Räumliche Zusammenlegung von Mutter und Kind**

Nach der Geburt werden Risikopatient\*innen, wie alle anderen Neugeborenen auch, auf die neonatologische Station verlegt, um eine intensive Pflege und eine ruhige, lichtgedämmte Umgebung zu ermöglichen (106). Auch wenn es in manchen Teilen der USA immer üblicher wird, dass Mutter und Kind im gleichen Zimmer untergebracht werden (107), wird in den österreichischen Kinderkliniken zwar auf einen intensiven körperlichen Eltern-Kind-Kontakt, ein 24h Besuchsrecht und Elternbildung zur Förderung der Eltern-Kind-Beziehung wert gelegt, doch eine räumliche Zusammenlegung von Mutter und Kind ist noch nicht Standard (108, 109).

Alle Studien, die momentan in der Datenbank PubMed zum Thema „rooming-in“ zur Behandlung des NAS zu finden sind, zeigen signifikante Verbesserungen in Bezug auf die Rate und Dauer der pharmakologischen Behandlungen und des Krankenhausaufenthaltes (106, 107, 110, 111, 112, 113).

Laut der Studie von McKnight et al. sank der Bedarf an pharmakologischen Interventionen von 83,3% auf 15% und der Krankenhausaufenthalt sank von 24 Tagen auf 3 Tage. Die Teilnehmerzahl betrug allerdings nur 44 Neugeborene (107).

2018 wurde eine Metaanalyse von MacMillan et al. von 6 Studien durchgeführt, die den Effekt von „rooming-in“ untersucht haben. Die Resultate zeigen, dass diese Maßnahme den Bedarf einer medikamentösen Therapie um 63-73% senkt (RR=0,27-037) (112).

Die Dauer der medikamentösen Behandlung sank laut Studien zwischen 6 (111) und 12 Tage (106) und der Krankenhausaufenthalt verkürzte sich im Durchschnitt um 10 (106) bis 12 Tage in den „rooming-in“ – Gruppen (112).

Saiki et al. veröffentlichten 2010, dass nur 11% der rooming-in-Gruppe Medikamente benötigten und 45% jener Neugeborener, die auf die Station für Neonatologie verlegt wurden. Die gestillten Neugeborenen mussten 7,3, statt 12,7 Tage behandelt werden und die Krankenhausaufenthalte waren ebenfalls kürzer (15,9 Tage versus 19,8 Tage) (113).

Abrahams et al. zeigten weiters auf, dass vor allem die Häufigkeit von Diarrhoe, Erbrechen und untröstlichem Schreien stark abnahmen (106).

Bei der Durchführung der Studie von Holmes et al. 2016 reduzierte sich die Morphingesamtdosis von 13,7mg auf 6,6mg pro behandelten Neugeborenen (-52%), das zusammen mit seiner Mutter untergebracht war. Die Krankenhausaufenthaltsdauer der Neugeborenen, die keine medikamentöse Behandlung benötigten, blieb in der „rooming-in“-Gruppe gleich: Sie konnten nicht früher entlassen werden. Der Bedarf an zusätzlicher Medikation neben Morphin (Clonidin oder Phenobarbital) sank von 13% auf 2%. Es traten keine unerwünschten Ereignisse oder Nebenwirkungen auf (110).

Ein zusätzlicher Vorteil dürfte der Rückgang von Neugeborenen, die in Pflegefamilien landen, sein (111).

Zusätzlich zur räumlichen Zusammenlegung von Mutter und Kind, sollte der Raum laut Velez and Jansson, in dem sich das Neugeborene aufhält, ruhig und das Licht matt/dämmrig sein; zudem sollte es sanft und mit nicht zu schnellen Bewegungen behandelt werden (92).

#### **4.1.1.2 Stillen**

Die momentanen Guidelines sprechen sich für das Stillen von Neugeborenen mit Neonatalem Abstinenzsyndrom aus, sofern es keine Kontraindikationen gibt (105). Laut der Academy of Breastfeeding Medicine sollte den Müttern trotz Substitutions-therapie mit Methadon oder Buprenorphin und Tabakkonsum angeraten werden zu stillen (114). Laut dem Review von Homes et al. 2017 ist es allerdings bei Marihuana Konsum, 2 Stunden nach Alkoholkonsum, bei Polytoxikomanie und bei einem positiven toxikologischen Screening abzuraten (115).

In den Reviews von Krol und Grossmann und McQueen et al. werden Stillen nicht nur positive Kurz- und Langzeiteffekte hinsichtlich der Gedächtnisfähigkeit, Sprachfähigkeiten, Intelligenzentwicklung, Stressreduktion bei Kind und Mutter und der kognitiven Entwicklung zugeschrieben (116), sondern auch eine Verbesserung der Mutter-Kind-Beziehung, des Selbstbewusstseins der Mutter und die Linderung all-fälliger Scham- und Schuldgefühle. Zudem soll Stillen die Symptome des NAS dämpfen, reduziert den Bedarf an medikamentösen Therapien und die Krankenhausaufenthaltsdauer (117). Das Maß an Effektivität auf Bezug der Behandlung des NAS variiert laut Literatur stark und erschwert daher, eine eindeutige Aussage zu machen.

In der retrospektiven Studie von Abdel-Latif et al. mussten 52,9% der mit Muttermilch ernährten Neugeborenen pharmakologisch behandelt werden, in der Kontrollgruppe 79%. Der Krankenhausaufenthalt verkürzte sich um 5 Tage auf 14,7 Tage. Die Behandlungsdauer verkürzte sich ebenfalls, dieser Wert erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (118).

In der Still-Gruppe, in der Studie 2011 von McQueen et al., benötigten 17% eine pharmakologische Intervention, während es in der Kontrollgruppe 40,2% waren. Eine Limitation der Studie ist die kleine Fallzahl: sie umfasste nur 28 Neugeborene (119). O`Connor et al. vermerkten zwar ebenfalls einen verminderten Bedarf an Medikamenten und einen kürzeren Krankenhausaufenthalt, jedoch waren diese Ergebnisse statistisch nicht signifikant (120). Auch Welle-Strand et al. fanden keinen statistisch signifikant verminderten Bedarf an Medikamenten bei Ernährung mit Muttermilch, jedoch eine statistisch relevante kürzere Behandlungsdauer von 28,6 Tagen statt 46,7 Tagen (121).

Jansson et al. fanden sowohl in der Studie aus 2008, als auch in jener aus 2016 heraus, dass bei mit Methadon oder Buprenorphin substituierten Frauen, kleine

Mengen über die Muttermilch vom Gastrointestinaltrakt des Babys absorbiert werden (122, 123). Der häufigste Auslöser für das NAS ist der illegale maternale Opioidkonsum, weshalb sich viele der betroffenen Mütter einer Substitutionstherapie unterziehen müssen (124).

Die über die Muttermilch übertragenen Opioide – trotz der kleinen Mengen – könnten dafür mitverantwortlich sein, dass Stillen die Ausprägung der Entzugserscheinungen beim Neugeborenen mildern (118).

#### **4.1.1.3 Skin-to-Skin Kontakt (SSC)**

Unter Skin-to-Skin Kontakt versteht man die Platzierung des Neugeborenen auf die Brust der Mutter direkt nach der Geburt für mindestens eine Stunde. Im Optimalfall wird im Zuge dessen auch zum ersten Mal gestillt.

Eine Metaanalyse von 38 randomisiert-kontrollierten Studien mit insgesamt 3472 (gesunden) Neugeborenen ergab, dass SSC die Stillbereitschaft als auch die Stilldauer erhöht. Kommt es nach der Geburt zu SSC, ist es um das 1,3-fache wahrscheinlicher, dass das Neugeborene gestillt werden kann. In den ersten 1 bis 4 Monaten nach der Geburt ist es nach SCC um das 1,24-fache wahrscheinlicher, dass weiterhin gestillt wird. Im Durchschnitt war die Stillzeit um 43 Tage länger. Neugeborene mit SSC wiesen auch eine größere kardiorespiratorische Stabilität auf. Dies wurde mit dem SCRIP-Score eruiert, der die Herzfrequenz, die Atemfrequenz und die Sauerstoffsättigung bewertet. Neugeborene unter SSC erzielten insgesamt höhere Scores und somit niedrigere Herz- und Atemfrequenzen (125).

Weiters sinkt die Gefahr des Auftretens einer Infektion und schweren Sepsis und die Neugeborenen sind ruhiger und schreien seltener (126).

Laut der qualitativen Studie von Alenchery et al. kommt SSC trotz der positiven Effekte in der klinischen Praxis nicht immer zur Anwendung. Gründe hierfür reichen von Zeitmangel bzw. fehlendem Personal, mangelndem Wissen darüber, fehlender Glaube daran, bis hin zu fehlender Motivation (127). Kostandy und Ludington-Hoe empfehlen in ihrem Review 2019, dass Maßnahmen zur vermehrten Etablierung dieser einfachen Intervention gesetzt werden sollten, als auch, dass das Bewusstsein beim klinischen Personal über dessen Vorteile gestärkt werden sollte (128).

Bei Neugeborenen mit NAS, die nach einer Entzugsmedikation von einem Elternteil getragen wurden, konnte eine laut Williams et al. 2020 eine Abnahme der Herzfrequenz von 16 Schlägen pro Minute verzeichnet werden. Wurden sie von Personen,

die nicht der Familie angehörten, getragen, nahm sie um 5 Schläge pro Minute ab, unabhängig davon, ob davor eine medikamentöse Therapie durchgeführt wurde oder nicht. Somit könnte durch viermalig tägliches 20 - minütiges Tragen, selbst durch nicht familiäre Erwachsene, die Herzfrequenz in einer 24-Stunden Periode um 16 Schläge pro Minute reduziert werden, sprich 2640 Kontraktionen pro Tag (129).

Eine andere Studie, von McGlothen-Bell et al. ging auf den psychischen Effekt von SSC auf Mutter und Kind ein. Dabei berichten die Beteiligten, trotz anfänglicher Skepsis, über dessen Wirksamkeit, über den vorteiligen Effekt in der Therapie, darüber, dass Mutter und Kind sich dabei besser kennenlernen, die Mutter-Kind-Bindung gestärkt wird, dass das schlechte Gewissen etwas nachlässt und dies wiederum zu mehr Selbstbewusstsein im neuen Dasein als Elternteil führt (130).

#### **4.1.1.4 Akupunktur und Fußreflexzonenmassage**

Eine wichtige Indikation der Akupunktur parallel zur pharmakologischen Therapie bei Neugeborenen ist das Neonatale Abstinenzsyndrom (131). Im Review von Jackson et al. geht hervor, dass verschiedene Arten von Akupunktur angewandt werden können: Akupunktur mit Nadeln, mit Laser, Akupressur, magnetische Akupunktur und eine Kombination von Nadeln und Akupressur. Es können Akupunkturpunkte am ganzen Körper, nur im Bereich des Ohres oder eine Kombination aus beidem herangezogen werden (132).

Akupunktur mit Laser ist sicher, schmerzlos, nicht invasiv und eliminiert das Infektionsrisiko (133). Raith et al. erforschten 2015 in der randomisiert-kontrollierten Studie die Wirkung von Akupunktur mit einem Laser mit einer Wellenlänge von 675 nm und einer Leistung von 10 mW. Die betroffenen Ohrenakupunkturpunkte waren: der sympathische Punkt, Shen Men Punkt, Nierenpunkt 95, Leberpunkt 97 und Lungenpunkt 101. Zusätzlich wurden 4 weitere Punkte herangezogen: der LR3 Punkt, LI 4 Punkt, Nierenpunkt 3 und der Herzpunkt 7.

Die Akupunktur-Gruppe musste aufgrund ihres Finnegan Scores 28 Tage lang behandelt werden, die Kontrollgruppe 39 Tage. Damit einhergehend war auch der Krankenhausaufenthalt kürzer: Die Akupunktur-Gruppe verbrachte nur 35 Tage im Krankenhaus, während es bei der Kontrollgruppe 50 Tage waren. Die Ergebnisse erreichten statistische Signifikanz, obwohl pro Gruppe nur 14 Studienteilnehmer waren. Unterschiede zwischen dem höchsten Score und der maximalen

Morphinmenge zwischen den beiden Gruppen gab es nicht. Die Behandlung hatte keine Hautauffälligkeiten, Stressreaktionen oder Unannehmlichkeiten für das Neugeborene zur Folge (134).

2019 wurde von Sajadi et al. die Effektivität von Akupunktur und Fußreflexzonenmassage erforscht und miteinander verglichen. Die Gruppe, die mittels Nadeln akupunktiert wurde, hatte im Durchschnitt vor der Behandlung eine FNASS von 9,7, 15 Minuten danach einen Score von 8,7 bzw. 7,32 nach 24 Stunden. Bei der Fußreflexzonenmassage betrug der FNASS vor der Behandlung im Mittel 10,32 und nach der Behandlung 7,87 (135). Der Bedarf einer pharmakologischen Therapie wurde nicht ermittelt; da diese aber in den meisten Fällen erst ab einem FNASS von 8 bzw. der Summe zweier Scores von über 12 initiiert wird (83), kann davon ausgegangen werden, dass in beiden Gruppen weniger medikamentöse Interventionen notwendig waren. Die Unterschiede zwischen der Effektivität von Akupunktur und Fußreflexzonenmassage waren statistisch nicht signifikant. Ein Grund dafür dürfte die kleine Teilnehmerzahl von 31 Personen sein (135).

Bei Akupressur werden ebenfalls Akupunkturpunkte stimuliert, jedoch mit äußerer Druckanwendung durch Finger- oder Knöchelmassage (136). Schwartz et al. untersuchten die Wirksamkeit von aurikularer Akupressur. Hierbei wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Krankenhausaufenthaltslänge oder der benötigten Menge an Medikamenten festgestellt. Die Notwendigkeit pharmakologischer Therapien tendierte in der Akupressur-Gruppe dazu, etwas niedriger zu sein, aber ohne statistische Signifikanz. Trotzdem konnte in der Studie nachgewiesen werden, dass keine unerwünschten Ereignisse auftraten und daher Sicherheit gewährleistet werden kann. Weiters wurde beobachtet, dass alle teilgenommenen Neugeborenen einen kürzeren Krankenhausaufenthalt hatten als vergleichbare Populationen (22,5 Tage versus 40 Tage). Dies könnte an dem intensivierten Kontakt zwischen Neugeborenen und Pflegepersonal, Studienpersonal und Eltern liegen (137).

Die meisten Studien über Akupunktur und Akupressur wiesen sehr kleine Fallzahlen auf und sollten daher mit größeren Stichprobenzahlen wiederholt werden.

Die Effektivität eines ganzheitlichen Therapiekonzeptes wurde 2018 von Wachman et al. erforscht und zeigte nach den Interventionen drastische Verbesserungen der Zustände der 85 Neugeborenen auf. Hierfür wurden folgende Maßnahmen mit

hoher Achtsamkeit durchgeführt: Anwesenheit der Eltern bzw. rooming-in der Mutter, skin-to-skin-Kontakt, Stillen, ruhige Umgebung, Massagen, Aufklärung des medizinischen Personals und der Eltern, Methadon-Behandlung erst nach Optimierung der nicht-pharmakologischen Maßnahmen, Eat-Sleep-Console-Methode und Förderung des Körperkontaktes zu Eltern und Familie.

Danach mussten statt 87,1% der Neugeborenen nur mehr 40% pharmakologisch behandelt werden; die Behandlungsdauer verkürzte sich von 16,2 Tagen auf 12,7 Tage; der Bedarf an zusätzlicher Medikation (Phenobarbital oder Clonidin) sank von 33,6% auf 2,4% und die Krankenhausaufenthaltsdauer reduzierte sich um 6 Tage auf 11,3 Tage (138).

#### **4.1.2 Pharmakologische Therapie**

Die American Academy of Pediatrics führt Opiode zur medikamentösen Therapie vom NAS als first-line Behandlung an. Dazu zählen Morphin, Methadon und Buprenorphin. Alternativ oder zusätzlich können Sedativa, wie Phenobarbital und Diazepam, oder alpha2-Agonisten wie Clonidin eingesetzt werden (139). Ab einem Score von >8 oder der Summe zweier Scores von >12 sollte eine pharmakologische Behandlung in Betracht gezogen werden (83), denn ein mangelhaft behandeltes NAS kann laut Review von Kraft et al. zu Wachstums- und Entwicklungsstörungen führen und sekundär zu einer schlechten Mutter-Kind-Bindung. Weiters kann es auch zu Unwohlsein des Neugeborenen und Krampfanfällen kommen (140).

##### **4.1.2.1 Morphin**

Morphin ist ein Agonist des  $\mu$ -Opioid-Rezeptors und der am häufigsten angewandte Wirkstoff zur Behandlung des NAS: in den USA wird er in 80% der Zentren primär eingesetzt. Zur Dosierung von Morphinlösungen gibt es zwei Ansätze. Entweder wird mit einer Dosis von 0,07 mg/kg alle 3-4 Stunden gestartet, mit entsprechender Erhöhung bei zu geringem Therapieerfolg, oder die Dosis wird vom Finnegan Score abhängig gemacht (141). In den meisten Studien wird in den Kontrollgruppen Morphin angewandt.

#### **4.1.2.2 Methadon**

Laut der Metaanalyse von Lee et al. ist Methadon neben Morphin der am zweithäufigsten eingesetzte Wirkstoff (142). Er ist ein long-acting  $\mu$ -Opioid-Agonist und hat auch eine antagonistische Wirkung auf NMDA-Rezeptoren (ob dies tatsächlich einen positiven Effekt auf den Entzug der Neugeborenen hat, ist noch nicht geklärt) (141).

Abgestimmt auf das pharmakokinetische Profil beträgt die optimale Initialdosis 0,1 mg/kg alle 6 Stunden (143), seltener wird die Dosis auch auf die Symptomatik (Finnegan Score) abgestimmt (142).

Die längere Halbwertszeit von Methadon im Vergleich zu Morphin hat konsistentere Blutspiegel zur Folge, was einen sanfteren Entzug ermöglicht. Jedoch werden dadurch Dosisadjustierungen erschwert bzw. sind weniger schnell möglich (142).

Studien und Meta-Analysen haben gezeigt, dass Methadon verglichen mit Morphin keine kürzere Behandlungsdauer oder kürzeren Krankenhausaufenthalt zur Folge hat (142, 144).

Davis et al. hingegen verzeichneten einen 23% Rückgang der Behandlungsdauer (11,5 vs. 15 Tage) und einen 16% kürzeren Krankenhausaufenthalt (16 vs. 19 Tage) (145).

Einigkeit besteht allerdings über den reduzierten Bedarf an Zusatzmedikation. Jene Neugeborene, die mit Morphin behandelt wurden, hatten ein 1,5-mal höheres relatives Risiko, weitere Medikamente zu benötigen (142).

Burke und Beckwith verglichen außerdem die frühe Entwicklung von Neugeborenen bei Methadon und Morphin. Sie wurden vergleichend bezüglich ihrer kognitiven, sprachlichen und motorischen Fähigkeiten untersucht. Jene Neugeborenen, die mit Morphin behandelt wurden, erzielten signifikant höhere kognitive und motorische Scores als jene in der Methadon-Gruppe (146).

#### **4.1.2.3 Buprenorphin**

Buprenorphin hat eine lange Halbwertszeit, wodurch laut dem Review von Mangat et al. eine ein- bis zweimal tägliche Einnahme möglich ist. Es ist ein partieller  $\mu$ -Opioid Agonist und weist daher ein sehr gutes Sicherheitsprofil auf, verglichen mit dem kompletten Agonisten Methadon (147).

Moore et al. wiesen in deren Studie über die Pharmakokinetik von Buprenorphin zur Behandlung von NAS nach, dass die optimale Initialdosis 15-20  $\mu$ g/kg alle 8

Stunden beträgt und konnte innerhalb von 2 Tagen beim Großteil der Proband\*innen auf 0,8 ng/mL reduziert werden (148).

Kraft et al. verglichen 2011 und 2017 die Wirksamkeit von Buprenorphin im Vergleich zu Morphin. Bereits 2011 schnitt die Gruppe der Neugeborenen, die sublingual mit Buprenorphin behandelt wurden, deutlich besser ab. Die Therapiedauer mit Buprenorphin war um 15 Tage bzw. um 40% kürzer als mit Morphin (23 vs. 38 Tage). Die Krankenhausaufenthalt reduzierte sich um 24% (32 vs. 42 Tage). In der Buprenorphin-Gruppe bestand bei 3 von 12 Neugeborenen der Bedarf an zusätzlicher Medikation (Phenobarbital), in der Morphin-Gruppe nur bei einem Neugeborenen. Unerwünschte Nebeneffekte, die mit der Therapie in Zusammenhang hätten gebracht werden können, wurden nicht gefunden (149).

In der Studie aus dem Jahr 2017 war die Anzahl der Neugeborenen (n=63), als auch die Unterschiede der Ergebnisse größer. Die Therapiedauer betrug bei den mit Morphin behandelten Neugeborenen im Durchschnitt 28 Tage und bei jenen mit Buprenorphin 15 Tage (-46%). Der Krankenhausaufenthalt reduzierte sich um 36% (21 vs. 33 Tage). Es musste in 15% der Fälle neben Buprenorphin und in 23% der Fälle neben Morphin zusätzlich Phenobarbital verabreicht werden. 13 unerwünschte Ereignisse wurden bei 7 Neugeborenen der Buprenorphin-Gruppe verzeichnet und 10 bei 8 Neugeborenen in der Morphin-Gruppe. In der Morphin-Gruppe war die Atemfrequenz etwas niedriger, jedoch dafür der Gewichtsverlust geringer - signifikante Unterschiede wurden jedoch nicht festgestellt (88).

Eine Kohortenstudie von Hall et al. hat 2016 die Wirkung von Methadon und Buprenorphin zur Behandlung vom NAS miteinander verglichen. Dabei betrug die Dauer der Therapie mit Methadon 14 Tage und mit Buprenorphin 9 Tage (-36%). Der Krankenhausaufenthalt war in der Buprenorphin ebenfalls um 21% kürzer (16 vs. 21 Tage). Es gab keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Bedarfs an Zusatzmedikation. Die Teilnehmerzahlen der beiden Gruppen waren sehr unausgeglichen. In der Kontrollgruppe (Methadon) befanden sich 163 Neugeborene und in der Versuchsgruppe (Buprenorphin) 38 (150).

#### **4.1.2.4 Phenobarbital**

Das Review von G.M. Pacifici beschreibt die Eigenschaften von Phenobarbital wie folgt. Phenobarbital bzw. 5-Phenyl-5-ethylbarbitursäure gehört zur Gruppe der Barbiturate und ist ein antikonvulsiver Wirkstoff. Er wird als Antiepileptikum und zur

Narkoseeinleitung eingesetzt. Der Wirkmechanismus beruht auf der synaptischen Inhibierung der GABA<sub>A</sub> - Rezeptoren. Phenobarbital wird hauptsächlich durch die hepatischen Enzyme CYP2C9, CYP2C19 und CYP2E1 metabolisiert und durch die Niere ausgeschieden. Ein Viertel davon wird unmetabolisiert im Urin ausgeschieden. Auch wenn die Einnahme von Phenobarbital bei Neugeborenen sehr sicher ist, kann es zu unerwünschten Wirkungen, wie Sedierung, morbiliformen Exanthenen und kognitiven Beeinträchtigungen (z. B. Hyperaktivität und reduzierte Leistungen bei neuropsychologischen Tests), kommen (151).

Die orale initiale Dosis von Phenobarbital beträgt 10-20 mg/kg und die Erhaltungsdosis 1-5 mg/kg alle 8-12 Stunden (40, 152).

Ebner et al. verglichen 2007 die Wirksamkeit von Morphin und Phenobarbital bezüglich der durchschnittlichen Behandlungsdauer. Dabei schnitt Morphin signifikant besser ab. Die Neugeborenen in der Morphingruppe (n=17) wurden im Durchschnitt 9,9 Tage behandelt, während die Phenobarbitalgruppe (n=14) 17,7 Tage therapiert werden musste (153).

Die Studie von Jackson et al. 2004 hingegen inkludierte mehr Studienprobanden (n=75). Sie verzeichneten Therapiezeiten bei Anwendung von Morphin oder Phenobarbital von 8 versus 12 Tagen. Hierbei wurde beobachtet, dass mehr Neugeborene der Phenobarbitalgruppe zusätzliche Medikation benötigten als jene der Morphingruppe (47% versus 35%) (18).

Zimmermann et al. hingegen publizierten in der randomisiert-kontrollierten Studie über 120 Neugeborenen, dass ebenfalls die Therapiedauer mit Morphin (22 versus 32 Tage), als auch die Hospitalisierungszeit (um 13%) kürzer war, jedoch diese Ergebnisse keine statistische Signifikanz erreichen. Schon statistisch signifikant war allerdings der höhere Bedarf an Zusatzmedikation bei Behandlung mit Phenobarbital. Nur 3% der Morphingruppe benötigten Zusatzmedikation, während es in der Phenobarbitalgruppe 30% waren (40).

Phenobarbital wird aufgrund seiner Unterlegenheit zu Opioiden bei bekanntem Opioidmissbrauch der Mutter nicht als first-line-Therapie angewandt, sondern lediglich als Zusatzmedikation zu Morphin, Methadon oder Buprenorphin (88, 110, 138, 149).

#### **4.1.2.5 Clonidin**

Xie et al. erforschte 2011 die Pharmakokinetik von Clonidin in Neugeborenen mit NAS. Clonidin ist ein zentral wirksamer  $\alpha_2$ -adrenerger Rezeptoragonist und gehört

zur Gruppe der Imidazoline. Es wird als Zusatzmedikation zur Analgesie, in der pädiatrischen Anästhesie zur Verlängerung der Spinalanästhesie und postoperativen Sedierung eingesetzt. In etwa 40 bis 60% der Clonidin - Dosis wird unverändert über die Niere ausgeschieden. Der Rest wird vermutlich ebenfalls über den Harn ausgeschieden, jedoch sind die metabolisierenden Enzyme noch nicht bekannt (154).

Laut der Studie von Bada et al. 2015 betrug im Vergleich zu Morphin (39 Tage) die Therapiedauer mit Clonidin im Durchschnitt nur 28 Tage. Der Krankenhausaufenthalt dauerte bei den mit Morphin-behandelten Neugeborenen 21 Tage und bei den mit Clonidin-behandelten Neugeborenen 18 Tage (dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant). Weiters zeigten die Neugeborenen unter Clonidin Verbesserungen in Bereichen der Aufmerksamkeit, Erregbarkeit und Lethargie, was auch den Umgang und die Pflege der Neonaten erleichterte. Bezüglich der kognitiven, motorischen und sprachlichen Fähigkeiten wurden keine Unterschiede beobachtet. Die Dosis betrug 1 µg/kg alle 3 Stunden (155). Diese Ergebnisse legen nahe, dass Clonidin eine adäquate Alternative zur Opioid-basierten Entzugstherapie darstellen könnte, allerdings schränkt die geringe Fallzahl von 31 Neugeborenen die Aussagekraft der Ergebnisse ein.

Momentan wird Clonidin als Zusatzmedikation eingesetzt. Agthe et al. kombinierten 2009 in einer Gruppe eine gelöste Opiumlösung (DTO) und Clonidin und in einer anderen Gruppe DTO mit einem Placebo. Die Clonidin - Gruppe musste um 27% kürzer therapiert werden (11 versus 15 Tage). Außerdem wurde weniger DTO benötigt (19,4 mL versus 47,9 mL) (156).

Surrán et al. verglichen 2013 bei 68 Neugeborenen die Wirksamkeit zwischen Clonidin und Phenobarbital als Zusatzmedikation. Die Studie ergab, dass Phenobarbital zu einer insgesamt kürzeren medikamentösen Therapie führt als Clonidin (12,4 versus 19,5 Tage). Außerdem betrug die Dosis von Morphinsulfat in Kombination mit Phenobarbital 3,8 mg/kg, während in der Clonidin-Gruppe nur 2,9 mg/kg benötigt wurden (Ergebnisse der unterschiedlichen Dosen jedoch statistisch nicht signifikant) (157).

## 5 Diskussion

Das Neonatale Abstinenzsyndrom gehört zwar nicht zu den häufigsten Krankheitsbildern in der Pädiatrie, ist aber mit einer Inzidenz von 1,2 bis 3,4 pro 1000 Lebendgeburten (in den USA) auch keine Rarität (22). In Österreich bzw. Europa liegen dazu keinerlei Daten vor, jedoch dürfte die Inzidenz etwas niedriger sein, da momentan in den USA von Experten über eine „Opioidepidemie“ gesprochen wird, da dort zu Lande Opioide sehr häufig verschrieben und eingenommen werden (158). Trotzdem ist auch in Europa und Österreich das größte Problem in Bezug auf Drogen, der polytoxikomane Konsum und dies ist wiederum der größte Risikofaktor für die Entstehung eines NAS. Die Datenlage darüber, welche Substanzen genau zu einem NAS führen, ist aber größtenteils nicht ganz eindeutig. Sicher dürfte sein, dass Opioide, Benzodiazepine, Methamphetamine, Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren und Cannabis/Delta-9-Tetrahydrocannabinol alleinige Verursacher eines NAS sein können oder zumindest zu einer ähnlichen Symptomatik führen. Werden während der Schwangerschaft Opioide missbraucht, verstärken die folgenden Substanzen die Häufigkeit und Entzugssymptomatik der Neugeborenen: Kokain, Benzodiazepine, Cannabis und Nikotin. Forschung bezüglich der Ätiologie des NAS dürfte sich deswegen so schwierig gestalten, da bei ausgeprägtem Drogenmissbrauch in den meisten Fällen ein Mischkonsum besteht, der Nachweis darüber nicht immer leicht ist und die Compliance bei drogenabhängigen Frauen niedriger sein dürfte als bei anderen Zielgruppen.

Betrachtet man nun die verursachenden Substanzen in Bezug auf ihre Konsuminzidenzen in Europa, sind die häufigsten Auslöser Opioide, Cannabis und Nikotin. Kokain, Amphetamine und Benzodiazepine sind hingegen zumindest in Österreich nicht das zentrale Problem. Eine Fokussierung der Prävention auf jene häufigen, NAS-auslösenden Substanzen ist jedoch nicht sinnvoll, da auch die restlichen Substanzen in utero – wenn auch seltener ein NAS – andere schwere Krankheitsbilder auslösen können und somit ebenfalls die Einnahme generell und vor allem während der Schwangerschaft vermieden werden sollten.

Fraglich ist die Rolle von Alkohol im Entstehen eines NAS. Ethanol gehört strukturell zu den Alkoholen und ist eines der am meisten konsumierten und gesellschaftlich akzeptiertesten Genussmittel der Welt. Es bindet an mehreren Rezeptoren im zentralen Nervensystem: am  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) Rezeptor, am N-methyl-D-

aspartat (NMDA) Rezeptor, am nikotinischen Acetylcholinrezeptor (nAChR), am Serotonin-Rezeptor und am Glycin-Rezeptor (159).

Die Bindung an GABA-Rezeptoren verstärkt die inhibitorischen Effekte von GABA auf die post-synaptische Membran und ist somit verantwortlich für die verminderte Erregbarkeit der zentralen und peripheren Neuronen (160). Sedierend wirkt auch die Bindung am NMDA-Rezeptor, ein Glutamat-Rezeptor, der eine wichtige Rolle für das Gedächtnis spielt (159). Somit sind Teile der Wirkmechanismen ähnlich wie von Opioiden, Benzodiazepinen, Nikotin, Phenobarbital, etc. Alkohol wird sehr häufig in diversen Studien als Mitverursacher des NAS angeführt. Zitiert wurde jedoch nur aus Tertiärliteratur und dessen Quellen stellen ebenfalls keine Primärliteratur dar. 2016 wurde eine Studie von Kreitinger et al. durchgeführt, die eine Verschlechterung der NAS-Symptomatik feststellte, wenn neben Opioiden zusätzlich Alkohol konsumiert wurde. Diese Ergebnisse erreichten jedoch keine statistische Signifikanz. Die Autoren empfahlen weitere Untersuchungen mit größeren Fallzahlen (161).

## **5.1 Vergleich der nicht-medikamentösen Therapien**

Studien über Rooming-In, Stillen und Akupunktur verglichen die medikamentöse Therapiedauer, den Krankenhausaufenthalt, den Bedarf an Medikamenten und teilweise auch den Bedarf an Zusatzmedikation. In der Studie über Skin-to-Skin-Kontakt wurde lediglich die Herzfrequenz bzw. die Reduktion der Herzfrequenz erfasst. Durch Rooming-In konnte die Dauer der medikamentösen Therapie um 17 bis 68% und der Krankenhausaufenthalt um 21 bis 50% reduziert werden (106, 111). Die Rate jener Neugeborenen, die überhaupt Medikamente benötigten sank um 41 bis 82% (107, 112), die Morphingesamtdosis um 52% und der Bedarf an Zusatzmedikation um 85% (110). Somit stellt die gemeinsame Unterbringung von Mutter und Kind eine sehr effektive und günstige Therapieoption dar, die keine unerwünschten Nebenwirkungen mit sich bringt.

Ebenfalls gute Ergebnisse erzielt das Stillen. Der Krankenhausaufenthalt kann damit um durchschnittlich 25% verkürzt werden (118) und die Rate der medikamentös therapierten Neugeborenen um 33 bis 58% (118, 119). Zwar verkürzte sich auch die Dauer der Therapie, allerdings konnten weder Abdel-Latif et al. (-21%), noch Welle-Strand et al. statistische Signifikanz vorweisen (118, 121).

Ähnlich verhält es sich mit den Ergebnissen bei Anwendung von Akupunktur. Der Krankenhausaufenthalt verkürzte sich um 44%, die Dauer der Therapie sank auch, jedoch ohne statistische Signifikanz (137).

Die besten Ergebnisse weist somit das Rooming-In auf. Da jedoch auch bei Akupunktur und beim Stillen keine unerwünschten Nebenwirkungen oder Ereignisse beobachtet wurden, spricht nichts dafür, sich nur für eine der genannten Therapieoptionen zu entscheiden. Bestenfalls werden alle miteinander kombiniert, um die nicht-medikamentösen Möglichkeiten maximal auszunutzen. Vor allem hat Stillen - abgesehen von der Therapie des NAS – auch hinsichtlich der Gedächtnisfähigkeiten, Sprachfähigkeiten, Intelligenzentwicklung, Stressreduktion bei Kind und Mutter und der kognitiven Entwicklung positive Effekte erzielt (116). Skin-to-skin-Kontakt sollte ebenfalls auch abseits seines Erfolgs zur Behandlung vom NAS betrachtet werden, da es nachweislich zur kardio-respiratorischen Stabilität beiträgt (125) und das Infektionsrisiko und die Gefahr einer Sepsis senkt (126).

Tabelle 6: Gegenüberstellung der nicht-medikamentösen Maßnahmen (106, 107, 110, 111, 112, 118, 119, 121, 137)

*Intervention	Medikationsbedarf	Therapiedauer	Krankenhausaufenthalt	Zusatzmedikation
Rooming-in	↓ 41-82%	↓ 17-68%	↓ 21-50%	↓ 85%
Stillen	↓ 33–58%	↓ **21%	↓ 25%	Nicht erfasst
Akupunktur	Nicht erfasst	Nicht erfasst	↓ **44%	Nicht erfasst

\*Kontrollgruppe: keine nicht-medikamentöse Intervention

\*\*ohne statistische Signifikanz

## 5.2 Vergleich der medikamentösen Therapieoptionen

Im Vergleich zu Morphin hat zwischen Methadon, Buprenorphin, Phenobarbital und Clonidin, Buprenorphin am besten abgeschnitten. Hierbei wurde eine Reduktion der Therapiedauer um 40 bis 46% und des Krankenhausaufenthaltes zwischen 24 und 36% beobachtet. Das relative Risiko, ein zusätzliches Medikament wie Clonidin oder Phenobarbital zu brauchen, betrug hingegen 1,5 bis 3 (88, 149). Das relative Risiko für Zusatzmedikation beträgt bei Methadon im Vergleich zu Morphin ebenfalls 1,5 (142). Die Therapiedauer verkürzte sich um 16% und der

Krankenhausaufenthalt um 14% (145). Clonidin bewirkte eine kürzere Therapiedauer (29 vs. 28 Tage), jedoch keine statistisch signifikante Reduktion der Krankenhausaufenthaltsdauer (155). Phenobarbital stellt mit seiner massiven Verlängerung der medikamentösen Therapie (+50 bis +78% (18, 153)) als Einzelmedikament keine Alternative zu Morphin dar.

Beim Vergleich zwischen Buprenorphin und Methadon wiesen jene Neugeborenen, die mit Buprenorphin behandelt wurden, einen besseren Behandlungsverlauf auf. Die medikamentöse Therapie war um 36% kürzer und der Krankenhausaufenthalt um 21%. Bezüglich des Bedarfs an Zusatzmedikation war kein statistisch signifikanter Unterschied zu verzeichnen (150).

Somit weist Buprenorphin in der Behandlung des NAS die beste Wirksamkeit auf. Ein Nachteil des Wirkstoffes ist jedoch, dass die zugelassenen oralen Arzneimittelspezialitäten nur als Sublingualtabletten erhältlich sind, was die Therapie von Neugeborenen erschwert (162). Jedoch wäre die magistrale Herstellung einer Buprenorphinlösung eine gute Option für die Therapie der Neugeborenen.

Wenn die Symptome weiterhin bestehen bleiben, kann gegebenenfalls die Gabe zusätzlicher Medikamente (Clonidin oder Phenobarbital) sinnvoll sein (156). Hierbei ist Phenobarbital zu bevorzugen, da es eine kürzere Therapiedauer (-36%) aufweist (157).

Tabelle 7: Effektivität der verschiedenen Wirkstoffe im Vergleich zu Morphin (18, 88, 142, 145, 149, 150, 153, 155)

Wirkstoff	Therapiedauer	Krankenhausaufenthalt	RR für Zusatzmedikation
Buprenorphin	↓ 40–46%	↓ 24–36%	1,5–3
Methadon	↓ 23%	↓ 16%	1,5
Clonidin	↓ 28%	↓ 14%	Nicht erfasst
Phenobarbital	↑ 50–78%	Nicht erfasst	Nicht erfasst

\* statistisch nicht signifikant

## 6 Conclusio

Die nicht medikamentösen Therapieoptionen sollten maximal ausgenutzt werden, da sie effektiv sind und keine unerwünschten Nebenwirkungen verursachen. Es sollte ermöglicht werden, dass Mutter und Neugeborenes in einem Zimmer untergebracht werden können, Stillen sollte gefördert und Akupunktur angewandt werden (138). Allerdings ist hierbei anzumerken, dass die Effektivität, der oben angeführten nicht medikamentöse Maßnahmen in den verschiedenen Studien eine große Variabilität aufweisen. Daher wären weitere Studien mit großen Teilnehmerzahlen notwendig, um verlässlichere Ergebnisse zu erzielen. Ein weiteres Problem stellen die vorhandenen Studien über Skin-to-Skin-care und Akupunktur dar, denn diese betrachteten lediglich deren qualitative Auswirkungen, statt zusätzlich den Einfluss auf Therapiedauer, Krankenhausaufenthalt und Bedarf an Medikation in Betracht zu ziehen.

Sind die nicht medikamentösen Möglichkeiten ausgeschöpft, ist bei einem immer noch zu hohem Finnegan - Score eine medikamentöse Therapie indiziert (83). Aufgrund der guten Ergebnisse wäre es wünschenswert, dass ein für Neugeborene oral gut einnehmbares Buprenorphin-Präparat hergestellt wird, da momentan in Österreich nur Sublingualtabletten zugelassen sind. Eine magistrale Herstellung ist allerdings möglich. Methadon und Morphin gibt es in Form von oralen Lösungen und Tropfen (162). Falls notwendig, kann zusätzlich Phenobarbital hinzugefügt werden. Auch bei den Studien über die pharmakologische Therapie waren der Stichprobenumfang meist klein und schränkte daher die Aussagekraft der Ergebnisse ein. Wenn nicht klar ist, unter welchen Umständen und Substanzeinnahme die Schwangerschaft erfolgte, wäre es umso wichtiger, große Fallzahlen zu haben, um individuelle Unterschiede auszugleichen.

Auch in Österreich stellt das Neonatale Abstinenzsyndrom keine Seltenheit mehr dar. Jährlich werden landesweit im Median pro Station 4 Neugeborene aufgrund von Entzugssymptomen behandelt, in Wien bis zu 50 pro Jahr. Diagnostiziert wurden die betroffenen Fälle immer mit dem Finnegan-Score und die Behandlung erfolgte laut Leitlinien, folglich mittels Entzugstherapie mit Morphin per os und als Zusatztherapie wurde meist Phenobarbital hinzugefügt (163).

Da es in den meisten Fällen nicht gelingt, Patient\*innen mit NAS langfristig zu beobachten, fehlen größtenteils Informationen über die Langzeitschäden. Aufgrund der teratogenen Wirkung von Opioiden, wurden jedoch bei Kleinkindern, die an NAS litten, ein kleinerer Kopfumfang und ein niedrigeres Hirnvolumen festgestellt, als auch, dass die synaptosomale Wiederaufnahme von Neurotransmittern beeinträchtigt ist. Weder Hirnvolumen noch der kortikale Durchmesser konnte mit Veränderungen der kognitiven Fähigkeiten assoziiert werden. Eine australische Studie fand jedoch heraus, dass Jugendliche, die an NAS litten, schulisch signifikant schlechter abschneiden als sozio-ökonomisch vergleichbare Kontrollgruppen. In weiterer Folge haben schlechte schulische Leistungen einen negativen Einfluss auf das Risiko im Erwachsenenalter Drogen zu nehmen, das Einkommen, die Arbeitslosigkeit und die Kriminalität (164).

Die meist problematische soziale Situation, in der die betroffenen Patient\*innen aufwachsen, erschwert die Forschung über das neonatale Entzugssyndrom sowohl in der Säuglingszeit als auch das follow-up in den Jahren danach. Studien über medikamentöse Therapieoptionen sind zwar schon vielzählig, jene über nicht-medikamentöse Maßnahmen und den oben genannten Aspekten aber immer noch rar.

## 7 Bibliografie

1. Horvath I; Anzenberger J; Busch M, Gaiswinkler S; Schmutterer I, Schwarz T. Bericht zur Drogensituation 2020. Gesundheit Österreich, Wien. 2020. Available from: <https://www.sozialministerium.at/dam/jcr:0e4476c8-f078-4d17-a352-af75ddc9dbd9/Bericht%20zur%20Drogensituation%202020.pdf>. [Accessed 12.09. 2022]
2. OECD, European Union. Health at a glance: Europe 2020: State of health in the EU cycle. OECD; 2020.
3. Ludwig D. Drogen- und Suchtbericht 2019 [Internet]. Die Drogenbeauftragte der Bundesregierung beim Bundesministerium für Gesundheit. Berlin. 2019. Available from [https://www.bundesdrogenbeauftragter.de/assets/Service/DSB\\_2019\\_mj\\_barr.pdf](https://www.bundesdrogenbeauftragter.de/assets/Service/DSB_2019_mj_barr.pdf). [Accessed 12.09. 2022]
4. European monitoring centre for drugs and drug addiction. European Drug Report 2020: Trends and Developments. Luxemburg: Publications Office of the European Union. 2020.
5. Gupta KK, Gupta VK, Shirasaka T. An Update on Fetal Alcohol Syndrome-Pathogenesis, Risks, and Treatment. Alcohol Clin Exp Res. 2016;40(8):1594-602.
6. Spindel ER, McEvoy CT. The Role of Nicotine in the Effects of Maternal Smoking during Pregnancy on Lung Development and Childhood Respiratory Disease. Implications for Dangers of E-Cigarettes. Am J Respir Crit Care Med. 2016;193(5):486-94.
7. Statista Research Department. Alkoholkonsum der Österreicher [Internet]. Hamburg: Statista GmbH. 2022. Available from [https://de.statista.com/themen/4398/alkoholkonsum-der-oesterreicher/#topicHeader\\_\\_wrapper](https://de.statista.com/themen/4398/alkoholkonsum-der-oesterreicher/#topicHeader__wrapper). [Accessed 12.09. 2022].
8. Pabst A, Kraus L, Matos EG de, Piontek D. Substanzkonsum und substanzbezogene Störungen in Deutschland im Jahr 2012. Sucht. 2013;59(6):321–31.
9. Burger M, Mensink GB, Bergmann E, Pietrzik K. Characteristics associated with alcohol consumption in Germany. J Stud Alcohol. 2003;64(2):262-9.

10. Tong VT, Jones JR, Dietz PM, D'Angelo D, Bombard JM, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in smoking before, during, and after pregnancy - Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), United States, 31 sites, 2000-2005. *MMWR Surveill Summ.* 2009;58(4):1-29.
11. Colomb C, Blanchon S, Barazzone-Argiroffo C. [Cigarette smoke and nicotine during pregnancy: where are we today?]. *Rev Med Suisse.* 2020;16(682):357-60.
12. Adam MP, Polifka JE, Friedman JM. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011;157c(3):175-82.
13. Fältmarch S, Perttilä I, Tuomi U, Kautiainen H, Gissler M, Pennanen P, et al. Use of opioids during pregnancy and effects of pregnancy outcomes. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2019;28(9):1239-45.
14. Rohrmeister K, Weninger M. Neugeborene drogenabhängiger Mütter. *Monatsschrift Kinderheilkunde.* 2006;154(1):79-89.
15. Lejeune C, Simmat-Durand L, Gourarier L, Aubisson S. Prospective multicenter observational study of 260 infants born to 259 opiate-dependent mothers on methadone or high-dose buprenorphine substitution. *Drug Alcohol Depend.* 2006;82(3):250-7.
16. Sanlorenzo LA, Stark AR, Patrick SW. Neonatal abstinence syndrome: an update. *Curr Opin Pediatr.* 2018;30(2):182-6.
17. Lester B, ElSohly M, Wright L, Smeriglio V, Verter J, Bauer C, et al. The Maternal Lifestyle Study: Drug Use by Meconium Toxicology and Maternal Self-Report. *Pediatrics.* 2001;107:309-17.
18. Jackson L, Ting A, McKay S, Galea P, Skeoch C. A randomised controlled trial of morphine versus phenobarbitone for neonatal abstinence syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89(4):F300-4.
19. Jansson LM, Patrick SW. Neonatal Abstinence Syndrome. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66(2):353-67.
20. Ziegler M, Poustka F, von Loewenich V, Englert E. Postpartale Risikofaktoren in der Entwicklung von Kindern opiatabhängiger Mütter. Ein Vergleich zwischen Müttern mit und ohne Methadon-Substitution. *Nervenarzt.* 2000;71(9):730-6.

21. McQueen K, Murphy-Oikonen J. Neonatal Abstinence Syndrome. *N Engl J Med.* 2016;375(25):2468-79.
22. Kocherlakota P. Neonatal abstinence syndrome. *Pediatrics.* 2014;134(2):e547-61.
23. Lind JN, Petersen EE, Lederer PA, Phillips-Bell GS, Perrine CG, Li R, et al. Infant and maternal characteristics in neonatal abstinence syndrome--selected hospitals in Florida, 2010-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(8):213-6.
24. Valentino RJ, Volkow ND. Untangling the complexity of opioid receptor function. *Neuropsychopharmacology.* 2018;43(13):2514-20.
25. Starke K. Grundlagen der Pharmakologie des Nervensystems. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB, Starke K, Hrsg. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.* 11. Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier. 2013. S. 95-123.
26. Freye E. Wirkungen und Nebenwirkungen der Opioiden. In: Freye E, Hrsg. *Opioiden in der Medizin.* 7. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag. 2008.; S. 55 – 78.
27. Raffaelli G, Cavallaro G, Allegaert K, Wildschut ED, Fumagalli M, Agosti M, et al. Neonatal Abstinence Syndrome: Update on Diagnostic and Therapeutic Strategies. *Pharmacotherapy.* 2017;37(7):814-23.
28. Stover MW, Davis JM. Opioids in pregnancy and neonatal abstinence syndrome. *Semin Perinatol.* 2015;39(7):561-5.
29. Courtney KE, Ray LA. Methamphetamine: an update on epidemiology, pharmacology, clinical phenomenology, and treatment literature. *Drug Alcohol Depend.* 2014;143:11-21.
30. Ordean A, Chisamore B. Clinical presentation and management of neonatal abstinence syndrome: an update. *Res Rep Neonatol.* 2014;4:75.
31. Mogren IM, Pohjanen AI. Low Back Pain and Pelvic Pain During Pregnancy: Prevalence and Risk Factors. *Spine.* 2005;30(8):983-91.
32. Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Rathmell JP, Seeger JD, Doherty M, Fischer MA, et al. Patterns of opioid utilization in pregnancy in a large cohort of commercial insurance beneficiaries in the United States. *Anesthesiology.* 2014;120(5):1216-24.

33. Babb M, Koren G, Einarson A. Treating pain during pregnancy. *Can Fam Physician*. 2010;56(1):25-7.
34. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Adler JA, Ballantyne JC, Davies P, et al. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic non-cancer pain. *J Pain*. 2009;10(2):113-30.
35. Tran TH, Griffin BL, Stone RH, Vest KM, Todd TJ. Methadone, Buprenorphine, and Naltrexone for the Treatment of Opioid Use Disorder in Pregnant Women. *Pharmacotherapy*. 2017;37(7):824-39.
36. Lemon LS, Caritis SN, Venkataramanan R, Platt RW, Bodnar LM. Methadone Versus Buprenorphine for Opioid Use Dependence and Risk of Neonatal Abstinence Syndrome. *Epidemiology*. 2018;29(2):261-8.
37. Wunsch MJ, Stanard V, Schnoll SH. Treatment of pain in pregnancy. *Clin J Pain*. 2003;19(3):148-55.
38. Yazdy MM, Desai RJ, Brogly SB. Prescription Opioids in Pregnancy and Birth Outcomes: A Review of the Literature. *J Pediatr Genet*. 2015;4(2):56-70.
39. Brownlow HA, Pappachan J. Pathophysiology of cocaine abuse. *Eur J Anaesthesiol*. 2002;19(6):395-414.
40. 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.
41. Sabra R, Khoury HA, Bechara G, Sharaf LH, El-Bizri NM. Post-junctional mechanisms involved in the potentiation of cardiac adrenergic responses by cocaine. *Eur J Pharmacol*. 2000;397(1):139-50.
42. Chiandetti A, Hernandez G, Mercadal-Hally M, Alvarez A, Andreu-Fernandez V, Navarro-Tapia E, et al. Prevalence of prenatal exposure to substances of abuse: questionnaire versus biomarkers. *Reprod Health*. 2017;14(1):137-.
43. Hutchings DE. The puzzle of cocaine's effects following maternal use during pregnancy: are there reconcilable differences? *Neurotoxicol Teratol*. 1993;15(5):281-6.
44. Falsaperla R, Zaami S, Aguglia MG, Romano C, Suppiej A, Memo L. Neurophysiological monitoring in neonatal abstinence syndrome from cocaine. *Ann Ist Super Sanita*. 2020;56(3):390-6.

45. Streetz VN, Gildon BL, Thompson DF. Role of Clonidine in Neonatal Abstinence Syndrome: A Systematic Review. *Ann Pharmacother.* 2016;50(4):301-10.
46. Wells C, Loshak H. Treatment of Neonatal Abstinence Syndrome due to Crystal Methamphetamine: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Jun 7.
47. Sanlorenzo LA, Cooper WO, Dudley JA, Stratton S, Maalouf FI, Patrick SW. Increased Severity of Neonatal Abstinence Syndrome Associated With Concomitant Antenatal Opioid and Benzodiazepine Exposure. *Hosp Pediatr.* 2019;9(8):569-75.
48. Möhler H. Pharmakotherapie von Schlafstörungen und Erregungszuständen. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB, Starke K, Hrsg. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.* 11. Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier. 2013. S. 263-264.
49. Schaefer C, Spielmann H, Vetter K, Weber-Schöndorfer C. Spezielle Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft. In: Schaefer C, Spielmann H, Vetter K, Weber-Schöndorfer C, Hrsg. *Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit.* 8. Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier. 2012. S. 298-299.
50. Oro AS, Dixon SD. Perinatal cocaine and methamphetamine exposure: maternal and neonatal correlates. *J Pediatr.* 1987;111(4):571-8.
51. 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;358:j3326-j.
52. Cruickshank CC, Dyer KR. A review of the clinical pharmacology of methamphetamine. *Addiction.* 2009;104(7):1085-99.
53. Courtney KE, Ray LA. Methamphetamine: an update on epidemiology, pharmacology, clinical phenomenology, and treatment literature. *Drug Alcohol Depend.* 2014;143:11-21.
54. Smith L, Yonekura ML, Wallace T, Berman N, Kuo J, Berkowitz C. Effects of prenatal methamphetamine exposure on fetal growth and drug

- withdrawal symptoms in infants born at term. *J Dev Behav Pediatr.* 2003;24(1):17-23.
55. Chomchai C, Na Manorom N, Watanarungsan P, Yossuck P, Chomchai S. Methamphetamine abuse during pregnancy and its health impact on neonates born at Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2004;35(1):228-31.
  56. Alsherbiny MA, Li CG. Medicinal Cannabis-Potential Drug Interactions. *Medicines (Basel).* 2018;6(1).
  57. Seitz NN, Lochbühler K, Atzendorf J, Rauschert C, Pfeiffer-Gerschel T, Kraus L. Trends In Substance Use And Related Disorders: Analysis of the Epidemiological Survey of Substance Abuse 1995 to 2018. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(35-36):585-91.
  58. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(11):2477-82.
  59. Grant KS, Petroff R, Isoherranen N, Stella N, Burbacher TM. Cannabis use during pregnancy: Pharmacokinetics and effects on child development. *Pharmacol Ther.* 2018;182:133-51.
  60. Fried PA, Watkinson B, Dillon RF, Dulberg CS. Neonatal neurological status in a low-risk population after prenatal exposure to cigarettes, marijuana, and alcohol. *J Dev Behav Pediatr.* 1987;8(6):318-26.
  61. O'Connor AB, Kelly BK, O'Brien LM. Maternal and infant outcomes following third trimester exposure to marijuana in opioid dependent pregnant women maintained on buprenorphine. *Drug Alcohol Depend.* 2017;180:200-3.
  62. Fowler CD, Turner JR, Imad Damaj M. Molecular Mechanisms Associated with Nicotine Pharmacology and Dependence. *Handb Exp Pharmacol.* 2020;258:373-93.
  63. Tanner JA, Chenoweth MJ, Tyndale RF. Pharmacogenetics of nicotine and associated smoking behaviors. *Curr Top Behav Neurosci.* 2015;23:37-86.
  64. Heishman SJ, Kleykamp BA, Singleton EG. Meta-analysis of the acute effects of nicotine and smoking on human performance. *Psychopharmacology (Berl).* 2010;210(4):453-69.

65. Valentine G, Sofuoglu M. Cognitive Effects of Nicotine: Recent Progress. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(4):403-14.
66. Gould GS, Havard A, Lim LL, The Psanz Smoking In Pregnancy Expert Group, Kumar R. Exposure to Tobacco, Environmental Tobacco Smoke and Nicotine in Pregnancy: A Pragmatic Overview of Reviews of Maternal and Child Outcomes, Effectiveness of Interventions and Barriers and Facilitators to Quitting. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(6).
67. Godding V, Bonnier C, Fiasse L, Michel M, Longueville E, Lebecque P, Robert A, Galanti L. Does in utero exposure to heavy maternal smoking induce nicotine withdrawal symptoms in neonates? *Pediatr Res*. 2004;55(4):645-51.
68. Law KL, Stroud LR, LaGasse LL, Niaura R, Liu J, Lester BM. Smoking during pregnancy and newborn neurobehavior. *Pediatrics*. 2003;111(6 Pt 1):1318-23.
69. García-Algar O, Puig C, Méndez C, Vall O, Pacifici R, Pichini S. Neonatal nicotine withdrawal syndrome. *J Epidemiol Community Health*. 2001;55(9):687-8.
70. Bönisch H, Schlicker E, Göthert M, Maier W. H. Bönisch, E. Schlicker, M. Göthert, W. Maier. Psychopharmaka – Pharmakotherapie psychischer Erkrankungen. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB, Starke K, Hrsg. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 11. Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier. 2013. S. 304-310.
71. Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol*. 2007;151(6):737-48.
72. Strawn JR, Geraciotti L, Rajdev N, Clemenza K, Levine A. Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder in adult and pediatric patients: an evidence-based treatment review. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(10):1057-70.
73. Kendig S, Keats JP, Hoffman MC, Kay LB, Miller ES, Moore Simas TA, et al. Consensus Bundle on Maternal Mental Health: Perinatal Depression and Anxiety. *Obstet Gynecol*. 2017;129(3):422-30.
74. Lindahl V, Pearson JL, Colpe L. Prevalence of suicidality during pregnancy and the postpartum. *Arch Womens Ment Health*. 2005;8(2):77-87.

75. Betcher HK, Wisner KL. Psychotropic Treatment During Pregnancy: Research Synthesis and Clinical Care Principles. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020;29(3):310-8.
76. Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, Felix RJ, Jones KL. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med*. 1996;335(14):1010-5.
77. Laine K, Heikkinen T, Ekblad U, Kero P. Effects of exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy on serotonergic symptoms in newborns and cord blood monoamine and prolactin concentrations. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(7):720-6.
78. Gentile S. Tricyclic antidepressants in pregnancy and puerperium. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(2):207-25.
79. Kramlich D, Kronk R. Relational Care for Perinatal Substance Use: A Systematic Review. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2015;40(5):320-6.
80. Ondersma SJ, Chang G, Blake-Lamb T, Gilstad-Hayden K, Orav J, Beatty JR, et al. Accuracy of five self-report screening instruments for substance use in pregnancy. *Addiction*. 2019;114(9):1683-93.
81. Bell SG. Drug Screening in Neonates. *Neonatal Netw*. 2016;35(5):321-6.
82. 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):19.
83. Gomez-Pomar E, Finnegan LP. The Epidemic of Neonatal Abstinence Syndrome, Historical References of Its' Origins, Assessment, and Management. *Front Pediatr*. 2018;6:33.
84. 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.
85. 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.
86. Finnegan LP, Connaughton JF, Jr., Kron RE, Emich JP. Neonatal abstinence syndrome: assessment and management. *Addict Dis*. 1975;2(1-2):141-58.

87. Gomez Pomar E, 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):e016176-e.
88. Kraft WK, Adeniyi-Jones SC, Chervoneva I, Greenspan JS, Abatemarco D, Kaltenbach K, et al. Buprenorphine for the Treatment of the Neonatal Abstinence Syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2341-8.
89. Lipsitz PJ. A proposed narcotic withdrawal score for use with newborn infants. A pragmatic evaluation of its efficacy. *Clin Pediatr (Phila)*. 1975;14(6):592-4.
90. Grossman MR, Lipshaw MJ, Osborn RR, Berkwitt AK. A Novel Approach to Assessing Infants With Neonatal Abstinence Syndrome. *Hosp Pediatr*. 2018;8(1):1-6.
91. Hudak ML, Tan RC. Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics*. 2012;129(2):e540-60.
92. Velez M, Jansson LM. The Opioid dependent mother and newborn dyad: non-pharmacologic care. *J Addict Med*. 2008;2(3):113-20.
93. Vucinovic M, Roje D, Vucinovic Z, Capkun V, Bucat M, Banovic I. Maternal and neonatal effects of substance abuse during pregnancy: our ten-year experience. *Yonsei Med J*. 2008;49(5):705-13.
94. Leech AA, Cooper WO, McNeer E, Scott TA, Patrick SW. Neonatal Abstinence Syndrome In The United States, 2004-16. *Health Aff (Millwood)*. 2020;39(5):764-7.
95. Trenz RC, Scherer M, Duncan A, Harrell PT, Moleko AG, Latimer WW. Latent class analysis of polysubstance use, sexual risk behaviors, and infectious disease among South African drug users. *Drug Alcohol Depend*. 2013;132(3):441-8.
96. 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;37(10):1124-9.
97. Ebrahim SH, Gfroerer J. Pregnancy-related substance use in the United States during 1996-1998. *Obstet Gynecol*. 2003;101(2):374-9.

98. Frazer Z, McConnell K, Jansson LM. Treatment for substance use disorders in pregnant women: Motivators and barriers. *Drug Alcohol Depend.* 2019;205:107652.
99. Wabuye SL, Colby JM, McMillin GA. Detection of Drug-Exposed Newborns. *Ther Drug Monit.* 2018;40(2):166-85.
100. Dematteis M, Auriacombe M, D'Agnone O, Somaini L, Szerman N, Littlewood R, et al. Recommendations for buprenorphine and methadone therapy in opioid use disorder: a European consensus. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18(18):1987-99.
101. Connor JP, Stjepanović D, Le Foll B, Hoch E, Budney AJ, Hall WD. Cannabis use and cannabis use disorder. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):16.
102. Witkiewitz K, Litten RZ, Leggio L. Advances in the science and treatment of alcohol use disorder. *Sci Adv.* 2019;5(9):eaax4043.
103. Prochaska JJ, Benowitz NL. Current advances in research in treatment and recovery: Nicotine addiction. *Sci Adv.* 2019;5(10):eaay9763.
104. MacVicar S, Kelly LE. Systematic mixed-study review of nonpharmacological management of neonatal abstinence syndrome. *Birth.* 2019;46(3):428-38.
105. World Health Organization (WHO). Guidelines for the identification and management of substance use and substance use disorders in pregnancy [Internet]. Genua: WHO Document Production Services. 2014. Available from [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/107130/9789241548731\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/107130/9789241548731_eng.pdf). [Accessed 14.09 2022]
106. Abrahams RR, Kelly SA, Payne S, Thiessen PN, Mackintosh J, Janssen PA. Rooming-in compared with standard care for newborns of mothers using methadone or heroin. *Can Fam Physician.* 2007;53(10):1722-30.
107. McKnight S, Coo H, Davies G, Holmes B, Newman A, Newton L, et al. Rooming-in for Infants at Risk of Neonatal Abstinence Syndrome. *Am J Perinatol.* 2016;33(5):495-501.
108. LKH-Univ. Klinikum Graz. Klinische Abteilung für Neonatologie [Internet]. Graz: Steiermärkische Krankenanstaltengesellschaft m.b.H. 2022. Available from <https://www.uniklinikumgraz.at/kinderklinik/neonatologie#c28249>. [Accessed 14.09. 2022]

109. Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Wien. Klinische Abteilung für Neonatologie, Pädiatrische Intensivmedizin und Neuropädiatrie [Internet]. 2022: Wiener Gesundheitsverbund. Available from <https://kinderklinik.meduniwien.ac.at/allgemeine-informationen/klinische-abteilungen/neonatologie-paediatrische-intensivmedizin-und-neuropaediatrie/>. [Accessed 14.09 2022]
110. Holmes AV, Atwood EC, Whalen B, Beliveau J, Jarvis JD, Matulis JC, et al. Rooming-In to Treat Neonatal Abstinence Syndrome: Improved Family-Centered Care at Lower Cost. *Pediatrics*. 2016;137(6).
111. Hünseler C, Brückle M, Roth B, Kribs A. Neonatal opiate withdrawal and rooming-in: a retrospective analysis of a single center experience. *Klin Padiatr*. 2013;225(5):247-51.
112. MacMillan KDL, Rendon CP, Verma K, Riblet N, Washer DB, Volpe Holmes A. Association of Rooming-in With Outcomes for Neonatal Abstinence Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2018;172(4):345-51.
113. Saiki T, Lee S, Hannam S, Greenough A. Neonatal abstinence syndrome-postnatal ward versus neonatal unit management. *Eur J Pediatr*. 2010;169(1):95-8.
114. Reece-Stremtan S, Marinelli KA. ABM clinical protocol #21: guidelines for breastfeeding and substance use or substance use disorder, revised 2015. *Breastfeed Med*. 2015;10(3):135-41.
115. Holmes AP, Schmidlin HN, Kurzum EN. Breastfeeding Considerations for Mothers of Infants with Neonatal Abstinence Syndrome. *Pharmacotherapy*. 2017;37(7):861-9.
116. Krol KM, Grossmann T. Psychological effects of breastfeeding on children and mothers. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2018;61(8):977-85.
117. McQueen K, Taylor C, Murphy-Oikonen J. Systematic Review of Newborn Feeding Method and Outcomes Related to Neonatal Abstinence Syndrome. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2019;48(4):398-407.
118. Abdel-Latif ME, Pinner J, Clews S, Cooke F, Lui K, Oei J. Effects of breast milk on the severity and outcome of neonatal abstinence syndrome

- among infants of drug-dependent mothers. *Pediatrics*. 2006;117(6):e1163-9.
119. McQueen KA, Murphy-Oikonen J, Gerlach K, Montelpare W. The impact of infant feeding method on neonatal abstinence scores of methadone-exposed infants. *Adv Neonatal Care*. 2011;11(4):282-90.
  120. O'Connor AB, Collett A, Alto WA, O'Brien LM. Breastfeeding rates and the relationship between breastfeeding and neonatal abstinence syndrome in women maintained on buprenorphine during pregnancy. *J Midwifery Womens Health*. 2013;58(4):383-8.
  121. Welle-Strand GK, Skurtveit S, Jansson LM, Bakstad B, Bjarkø L, Ravndal E. Breastfeeding reduces the need for withdrawal treatment in opioid-exposed infants. *Acta Paediatr*. 2013;102(11):1060-6.
  122. Jansson LM, Choo R, Velez ML, Lowe R, Huestis MA. Methadone maintenance and long-term lactation. *Breastfeed Med*. 2008;3(1):34-7.
  123. Jansson LM, Spencer N, McConnell K, Velez M, Tuten M, Harrow CA, et al. Maternal Buprenorphine Maintenance and Lactation. *J Hum Lact*. 2016;32(4):675-81.
  124. Krans EE, Cochran G, Bogen DL. Caring for Opioid-dependent Pregnant Women: Prenatal and Postpartum Care Considerations. *Clin Obstet Gynecol*. 2015;58(2):370-9.
  125. Moore ER, Bergman N, Anderson GC, Medley N. Early skin-to-skin contact for mothers and their healthy newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11(11):Cd003519.
  126. Campbell-Yeo ML, Disher TC, Benoit BL, Johnston CC. Understanding kangaroo care and its benefits to preterm infants. *Pediatric Health Med Ther*. 2015;6:15-32.
  127. Alenchery AJ, Thoppil J, Britto CD, de Onis JV, Fernandez L, Suman Rao PN. Barriers and enablers to skin-to-skin contact at birth in healthy neonates - a qualitative study. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):48.
  128. Kostandy RR, Ludington-Hoe SM. The evolution of the science of kangaroo (mother) care (skin-to-skin contact). *Birth Defects Res*. 2019;111(15):1032-43.

129. Williams LR, Gebler-Wolfe M, Grisham LM, Bader MY. "Babywearing" in the NICU: An Intervention for Infants With Neonatal Abstinence Syndrome. *Adv Neonatal Care*. 2020;20(6):440-9.
130. McGlothen-Bell K, Recto P, McGrath JM, Brownell E, Cleveland LM. Recovering Together: Mothers' Experiences Providing Skin-to-Skin Care for Their Infants With NAS. *Adv Neonatal Care*. 2021;21(1):16-22.
131. Jackson HJ, López C, Miller S, Englehardt B. Neonatal Abstinence Syndrome: An Integrative Review of Neonatal Acupuncture to Inform a Protocol for Adjunctive Treatment. *Adv Neonatal Care*. 2019;19(3):165-78.
132. Jackson HJ, Lopez C, Miller S, Engelhardt B. A Scoping Review of Acupuncture as a Potential Intervention for Neonatal Abstinence Syndrome. *Med Acupunct*. 2019;31(2):69-84.
133. Raith W, Kutschera J, Müller W, Urlesberger B. Akupunkturpunkte am Ohr bei Neugeborenen mit Neonatalem Abstinenzsyndrom (NAS) aufgrund mütterlicher Substitutionstherapie. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2010;214(3):103-7.
134. Raith W, Schmölder GM, Resch B, Reiterer F, Avian A, Koestenberger M, et al. Laser Acupuncture for Neonatal Abstinence Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2015;136(5):876-84.
135. Sajadi S, Kazemi M, Bakhtar B, Ostadebrahimi H. Comparing the effects of auricular seed acupressure and foot reflexology on neonatal abstinence syndrome: A modified double blind clinical trial. *Complement Ther Clin Pract*. 2019;36:72-6.
136. Maier W, Pschyrembel Redaktion. Akupressur [Internet]. Berlin: Pschyrembel Online. 2021. Available from <https://www.pschyrembel.de/Akupressur/P000N>. [Accessed 14.09 2022]
137. Schwartz L, Xiao R, Brown ER, Sommers E. Auricular Acupressure Augmentation of Standard Medical Management of the Neonatal Narcotic Abstinence Syndrome. *Med Acupunct*. 2011;23(3):175-86.
138. Wachman EM, Grossman M, Schiff DM, Philipp BL, Minear S, Hutton E, et al. Quality improvement initiative to improve inpatient outcomes for Neonatal Abstinence Syndrome. *J Perinatol*. 2018;38(8):1114-22.
139. Ghazanfarpour M, Najafi MN, Roozbeh N, Mashhadi ME, Keramat-Roudi A, Mégarbane B, et al. Therapeutic approaches for neonatal abstinence

- syndrome: a systematic review of randomized clinical trials. *Daru*. 2019;27(1):423-31.
140. Kraft WK, Stover MW, Davis JM. Neonatal abstinence syndrome: Pharmacologic strategies for the mother and infant. *Semin Perinatol*. 2016;40(3):203-12.
  141. Mangat AK, Schmölzer GM, Kraft WK. Pharmacological and non-pharmacological treatments for the Neonatal Abstinence Syndrome (NAS). *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2019;24(2):133-41.
  142. Lee JJ, Chen J, Eisler L, Li G, Davis JM, Sun LS. Comparative effectiveness of opioid replacement agents for neonatal opioid withdrawal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol*. 2019;39(11):1535-45.
  143. Wiles JR, Isemann B, Mizuno T, Tabangin ME, Ward LP, Akinbi H, et al. Pharmacokinetics of Oral Methadone in the Treatment of Neonatal Abstinence Syndrome: A Pilot Study. *J Pediatr*. 2015;167(6):1214-20.e3.
  144. Xiao F, Yan K, Zhou W. Methadone versus morphine treatment outcomes in neonatal abstinence syndrome: A meta-analysis. *J Paediatr Child Health*. 2019;55(10):1177-82.
  145. Davis JM, Shenberger J, Terrin N, Breeze JL, Hudak M, Wachman EM, et al. Comparison of Safety and Efficacy of Methadone vs Morphine for Treatment of Neonatal Abstinence Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA pediatrics*. 2018;172(8):741-8.
  146. Burke S, Beckwith AM. Morphine Versus Methadone Treatment for Neonatal Withdrawal and Impact on Early Infant Development. *Glob Pediatr Health*. 2017;4:2333794x17721128.
  147. Mangat AK, Schmölzer GM, Kraft WK. Pharmacological and non-pharmacological treatments for the Neonatal Abstinence Syndrome (NAS). *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2019;24(2):133-41.
  148. Moore JN, Gastonguay MR, Ng CM, Adeniyi-Jones SC, Moody DE, Fang WB, et al. The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Buprenorphine in Neonatal Abstinence Syndrome. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(6):1029-37.

149. 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.
150. Hall ES, Isemann BT, Wexelblatt SL, Meinzen-Derr J, Wiles JR, Harvey S, et al. A Cohort Comparison of Buprenorphine versus Methadone Treatment for Neonatal Abstinence Syndrome. *J Pediatr*. 2016;170:39-44.e1.
151. Pacifici GM. Clinical Pharmacology of Phenobarbital in Neonates: Effects, Metabolism and Pharmacokinetics. *Curr Pediatr Rev*. 2016;12(1):48-54.
152. Nayeri F, Sheikh M, Kalani M, Niknafs P, Shariat M, Dalili H, et al. Phenobarbital versus morphine in the management of neonatal abstinence syndrome, a randomized control trial. *BMC pediatrics*. 2015;15:57-.
153. Ebner N, Rohrmeister K, Winklbaaur B, Baewert A, Jagsch R, Peternell A, et al. Management of neonatal abstinence syndrome in neonates born to opioid maintained women. *Drug and Alcohol Dependence*. 2007;87(2):131-8.
154. Xie HG, Cao YJ, Gauda EB, Agthe AG, Hendrix CW, Lee H. Clonidine clearance matures rapidly during the early postnatal period: a population pharmacokinetic analysis in newborns with neonatal abstinence syndrome. *J Clin Pharmacol*. 2011;51(4):502-11.
155. Bada HS, Sithisarn T, Gibson J, Garlitz K, Caldwell R, Capilouto G, et al. Morphine Versus Clonidine for Neonatal Abstinence Syndrome. *Pediatrics*. 2015;135(2):e383-e91.
156. Agthe AG, Kim GR, Mathias KB, Hendrix CW, Chavez-Valdez R, Jansson L, et al. Clonidine as an adjunct therapy to opioids for neonatal abstinence syndrome: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2009;123(5):e849-e56.
157. 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.
158. Lyden J, Binswanger IA. The United States opioid epidemic. *Semin Perinatol*. 2019;43(3):123-31.

159. Pohanka M. Toxicology and the biological role of methanol and ethanol: Current view. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2016;160(1):54-63.
160. Abrahao KP, Salinas AG, Lovinger DM. Alcohol and the Brain: Neuronal Molecular Targets, Synapses, and Circuits. *Neuron.* 2017;96(6):1223-38.
161. Kreitinger C, Gutierrez H, Hamidovic A, Schmitt C, Sarangarm P, Rayburn WF, et al. The effect of prenatal alcohol co-exposure on neonatal abstinence syndrome in infants born to mothers in opioid maintenance treatment. *J Matern Fetal Neona.* 2016;29(5):783-8.
162. Österreichische Apotheker-Verlagsgesellschaft m.b.H. Austria Codex 2022 [Internet]. Wien: Acoverlag. 2022. Available from <https://austria-codex.at>. [Accessed 13.09. 2022]
163. Bauchinger S, Sapetschnig I, Danda M, Sommer C, Resch B, Urlesberger B, et al. Vorgehen bei Neonatalem Abstinenzsyndrom (NAS): Ergebnisse einer nationalen Umfrage in Österreich. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2015;219(04):185-9.
164. Oei JL. After NAS. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2019;24(2):161-5.