

Gefährdungen des Kindes durch mütterlichen Alkohol, Nikotin und Drogenkonsum

Andreas Schulze

Neonatologie an der Klinik für Geburtshilfe und Frauenheilkunde der Universität München

Klinikum Großhadern

Anschrift: Prof. Dr. med. A. Schulze, Neonatologie an der Klinik für Geburtshilfe und Frauenheilkunde der Universität München, Klinikum Großhadern, Marchioninstr. 15, 81377 München. Email: Andreas.Schulze@med.uni-muenchen.de. Tel.: 089-7095 2801, FAX: 089 – 7095 2809.

Zusammenfassung

Das ungeborene Kind ist potentiell gefährdet durch eine Vielzahl suchtauslösender Substanzen, die Fehlbildungen (Teratogenität), Gewebedestruktion und / oder Wachstumsretardierung sowie fetale Drogenabhängigkeit verursachen können. Die Folgezustände beim Neugeborenen, insbesondere z.B. das neonatale Drogenentzugssyndrom, werden zu selten diagnostiziert, da u.a. die Kenntnis dieser verschiedenartigen fetalen und neonatalen Erkrankungen oft unzureichend ist. Dies kann zum Nachteil des Kindes werden, da für viele solcher spezieller Erkrankungen des Neugeborenen wirksame Behandlungsmethoden zur Verfügung stehen und ein Netzwerk sozialer Hilfen aktiviert werden muß.

Zentralnervös wirksame Substanzen, unter ihnen insbesondere die legalen und illegalen Drogen, können beim Feten prinzipiell drei verschiedenartige Schädigungsmechanismen hervorrufen:

1. eine teratogene Wirkung, d.h. Störung von Entwicklungsprozessen (Beispiel: Störung der neuronalen und glialen Migration durch Alkohol ^{5, 19, 48})
2. eine Gewebe-destruierende Wirkung (Beispiel: Zerebraler Infarkt bei Kokainexposition gegen Ende der Schwangerschaft ^{4, 18})
3. Abhängigkeit („passive addiction“) mit postnatalem Entzugssyndrom (Beispiel: Barbiturate ^{2, 8, 34})

Zentralnervös wirksame Substanzen sind in der Regel kleine lipophile Moleküle und deswegen plazentagängig sowie über die Muttermilch auf das Kind in bedeutsamen Mengen übertragbar.

Alkohol

Das Krankheitsbild der alkoholbedingten Embryofetopathie wurde erst 1967/1968 im medizinischen Schrifttum klar umrissen.^{23, 24} Darstellungen von Kindern mit einer charakteristischen Gesichtsdysmorphie, die das Krankheitsbild der Alkoholembryopathie in einem typischen sozialen Umfeld nahelegen, finden sich in der bildenden Kunst schon Jahrhunderte früher.³⁷ Das Risiko einer embryonalen und fetalen Schädigung sowie deren Art und Ausmaß werden bestimmt durch Dosis, Einwirkungszeitpunkt und –zeitspanne. Ob eine „noch sichere“ Expositions-dosis insbesondere für die Frühschwangerschaft überhaupt existiert, ist unbekannt.

Das Vollbild der Alkohol-Embryopathie ist unter anderem gekennzeichnet durch Mikrozephalie und Entwicklungsverzögerung, prä- und postnatalen Wachstumsrückstand, Herzfehler (etwa 50% der Fälle) und eine charakteristische Facies mit schmalem Lippenrot, langem Philtrum mit wenig Relief, nach vorn gerichteten Nasenöffnungen, Epikanthus, engen Lidspalten sowie oft tiefer, scharf abbiegender Handlinien zwischen 2. und 3. Finger. Das Ausmaß der späteren mentalen Beeinträchtigung korreliert mit dem Ausprägungsgrad der Dysmorphie. Unterschiedliche Zustandsbilder mit weniger deutlicher Dysmorphie, kognitiven Defiziten und Verhaltensauffälligkeiten wurden unter dem Begriff „Fetal alcohol effects“ zusammengefasst.¹

Kinder mit Alkoholembryopathie können³⁸, müssen aber nicht ein Alkoholentzugssyndrom im Neugeborenenalter entwickeln. Zitterigkeit und Irritabilität kann bei Neugeborenen mit Alkoholembryopathie über Monate bestehen, ohne dass es sich dabei um eine Entzugssymptomatik handelt. Ein Alkoholentzugssyndrom kann andererseits bei Neugeborenen ohne Zeichen einer Alkoholembryopathie auftreten.⁶ Es ist gekennzeichnet durch Zitterigkeit, Tremor, Hyperreflexie und Opisthotonus. Alkoholentzug kann auch beim Neugeborenen Krämpfe auslösen. Die Symptomatik beginnt innerhalb des ersten bis dritten Lebensstages und klingt innerhalb einer Woche ab.

THERAPIE

Bei Alkoholentzugssyndrom im Neugeborenenalter wird Vermeidung übermäßiger sensorischer Stimulation und die kurzfristige Gabe von Phenobarbital bei Krämpfen empfohlen.

Opiate

Heroin

Neugeborene heroinabhängiger Mütter zeigen typischerweise

- ein niedriges Geburtsgewicht (< 2500g in etwa 50% der Fälle) und
- ein Entzugssyndrom, das weitgehend charakteristisch auch für andere Narkotika ist.

Intrauterine Wachstumsretardierung wurde selbst dann noch beschrieben, wenn ehemals abhängige Mütter während der Schwangerschaft keine Drogen konsumierten.²⁰ Auch im Tierexperiment führte eine Morphinexposition, die auf die Zeit vor der Konzeption beschränkt war, zu intrauteriner Wachstumsverzögerung.¹³ Ob niedriger Kopfumfang als häufiger Befund bei Neugeborenen heroinabhängiger Mütter spezifisch durch die Heroineinwirkung bedingt ist, konnte bisher nicht eindeutig geklärt werden.

Folgende hauptsächlichen Symptome charakterisieren den Opiatentzug beim Neugeborenen:

- Zentrales Nervensystem: Zittrigkeit, Tremor, erhöhter Muskeltonus, erhöhte Reizbarkeit, schrilles Schreien, exzessives aber ineffektives Saugen, Verkürzung der Schlafphasen. Anders als bei „Zittrigkeit“ infolge von Hypoglykämie (Bewusstseinsintrübung) erscheinen die Kinder beim Entzug hyperalert.
- Autonomes Nervensystem: Schwitzen, Fieber, häufiges Niesen, Gähnen
- Verdauungstrakt: Schlechtes Trinken, Erbrechen, Diarrhoe
- Atmung: Tachypnoe, „Nasenflügeln“

Es gibt keinen Beweis, dass Krämpfe als Symptom von Heroinentzug auftreten können, zumindest sind sie extrem selten. Verschiedene Schemata bewerten den Schweregrad der einzelnen klinischen Symptome nach Punkten^{3, 12, 15, 27}, um danach die medikamentöse Behandlung zu beurteilen und zu dosieren.

Das Heroin-Entzugssyndrom beginnt früh innerhalb der ersten Lebenswoche, bei etwa 65% der Kinder während des ersten Lebensstages.⁴⁹ Es dauert normalerweise etwa 4 bis 8 Wochen,

kann allerdings bis zu 3 bis 6 Monaten (!) fortbestehen (subacute heroin withdrawal syndrom).^{45, 47}

THERAPIE

Insbesondere bei längerfristigem Verlauf kann das neonatale Opiat-Entzugssyndrom zur Störung des Aufbaus der Mutter-Kind Beziehung führen. Unnötige Trennung von Mutter und Kind sollte deshalb vermieden werden. Die Mutter sollte intensiv in unterstützende Pflegemaßnahmen wie beruhigende Babymassage, Entspannungsbäder, Wiegebettchen etc. eingelernt werden. Vom Stillen wird abgeraten, wenn angenommen werden muss, dass die Mutter weiter Heroin konsumiert.

Pränatale Opiatexposition ist mit einem erhöhten SIDS – Risiko assoziiert.²¹ Ein Heimmonitoring ist deshalb zu erwägen.

Ziel der medikamentösen Therapie ist die Minimierung des kindlichen Entzugsstressses durch Herbeiführen eines normalen Schlaf-Wach-Rhythmus, Verbesserung der Nahrungsaufnahme und Unterdrückung des Tremors und der Irritabilität.

Vergleichende, methodisch anspruchsvolle Studien über Medikamente bei neonatalem Drogenentzugssyndrom existieren kaum⁴⁴, so dass bei der Wahl der Medikamente physiologisch-pharmakologische Erwägungen im Vordergrund stehen müssen:

Phenobarbital ist lediglich geeignet, die zentralnervösen Symptome zu beeinflussen. Insbesondere bei zusätzlichen gastrointestinalen Symptomen werden deshalb verschiedenste Opiatpräparate wie Morphin³⁶, Methadon²⁸ oder Tinctura Opii²⁵ empfohlen. Sie enthält neben 1% Morphin die Vielzahl anderer Opiumalkaloide sowie Alkohol.

Das Opiat wird vor der Nahrungsgabe oral verabfolgt. Erbricht das Kind innerhalb von weniger als 10 Minuten nach Gabe des Medikamentes, wird die Gabe wiederholt. Bei späterem Erbrechen wird nur die halbe Dosis erneut gegeben. Erbricht das Kind nach der Nahrungsgabe, erfolgt keine Wiederholung der Opiatgabe. Sind mehr als 0,8 mg/ kg/ die Morphinium erforderlich, sollte das Kind mittels kardiorespiratorischem Monitor überwacht werden.

BEACHTEN

Das Neugeborene kann insbesondere beim Heroinentzug bereits kurz nach der Geburt Symptome aufweisen und zwar um so eher, je länger die Zeitdauer zwischen letzter mütterlicher Einnahme und Geburt war. Bei sehr frühem Auftreten solcher Symptome liegt aber nicht immer ein Entzugssyndrom vor sondern vielmehr möglicherweise eine direkt

toxische Einwirkung zentral stimulierender Drogen. Die neonatalen Symptome der direkten Kokainwirkung und Amphetaminwirkung (u.a. Ecstasy) ähneln denen des Opiatentzuges. Bei direkter Einwirkung zentralnervös stimulierender Drogen sind allenfalls Sedativa, nicht aber Opiate, sinnvoll. Meist klingt eine solche Symptomatik relativ rasch und ohne Pharmakotherapie ab.

Methadon

Opiatentzug in der Schwangerschaft wird mit einem erhöhten Risiko fetaler Komplikationen einschließlich fetalem Entzugssyndrom in Zusammenhang gebracht. Methadon gilt vielerorts als Mittel der Wahl für die Stabilisierung der Schwangeren, insbesondere bei Heroinabusus.¹¹ Allerdings ist auch diese Strategie nicht gänzlich unumstritten, da u.a. infolge "Beigebrauch" anderer Suchmittel möglicherweise im Durchschnitt die Opiat-Gesamtexposition (Methadon + Heroin) in der Schwangerschaft bei Methadontherapie sogar höher ist.²⁶ Weiterhin wurde eingewendet, dass im Neugeborenenalter der Methadonentzug symptomatischer und langwieriger sein kann als Heroinentzug, insbesondere wenn Heroin „nur“ inhaliert wird.⁷ Die Symptomatik bei Methadonentzug tritt meist später, nur selten bereits am ersten Lebenstag und gelegentlich erst nach mehr als einer Woche auf. Der Schweregrad des neonatalen Methadon-Entzugssyndroms korreliert mit der maternalen Methadondosis⁴¹, dem maternalen Plasmaspiegel, dem Gestationsalter⁹, dem initialen neonatalen Plasmaspiegel und der Schnelligkeit des Absinkens des Spiegels beim Neugeborenen^{10, 39}. Krämpfe wurden in knapp 10% der Fälle beobachtet bei einem mittleren Alter von 10 Tagen.¹⁷ Fetale Methadonexposition kann wie Heroinexposition zu Wachstumsretardierung führen.

Die Therapie erfolgt analog der bei Heroinentzug.

Codein

Codein ist Bestandteil zahlreicher Analgetika. Regelmäßige Einnahme solcher Präparate auch über weniger als einen Monat mit weniger als 100 mg Codein/ Tag gegen Ende der Schwangerschaft kann ein Codein-Entzugssyndrom beim Neugeborenen auslösen. Symptome ähnlich der beim Heroinentzug wurden in den ersten Lebenstagen beobachtet. Krämpfe sind beschrieben.^{22, 29}

THERAPIE

Codein, Morphin oder Phenobarbital können die Entzugssymptome unterdrücken.

VORSICHT

Bei der Versorgung eines atemdepressiven Früh- oder Reifgeborenen ist Naloxon als "Atemstimulans" immer dann streng kontraindiziert, wenn ein Opiatabusus der Mutter nicht ausgeschlossen werden kann. Bei jeder chronischen fetalen Opiatexposition muss damit gerechnet werden, dass Naloxon Krämpfe auslösen wird.

Kokain

Kokain wird als Hydrochlorid (hitzelabil und wasserlöslich; Applikation nasal, oral oder intravenös) oder Alkaloid ("Crack"; hitzestabil und wasserunlöslich, wird geraucht) gehandelt. Die Metabolisierung erfolgt über Cholinesterasen, deren Aktivität bei Schwangeren, dem Feten und Neugeborenen relativ niedrig sind.⁴³ Neugeborene von Müttern, die Kokain 1 bis 2 Tage vor der Geburt konsumiert haben, scheiden Kokain in den ersten 12 bis 24 Stunden aus, dessen Metabolite bis zu einer Woche.³³ Kokain bewirkt

1. eine Akkumulation von Norepinephrin und Epinephrine in Synapsen, damit einen adrenergen Effekt im peripheren sympathischen Nervensystem, der zu Hypertonie, Tachykardie und Vasokonstriktion führt,
2. eine Dopamin-vermittelte Stimulierung zentralnervöser Strukturen mit Euphorie, bei längerfristigem Gebrauch aber eine Dopamin-Verarmung der Nervenendigungen mit Dysphorie und Entzugserscheinungen,
3. Veränderungen im zentralnervösen Serotonin-Metabolismus, die u.a. zu vermindertem Schlafbedürfnis führen und
4. einen lokalanästhetischen Effekt an Schleimhäuten durch Störung der Natriumionen-vermittelten Impulsleitung peripherer Nerven.

Kokaingebrauch während der Schwangerschaft ist assoziiert mit erhöhter uteriner Kontraktilität und einem höheren Risiko für vorzeitige Plazentalösung, Frühgeburtlichkeit, fetale Wachstumsretardierung und Mikrozephalie.^{33, 46} Eine Pharmakotherapieoption für kokainabhängige Schwangere analog der Methadontherapie für Opiatabhängigkeit existiert nicht. Direkt auf Kokain bezogen wurden folgende teratogene Schädigungen des fetalen Gehirns: Neuronale Migrationsstörungen, Fehlbildungen im Medianbereich des Prosencephalon und Balkenagenesie. Als Gewebe-destruierende Effekte von Kokain sind insbesondere Hirninfarkte und Hirnblutungen bei Neugeborenen interpretiert worden.¹⁸ Diese

Schädigungen könnten durch die vasokonstriktiven und hypertensiven Wirkungen von Kokain verursacht sein. Nach Kokainabusus der Mutter können Neugeborene zentralnervöse Symptome ähnlich dem neonatalen Opiatentzug einschließlich Krämpfen entwickeln, es ist aber unklar, ob es sich dabei tatsächlich um ein Entzugssyndrom oder um direkt toxische Wirkungen von Kokain oder dessen Metaboliten (besonders Benzoyllecgonin) handelt. Die Inzidenz von SIDS nach fetaler Kokainexposition soll erhöht sein, wenn auch nicht so ausgeprägt wie nach Heroin- oder Methadonexposition.

THERAPIE

Einige Autoren empfehlen für Frühgeborene nach Kokainexposition einen langsameren Nahrungsaufbau mit anfangs nur verdünnter Milch wegen des angenommenen erhöhten Risikos einer nekrotisierenden Enterokolitis.³⁰ Eine Pharmakotherapie mit Opiaten ist nicht indiziert. Wenn aktueller Drogenabusus einschliesslich Kokain ausgeschlossen werden kann, ist bei HIV-negativen Müttern Stillen nicht kontraindiziert.

Amphetamine

Amphetamine haben pharmakologisch und klinisch ähnliche Wirkungen wie Kokain. Während aber die zentralnervösen Wirkungen von Kokain weniger als eine Stunde anhalten, können die der Amphetamine bis zu 12 Stunden fortbestehen. Die mit Amphetaminabusus verknüpften perinatalen Risiken sind denen bei Kokainabusus ebenfalls ähnlich.

Die Droge Ecstasy enthält als Hauptwirksubstanz Methylendioxyamphetamin (MDMA) und scheint selektiv das zentralnervöse serotonerge System zu schädigen.³² MDMA Einnahme in der Frühschwangerschaft ist möglicherweise mit einer wesentlich erhöhten Fehlbildungsrate gekoppelt (15,4%; 95% CI 8,2-25,4; hauptsächlich Herzfehler und Muskel-Skelett Anomalien³¹).

Kannabis (Marijuana, Haschisch)

Kannabis enthält mehr als 400 verschiedene chemische Stoffe, von denen 61 nur bei dieser Pflanze auftreten. Die hauptsächlich psychotrope Substanz, Tetrahydrokannabinol (THC) passiert innerhalb von Minuten die Plazenta und erreicht im menschlichen Feten die Höhe der mütterlichen Spiegel.³⁵ Einige Daten legen bei massivem Gebrauch ein erhöhtes Frühgeburtsrisiko sowie mentale Entwicklungsverzögerung im Kleinkindesalter nahe, allerdings ließen sich diese Befunde in anderen Studien nicht reproduzieren.

Nikotin

Zigarettenrauch enthält mehrere für den Feten potentiell schädigende Substanzen, deren Langzeitwirkungen im einzelnen weitgehend unbekannt sind. Rauchen in der Schwangerschaft erhöht das Abortrisiko und führt dosisabhängig zur fetalen Wachstumsretardierung. 20 Zigaretten pro Tag bewirken im Durchschnitt ein Gewichtsdefizit von 280 g beim Reifgeborenen.³⁰ Bestimmte Fehlbildungen wie z. B. Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und urogenitale Anomalien sind überzufällig häufig mit Zigarettenkonsum assoziiert.¹⁶ Das Nikotin-Entzugssyndrom bei Neugeborenen ist definitiv beschrieben.¹⁴ Das SIDS-Risiko nach Rauchen in der Schwangerschaft ist erhöht.^{40, 42}

Barbiturate und Diazepam

Barbituratentzugerscheinungen bei Neugeborenen sind relativ häufig beschrieben.^{2, 8, 34, 46} Bei kurzwirksamen Präparaten können Zittrigkeit, Hyperreflexie und typischerweise Krämpfe bereits am ersten und zweiten Lebenstag auftreten. Demgegenüber beginnt die Symptomatik bei langwirksamen Präparaten (Phenobarbital) oft erst nach einer Woche. Sie kann Wochen bis Monate persistieren. Krämpfe sind dabei nicht beschrieben. Ein neonatales Diazepam – Entzugssyndrom beginnt am ersten Lebenstag, ähnelt in seiner zentralnervösen Symptomatik dem Opiatentzug und dauert in der Regel 2 bis 6 Wochen.

Soziale Aspekte

Die an der Betreuung drogenabhängiger Mütter und Väter beteiligten Fachgebiete müssen selbstverständlich einerseits die elterlichen Rechte respektieren, andererseits als Garant des Kindeswohles fungieren. Nicht selten führt dies in ein Dilemma. Nach dem Grundgesetz sind Pflege und Erziehung der Kinder das natürliche Recht der Eltern und die zuvörderst Ihnen obliegende Pflicht (Art.6 Abs.2). Maßnahmen, mit denen eine Trennung des Kindes von der

elterlichen Familie verbunden ist, sind nur zulässig, wenn der Gefahr nicht auf andere Weise, auch nicht durch öffentliche Hilfen, begegnet werden kann (§1666 a BGB). Das „staatliche Wächteramt“ verpflichtet die öffentliche Jugendhilfe zum Tätigwerden bei einer Kindeswohlgefährdung. Es ist Aufgabe der öffentlichen Jugendhilfe, den Verdacht einer Kindeswohlgefährdung abzuklären. Dabei ist die Jugendhilfe dringend auf die Mitarbeit anderer beteiligter Fachdisziplinen wie Frauenheilkunde und Neonatologie angewiesen. Die Jugendhilfe muss ggf. die „geeigneten und notwendigen Maßnahmen“ einleiten, um eine Gefährdung abzuwenden (SGB VIII). Dies sind zunächst Beratung, Unterstützung und erzieherische Hilfe. Lässt sich die Gefährdung des Kindeswohles mit diesem Hilfesystem nicht beheben, sind die Fachkräfte verpflichtet zu prüfen, ob das Familiengericht einzuschalten ist (§50 Abs.3 SGB VIII i.V.m. §1 Abs. 2 SGB VIII). Das Jugendamt und die Jugendschutzstellen können nur in Einzelfällen bei akuter Gefährdung gem. §42, 43 SGB VIII vorübergehend (d.h. bis zur Vorlage einer gerichtlichen Entscheidung) auch ohne Zustimmung der Eltern die Rechte des Kindes durchsetzen und sichern (sog. Inobhutnahme).

Drogenabhängige Frauen erkennen ihre Schwangerschaft nicht selten erst spät, so dass wertvolle Zeit zur Einleitung von Schutzmassnahmen für den Feten verloren geht und das Schuldgefühl der Mütter dadurch noch verstärkt wird. Zu viele suchtgefährdete Mütter kaschieren oder verstecken ihre Notlage aus Angst vor der Wegnahme ihres Kindes. Hilfsangebote der Sozialämter und Jugendhilfe werden noch immer auch aus Angst vor Kontrolle zu oft gemieden.

Für das medizinische Personal im Kreissaal und auf Wochenbett- und neonatologischen Stationen ist es oft schwierig, die Suchtprobleme einer Mutter ohne entsprechende Vorinformation zu erkennen. In Unkenntnis der Situation werden dann in einem wichtigen Zeitraum Chancen versäumt, zu den Familien das notwendige Vertrauensverhältnis aufzubauen.

Literatur

1. Abuse CoS. Fetal alcohol syndrome and fetal alcohol effects. Pediatrics 1993; 91:1004-6.
2. Bleyer WA, Marshall RE. Barbiturate withdrawal syndrome in a passively addicted infant. JAMA 1972; 221:185-6.
3. Chasnoff IJ, Burns WJ. The Moro reaction: A scoring system for neonatal narcotic withdrawal. Dev Med Child Neurol 1984; 26:484-9.

4. Chasnoff IJ, Bussey ME, Savich R, al. e. Perinatal cerebral infarction and maternal cocaine use. *J Pediatr* 1986; 108:456-9.
5. Clarren SK, Alvord ECJ, Sumi SM. Brain malformations related to prenatal exposure to ethanol. *J Pediatr* 1978; 92:64.
6. Coles CD, Smith IE, Fernhoff PM, al. e. Neonatal ethanol withdrawal: Characteristics in clinically normal, nondysmorphic neonates. *J Pediatr* 1984; 105:445.
7. Davidson DC, Gregg JE, Weindling AM. Methadone therapy. *Lancet* 1993; 341:1277-8.
8. Desmond MM, Schwanecke RP, Wilson GS. Maternal barbiturate utilization and neonatal withdrawal symptomatology. *J Pediatr* 1972; 80:190.
9. Doberczak TM, Kandall SR, Wilets I. Neonatal opiate abstinence syndrome in term and preterm infants. *J Pediatr* 1991; 118:933-7.
10. Doberczak TM, Kandall SR, Friedmann P. Relationship between maternal methadone dosage, maternal-neonatal methadone levels, and neonatal withdrawal. *Obstet.Gynecol.* 1993; 81:936-40.
11. Finnegan L. Perinatal substance abuse: Comments and perspectives. *Semin Perinatol* 1991; 15:331-9.
12. Finnegan LP, Connaughton JFJ, Kron RE, Emich JP. Neonatal abstinence syndrome: assessment and management. *Addict Dis* 1975; 2:141-58.
13. Friedler G, Cochin J. Growth retardation in offspring of female rats treated with morphine prior to conception. *Science* 1972; 175:654.
14. Garcia-Algar O, Puig C, Mendez C, Vall O, Pacifici R, Pichini S. Neonatal nicotine withdrawal syndrome. *J Epidemiol Community Health* 2001; 55:687-8.
15. Green M, Suffet F. The Neonatal Narcotic Withdrawal Index: A device for the improvement of care in the abstinence syndrome. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1981; 8:203-13.
16. Haustein K-O. Rauchen, Nikotin und Schwangerschaft. *Geburtsh Frauenheilk* 2000; 60:11-9.
17. Herzlinger RA, Kandall SR, Vaughan HG. Neonatal seizures associated with narcotic withdrawal. *J Pediatr* 1977; 91:638.
18. Hoyme HE, Jones KL, Dixon SD, al. e. Prenatal cocaine exposure and fetal vascular disruption. *Pediatrics* 1990; 85:743-7.
19. Jones KL. Aberrant neuronal migration in the fetal alcohol syndrome. *Birth Def* 1975; 7:131-2.

20. Kandall SR, Albin S, Lowinson J. Differential effects of maternal heroin and metadone use on birthweight. *Pediatrics* 1976; 58:681.
21. Kandall SR, Gaines J, Habel L, al. e. Relationship of maternal substance abuse to subsequent sudden infant death syndrome in offspring. *J Pediatr* 1993; 123:120-6.
22. Khan K, Chang J. Neonatal abstinence syndrome due to codeine. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 76:F59-F60.
23. Lamache AM. Réflexions sur la descendance alcooliques. *Bull Acad Natl Méd* 1967; 151:517.
24. Lemoine P, Harousseau H, Boteyru JP, Menuet JC. Les enfants de parents alcooliques. Anomalies observées, a propos de 127 cas. *Quest Med* 1968; 25:477.
25. Levy M, Sino M. Neonatal withdrawal syndrome: Associated drugs and pharmacologic management. *Pharmacotherapy* 1993; 13:202.
26. Lifschitz MH, Wilson GS, Smith EO, al. e. Factors affecting head growth and intellectual function in children of drug addicts. *Pediatrics* 1985; 75:269-74.
27. Lipsitz PJ. A proposed narcotic withdrawal score for use with newborn infants. *Clin Pediatr* 1975; 14:592-4.
28. Madden JD, Chappel JN, Zuspan F, Gumpel J, Mejia A, Davis R. Observation and treatment of neonatal narcotic withdrawal. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127:199-201.
29. Mangurten HH. Neonatal codeine withdrawal in infants of non-addicted mothers. *Pediatrics* 1980; 65:159-60.
30. Martinez A, Partridge JC, Bean X, Taeusch HW. Perinatal substance abuse. In: Taeusch HW, Ballard RA, eds. *Avery's diseases of the newborn*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1998:103-18.
31. McElhatton PR, Bateman DN, Evans C, Pughe KR, Thomas SH. Congenital anomalies after prenatal ecstasy exposure. *Lancet* 1999; 354:1441-2.
32. Obrocki J, Andresen B, Schmoldt A, Thomasius A. Anhaltende neurotoxische Schäden durch Ecstasy. *Dt Aerztebl* 2001; 98:A3132-8.
33. Oro AS, Dixon SD. Perinatal cocaine and methamphetamine exposure: Maternal and neonatal correlates. *J Pediatr* 1987; 111:571-8.
34. Ostrea EMJ. Neonatal withdrawal from intrauterine exposure to butalbital. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143:597.
35. Ostrea EMJ, Lucena JL, Silvestre MA. The infant of the drug-dependent mother. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG, eds. *Neonatology: Pathophysiology and management of the newborn*. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1994:1300-33.

36. Pacifico P, Nardelli E, Pantarotto MF. Neonatal heroin withdrawal syndrome: Evaluation of different pharmacological treatments. *Pharmacol Res* 1989; 21 (suppl):63-4.
37. Paditz E. Alkoholismus und Alkoholembryopathie. Darstellung alkoholgeschädigter Kinder in der bildenden Kunst. *Deutsche Krankenpflegezeitschrift* 1986; 39:690-5.
38. Pierog S, Chandavas O, Wexler I. Withdrawal symptoms in infants with the fetal alcohol syndrome. *J Pediatr* 1977; 90:630.
39. Rosen TS, Pippenger CE. Pharmacologic observations on the neonatal withdrawal syndrome. *J Pediatr* 1976; 88:1044.
40. Schellscheidt J, Oyen N, Jorch G. Interactions between maternal smoking and other prenatal risk factors for sudden infant death syndrome (SIDS). *Acta Paediatr* 1997; 86:857-63.
41. Sinha C, Ohadike P, Carrick P, Pairaudeau P, Armstrong D, Lindow SW. Neonatal outcome following maternal opiate use in late pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 74:241-6.
42. Slotkin TA, Lappi SE, McCook EC, al. e. Loss of neonatal hypoxia tolerance after prenatal nicotine exposure: Implications for sudden infant death syndrome. *Brain Res Bull* 1995; 38:69.
43. Steward DJ, Inaba T, Lucassen M, al. e. Cocaine metabolism: Cocaine and norcocaine hydrolysis by liver and serum esterases. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 25:464-8.
44. Theis JG, Selby P, Ikizler Y, Koren G. Current management of the neonatal abstinence syndrome: a critical analysis of the evidence. *Biol.Neonate.* 1997; 71:345-56.
45. Van Baar AL, Fleury P, Ultee CA. Behaviour in first year after drug dependent pregnancy. *Arch Dis Child* 1989; 64:241-5.
46. Volpe JJ. Teratogenic effects of drugs and passive addiction. In: Volpe JJ, ed. *Neurology of the newborn.* Philadelphia: W.B. Saunders, 1994:811-50.
47. Wilson GS, Desmond MM, Verniaud WM. Early development of infants of heroin-addicted mothers. *Am J Dis Child* 1973; 126:457.
48. Wisniewsky K, Dambaska M, Sher JH, al. e. A clinical neuropathological study of the fetal alcohol syndrome. *Neuropediatrics* 1983; 14:197.
49. Zelson C, Rubio E, Wasserman E. Neonatal narcotic addiction: 10 year observation. *Pediatrics* 1971; 48:178-89.