

**Diplomarbeit**

**Die Rezeption kürzlich publizierter kritischer Artikel  
über die Wirksamkeit der selektiven Serotonin-  
Reuptake-Inhibitoren in teratologischen Fachkreisen**

eingereicht von

**Theresa Antonia Griedl**

Mat.Nr.:0212707

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

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

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

Universitätsklinikum für Psychiatrie

Und

Institut für Zellbiologie, Histologie und Embryologie

unter der Anleitung von

**Erstbetreuer: Univ.-Prof. DDr. Hans Fabisch**

**Zweitbetreuer: Dr. med. Herbert Juch**

Graz, Juli 2009

*Eidesstattliche Erklärung*

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

*Hamburg, am*

*Theresa Antonia Griedl*

### *Danksagung*

Mein besonderer Dank gilt meinen beiden Betreuern Univ.-Prof. DDr. Hans Fabisch und Dr. med. Herbert Juch, die mir bei der Erstellung der Diplomarbeit stets mit wertvollen Ratschlägen zur Seite standen und immer Zeit für meine Fragen aufbrachten.

Weiters möchte ich meiner Familie danken, die mir mein Studium ermöglicht und mich in allen Lebenslagen unterstützt hat.

Besonders bedanken möchte ich mich auch bei meinem Freund und meinen Freunden, die mich durch die Höhen und Tiefen meines Studiums begleitet und mir immer mit Rat und Tat zur Seite standen.

## **Zusammenfassung**

Traditionsgemäß wurde die Schwangerschaft als Zeit voller Zufriedenheit und Wohlbefinden betrachtet und als protektiver Faktor gegen Depressionen gewertet.

Heute ist jedoch bekannt, dass die Prävalenz von Depressionen während der Schwangerschaft in etwa jener von gleichaltrigen Nichtschwangeren entspricht. Die Therapie dieser Erkrankung ist eine Herausforderung für alle beteiligten Fachdisziplinen der Medizin, da die meisten Behandlungsoptionen unter Umständen auch Auswirkungen auf das ungeborene Kind haben könnten. Teratologie-Informationsservices sind daher zunehmend in die medizinische Betreuung von depressiven Schwangeren involviert.

Kirsch et al. und Turner et al. publizierten Anfang 2008 kritische Studien zur Wirksamkeit von Antidepressiva, wobei sie schwerpunktmäßig die häufig verschriebenen SSRI untersuchten. Diese Arbeiten wurden nicht nur in der Fachpresse, sondern auch in der Laienpresse vielfach und auf eine sehr unterschiedliche Art und Weise diskutiert.

Ziel dieser Diplomarbeit war, mit der Hilfe einer Umfrage unter den TeratologInnen des ENTIS (European Network of Teratology Information Services), den Einfluss dieser beiden Studien auf die Beratungstätigkeit von TeratologInnen zu ergründen.

Dazu wurde an 57 ENTIS- Mitglieder ein Fragebogen per E-Mail gesendet. 19 von 57 kontaktierten Personen nahmen an der Befragung teil. Die Auswertung der Fragebögen ergab, dass die beiden Publikationen beinahe allen Teilnehmenden bekannt waren. Obwohl diese Studien großteils als wichtig für die Arbeit von TeratologInnen bewertet wurden, gaben die wenigsten eine Veränderung in ihrem Beratungsverhalten an. Lediglich in der Frage der Dosisreduktion vor der Geburt, sowie in der präkonzeptionellen Beratung scheinen sich Einflüsse zu zeigen. Bezüglich der Frage nach dem Mittel der Wahl für die pharmakologische Therapie der Depression wurden von fast allen Befragten nach wie vor SSRI empfohlen.

Weiters wurden in der Diplomarbeit der Stellenwert der SSRI in der der Behandlung von Depressionen während der Gravidität anhand von verschiedenen Studien analysiert, sowie die Themen Depressionen während der Schwangerschaft, Trizyklische Antidepressiva, selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren und Teratologische Beratung am Beginn der Diplomarbeit in ihren Grundzügen behandelt.

## **Abstract**

In the past pregnancy was regarded as time full of contentment and well-being and was rated as protective factor against depressions. Today it is well established that the prevalence of depressions in pregnancy is equivalent to the prevalence of depressions in nonpregnant women of childbearing age. The treatment of depressions during pregnancy is a challenge for all medical specialisations, involved, because the wellbeing of the unborn child is a complicating factor.

At the beginning of 2008 Turner et al. and Kirsch et al. published studies that questioned the efficacy of antidepressants, especially of SSRIs. The results of these studies did not only raise attention in the specialised press but also in the lay press.

The aim of this thesis is to study the influence of these two publications on teratologic counselling in Europe. Therefore, a survey among the members of ENTIS (European Network of Teratology Information Services) has been performed. 57 teratologists received a questionnaire via e-mail, 19 replied. The results showed that nearly all participating teratologists were familiar with the studies by Kirsch et al. and Turner et al, but the majority denied any influence on their counselling activities. Nearly all experts still recommended SSRIs as first-line treatment of depressions in pregnancy. However, there seems to be a slight tendency towards arguing more intensively for a dose reduction before birth now and possibly a trend to modify preconceptional counselling on SSRIs.

In addition, the significance of SSRIs in the treatment of depressions during pregnancy is analysed in this thesis based on the available literature.

Furthermore this thesis provides basic information on depression in pregnancy, tricyclic antidepressants, selective serotonin-reuptake-inhibitors and teratologic counselling.

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>0 EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
<b>1 DEPRESSIONEN IN DER SCHWANGERSCHAFT .....</b>	<b>2</b>
<b>1.1 Epidemiologie.....</b>	<b>2</b>
1.1.1 Prävalenz.....	3
1.1.2 Rückfallsquote.....	4
<b>1.2 Ätiologie.....</b>	<b>4</b>
1.2.1 Die Persönlichkeit.....	5
1.2.2 Psychologische und soziale Streß-Faktoren.....	5
1.2.3 Genetik.....	6
1.2.4 Hormonelle Veränderungen.....	6
<b>1.3 Symptome einer Depression in der Schwangerschaft .....</b>	<b>8</b>
<b>1.4 Diagnostik.....</b>	<b>9</b>
<b>1.5 Auswirkungen einer unbehandelten präpartalen Depression auf Mutter und Kind.....</b>	<b>11</b>
1.5.1 Psychologische, psychiatrische und neurologische Auswirkungen .....	11
1.5.2 Internistische und pädiatrische Auswirkungen .....	14
1.5.3 Gynäkologische, geburtshilfliche und neonatale Auswirkungen.....	15
<b>1.6 Therapie.....</b>	<b>17</b>
1.6.1 Nicht-pharmakologische Therapie .....	17
1.6.2 Pharmakologische Therapie.....	19
<b>2 TRIZYKLISCHE ANTIDEPRESSIVA (TZA) UND SELEKTIVE SEROTONIN-REUPTAKE-HEMMER (SSRI).....</b>	<b>22</b>
<b>2.1 Selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer (SSRI).....</b>	<b>22</b>
2.1.1 Wirkmechanismus.....	23
2.1.2 Pharmakokinetik .....	23
2.1.3 Indikationen.....	24
2.1.4 Kontraindikationen und Interaktionen.....	24
2.1.5 Nebenwirkungen.....	25
2.1.6 Teratogene Auswirkungen von selektiven Serotonin-Reuptake- Inhibitoren.....	25
<b>2.2 Trizyklische Antidepressiva (TZA).....</b>	<b>29</b>
2.2.1 Wirkmechanismus.....	29
2.2.2 Pharmakokinetik.....	30
2.2.3 Indikationen.....	30
2.2.4 Kontraindikation und Interaktionen.....	30
2.2.5 Nebenwirkungen .....	31
2.2.6 Teratologische Auswirkungen von trizyklischen Antidepressiva.....	31
<b>2.3 Die Wirksamkeit von Selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren im Vergleich mit trizyklischen Antidepressiva.....</b>	<b>34</b>

<b>3 TERATOLOGISCHE BERATUNG.....</b>	<b>37</b>
<b>3.1 Grundprinzipien der Teratologie.....</b>	<b>38</b>
3.1.1 Grundprinzipien der Teratologie und Entwicklungsbiologie.....	39
3.1.2 Embryo- und fetotoxische Risikobeurteilung von Arzneimitteln.....	42
<b>3.2 Teratologische Beratung.....</b>	<b>46</b>
<b>3.3 Spezifische Aspekte bei der teratologischen Beratung von depressiven Patientinnen.....</b>	<b>50</b>
<b>4. DIE REZEPTION DER KÜRZLICH PUBLIZIERTEN STUDIEN VON KIRSCH ET AL. UND TURNER ET AL. IN DER FACHWELT UND IN DER DEUTSCHSPRACHIGEN LAIENPRESSE.....</b>	<b>52</b>
<b>5 ERGEBNISSE UND DISKUSSION .....</b>	<b>59</b>
<b>5.1 Auswertung des Fragebogens.....</b>	<b>59</b>
<b>5.2 Der Stellenwert von SSRI in der Behandlung von schwangeren, depressiven Patientinnen.....</b>	<b>68</b>
<b>6 MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>70</b>
<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>75</b>
<b>Internetquellen.....</b>	<b>81</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>83</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>83</b>



## 0 Einleitung

Antidepressiva, insbesondere selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren zählen weltweit zu den am häufigsten verordneten Medikamenten. Anfang 2008 wurden zwei Studien veröffentlicht, welche die Wirksamkeit dieser Medikamente, hauptsächlich jene von SSRI, in Frage stellten.

Kirsch et al. (2008, S.260ff) publizierten im Journal Plos Medicine die Ergebnisse ihrer Untersuchung, die zeigten, dass SSRI nur geringfügig wirksamer als Placebos seien. Relativ zeitgleich erschien ein Artikel von Turner et al. (2008, S.252ff) im New England Journal of Medicine über die selektive Publikation von Studien bezüglich der Wirksamkeit von SSRI und die dadurch entstehenden Verzerrungen der Datenlage. Die Resultate von Kirsch et al. und Turner et al. erregten die Aufmerksamkeit der breiten Öffentlichkeit, da auch in der Laienpresse ausführlich über diese Thema berichtet wurde. Diese beiden Arbeiten und deren Auswirkungen auf die teratologische Beratung, durchgeführt von Fachleuten, bilden die zentrale Fragestellung dieser Diplomarbeit. In den folgenden Kapiteln werden anhand von Literatur und der Auswertung einer Umfrage unter den Teratologen des ENTIS (European Network of Teratology Information Services) die Einflüsse dieser beiden Publikationen auf die Beratungstätigkeit von Teratologen diskutiert. Weiters werden die Reaktionen der Laienpresse auf die beiden Studien beschrieben. Die ersten Kapitel beinhalten Grundlagen über die Erkrankung Depression während einer Schwangerschaft, Antidepressiva und die teratologische Beratung.

Auf geschlechtsneutrale Formulierungen wurde in dieser Diplomarbeit wegen der besseren Lesbarkeit verzichtet, weshalb an dieser Stelle ausdrücklich darauf hingewiesen wird, dass die verwendeten Formulierungen selbstverständlich für beide Geschlechter gelten.

# **1 Depressionen in der Schwangerschaft**

Der Begriff Depression leitet sich vom lateinischen Wort »deprimere« ab, was ins Deutsche übersetzt herunter- oder niederdrücken bedeutet. Depressive Erkrankungen gehören zur übergeordneten Gruppe der affektiven Störungen.

Das Hauptmerkmal einer depressiven Episode stellt die depressive Verstimmung dar, welche mit Interessensverlust und Freudlosigkeit einhergeht. Andere Symptome sind körperliche Funktionsbeeinträchtigungen wie Insomnie und Appetitlosigkeit, aber auch Veränderungen der Psychomotorik wie ängstliche Agitiertheit oder Antriebshemmung, Konzentrationsstörungen, Gefühle von Wertlosigkeit oder Schuld. Suizidgedanken können ebenso im Rahmen dieser Erkrankung auftreten (Laux, 2008, S.393ff).

In diesem Kapitel werden die Epidemiologie, Ätiologie, Diagnostik und Therapie von Depressionen, fokussiert auf den speziellen Fall einer Depression während der Schwangerschaft, beschrieben. Des Weiteren werden in diesem Teil der Diplomarbeit auch die Auswirkungen einer Depression auf die Mutter und das Kind behandelt.

## ***1.1 Epidemiologie***

Traditionsgemäß wurde die Schwangerschaft für Frauen als Zeit voller Zufriedenheit und Wohlbefinden betrachtet, was auch von medizinischen und psychiatrischen Professionen als allgemeine Weisheit akzeptiert worden ist. Aus diesem Grund stand eher die Periode nach der Geburt im Mittelpunkt der Forschung über Störungen des Gemütszustands. Ab den 80er Jahren des 20. Jahrhunderts wurden dann bedeutende Studien publiziert, welche eine signifikante affektive Morbidität während der Schwangerschaft feststellten (O`Keane, 2006, S.69).

### 1.1.1 Prävalenz

*„Etwa 70% aller Frauen berichten über Gemütsschwankungen während der Schwangerschaft, aber nur etwa 10-16% erfüllen die Kriterien einer schweren klinisch manifesten Depression.“ (Gallhofer, 2002, S.270)*

In der weiteren vorliegenden Literatur bewegen sich die Angaben bezüglich der Häufigkeit behandlungsbedürftiger Depressionen in der Gravidität zwischen 4 und 20 %. Gallhofer (2002, S.270) berichtet hingegen von „10-16% schweren klinisch manifesten Depressionen“.

Diav-Citrin et al. (2008, S.696) stellen anhand von mehreren Studien fest, dass sich das lebenslange Risiko von Frauen, an einer Depression zu erkranken, laut Schätzungen zwischen 10% und 25% bewegt. Die höchste Prävalenz findet man im gebärfähigen Alter zwischen 25 und 44 Jahren. Während der Schwangerschaft erleben 9-14% aller Frauen Symptome, die den diagnostischen Kriterien einer Depression entsprechen. Laut einem Review von Bennett et al. (2004, S.698ff) beträgt die Prävalenz einer depressiven Episode im ersten Trimenon 7,4%, im zweiten Trimenon 12,8% und im dritten Trimenon 12%. Die Häufigkeit von Depressionen im ersten Trimester erwies sich als vergleichbar mit jener nicht schwangerer Frauen. Die geringe Prävalenz im ersten Drittel der Schwangerschaft muss jedoch mit Vorsicht interpretiert werden, da für diese Zeitspanne nur wenige Studien mit geringen Fallzahlen verfügbar waren. Im zweiten und dritten Trimester zeigte sich eine eindeutig höhere Prävalenz für Depressionen bei schwangeren Frauen, verglichen mit der nicht-graviden weiblichen Bevölkerung. O’Keane et al. (2006, S.75) beschreiben, dass sich die Raten für klinisch diagnostizierbare Depressionen während der Schwangerschaft zwischen 4-9 % und 2-8 Wochen postpartum zwischen 4-8% zu bewegen scheinen. Noncas und Cohen (2002, S.24f) geben in ihrer Publikation eine Prävalenz von circa 10% für klinisch signifikante Symptome einer Depression in der Gravidität an. Eine affektive Erkrankung in der Vorgeschichte der Patientin erhöht das Risiko für eine depressive Erkrankung in der Schwangerschaft deutlich.

Nur für ein Drittel aller Frauen, welche an einer präpartalen Depression erkranken, ist jene Episode die Erstmanifestation dieser Krankheit.

Zur Übersicht werden die Daten der zuvor erläuterten Studien in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

<b>Studie / Buch</b>	<b>Prävalenz von Depressionen in der Schwangerschaft</b>
Gallhofer, 2002	10-16%
Diav-Citrin, 2008	9-14%
Bennett, 2004	7,4-12,8%
O`Keane, 2006	4-9%
Noncas/Cohen, 2002	10%

Tab.1: Prävalenz von Depressionen während der Schwangerschaft

### **1.1.2 Rückfallsquote**

Vor der Konzeption wird Frauen häufig angeraten, ihre antidepressive Medikation abzubrechen bzw. wird von vielen die pharmakologische Therapie von selbst beendet. 68% aller Frauen, die ihre pharmakologische Therapie gegen Depressionen vor der Konzeption absetzen, erleiden einen Rückfall während der Schwangerschaft. Die Hälfte davon erkrankt schon im ersten Trimester erneut an der affektiven Störung. Von jenen Frauen, die ihre antidepressive Behandlung trotz Konzeption beibehalten, erleben nur 26% ein Rezidiv (Cohen et al., 2006, S.499ff).

## **1.2 Ätiologie**

Es gibt viele verschiedene Hypothesen zur Ätiologie von Depressionen, angefangen von Theorien über Veränderungen der Neurotransmitter im Gehirn bis zu verschiedenen somatischen Ursachen. In diesem Kapitel wird das Hauptaugenmerk auf die verschiedenen Ätiologien von Depressionen während der Schwangerschaft gelegt.

### **1.2.1 Die Persönlichkeit**

Eine gängige Hypothese für die Entstehung von Depressionen in der Gravidität lautet, dass Depressionen als Antwort auf Stressfaktoren und einschneidende Ereignisse im Leben entstehen. Die Vorstellung, Mutter zu werden, aber auch eine Schwangerschaft an sich ist für Frauen unterschiedlich belastend. Das Temperament scheint eine entscheidende Determinante für die Fähigkeit eines Individuums, mit Stress umzugehen, zu sein. Mehrere Untersuchungen belegen eine Assoziation zwischen einer neurotischen Persönlichkeit und einer erhöhten Anfälligkeit für Depressionen. Neurotische Charakterzüge sind Ängstlichkeit, Zwanghaftigkeit, Perfektionismus und emotionale Labilität (O'Keane, 2006, S.80).

### **1.2.2 Psychologische und soziale Streß-Faktoren**

Soziale und psychologische Probleme, wie Schwierigkeiten in der Partnerschaft, Probleme in der Familie und einschneidende Lebensereignisse, spielen bei der Entstehung einer Depression in der Gravidität eine wichtige Rolle. Weiters tragen essentielle externe Faktoren wie z.B. finanzielle und berufliche Einbußen, veränderte Lebensumstände und Modifikationen zivilisatorischer und kultureller Normen zur Genese dieser psychiatrischen Erkrankung bei (Gallhofer, 2002, S.269). Geringes Alter, ungewollte Schwangerschaft und Alkoholabusus in der Anamnese erwiesen sich ebenfalls als signifikante Risikofaktoren für antenatale Depressionen und Angststörungen. Unter den psychosozialen Risikofaktoren ist geringes Selbstwertgefühl der prädiktivste Faktor für depressive und ängstliche Symptome in allen drei Schwangerschaftstrimestern. Sozialer Rückhalt und materielle Zufriedenheit haben hingegen protektive Effekte bezüglich Depressionen und Angststörungen (Lee et al., 2007, S.1102ff). Eine Depression in der Anamnese der schwangeren Frau und das Absetzen oder die Reduktion einer antidepressiven Medikation erhöhen ebenso das Risiko für eine Depression während der Gravidität (Misri und Lusskin, 2008, o.A).

### **1.2.3 Genetik**

Gallhofer (2002, S.269) beschreibt eine nicht näher erläuterte genetische Prädisposition für depressive Episoden in der Schwangerschaft.

Eine Vulnerabilität für eine depressive Erkrankung wird vermutlich polygen vererbt. Die Genese von Depressionen ist wahrscheinlich multifaktoriell bedingt. Das Erkrankungsrisiko aller Angehörigen ersten Grades (Eltern, Geschwister und Kinder) liegt im Mittel bei 10-20%. Das empirische Risiko für eine affektive oder manisch-depressive Psychose beträgt für die Nachkommen von zwei kranken Eltern über 50 %, bei nur einem betroffenen Elternteil liegt das Risiko bei 10-24%. Kommen in der Familie nur Depressionen und keine bipolaren Erkrankungen vor, gelten eher die unteren Werte der oben genannten Häufigkeiten. Das Risiko steigt, je niedriger das Erkrankungsalter in der Familie ist und desto mehr Merkmalsträger auftreten (Zerbin-Rüdin et al., 1995, S.50f). Laut Laux (2008, S.402) bestehe eine familiäre Häufung für Depressionen. Das Lebenszeitrisiko an einer Depression zu erkranken, läge für Verwandte ersten Grades in etwa um die 20%.

### **1.2.4 Hormonelle Veränderungen**

Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse (HHN-Achse) ist ein essentieller Regelkreis, der die Antwort eines Menschen auf physischen oder psychischen Stress reguliert. Eine Überfunktion dieser Hormonachse wurde insbesondere bei Menschen mit schweren Depressionen beobachtet. Diese Überfunktion resultiert aus einer Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) Hypersekretion. Die vermehrte Ausschüttung von CRH entsteht wahrscheinlich sekundär im Hippokampus, durch eine Dysfunktion des negativen Feedback-Mechanismus von Kortison. Im Tierversuch hat man eine reduzierte Funktion der zentralen Glukokortikoidrezeptoren gefunden. Dies könnte die Beeinträchtigung des negativen Rückkoppelungsmechanismus von Kortison erklären.

In der Schwangerschaft ist CRH ein Schlüsselhormon in der Kommunikation zwischen Mutter und Fetus. CRH und Kortison sind wichtige Faktoren nicht nur für die Entwicklung des Feten sondern auch für die Determinierung des Geburtstermins. McClean (zitiert nach O`Keane, 2006) hat gezeigt, dass man anhand des CRH Spiegels schon in der 16.-20. Schwangerschaftswoche den Zeitpunkt der Geburt prognostizieren kann.

Zwischen der 16. und 20. Schwangerschaftswoche beginnt der Hormonspiegel von CRH bis zur Geburt hin zu steigen. Besonders in den letzten vier Wochen vor der Geburt nimmt die CRH-Sekretion exponentiell zu. Dieser Anstieg von CRH ergibt sich folgendermaßen: CRH wird vom Trophoblast der Plazenta gebildet und in den maternalen und fetalen Kreislauf sezerniert. Plazentares CRH ist identisch mit dem im Hypothalamus gebildeten CRH. Im Gegensatz zur Hypothalamus- Hypophysen-Nebennieren-Achse, wo Kortisol die Ausschüttung von CRH inhibiert, löst Kortison in der Plazenta eine positive Rückkoppelung aus und steigert somit die Sekretion von CRH.

Maternales Kortison stimuliert die Ausschüttung von plazentarem CRH, welches wiederum das Hypophysen-Nebennieren-System der Mutter aktiviert. Diese endokrine Achse zwischen Mutter und Kind erlaubt einen exzessiven Anstieg von CRH und Cortisol und ist somit auch bei der Einleitung der Geburt von Bedeutung.

Diese hormonelle Situation in der Schwangerschaft, besonders im dritten Trimenon, könnte eine Rolle in der Genese pathologischer affektiver Störungen und der Zunahme von depressiven Symptomen in dieser Zeit spielen. Weiters verursachen die Hyperkortisolämie der Mutter und die folglich erhöhten Kortisonspiegel der Feten vermutlich Frühgeburtlichkeit und eine intrauterine Wachstumsrestriktion (O`Keane, 2006, S.82ff).

### **1.3 Symptome einer Depression in der Schwangerschaft**

Viele Frauen klagen über depressive Symptome während der Schwangerschaft, aber nur eine geringe Anzahl erfüllt tatsächlich die diagnostischen Kriterien für eine klinisch manifeste Depression (Misri und Lusskin, 2008, o.A.).

Die Symptome einer Depression während der Schwangerschaft unterscheiden sich im Wesentlichen nicht von den Krankheitszeichen einer Depression außerhalb einer Gravidität.

#### **Symptome einer Depression**

Charakteristisch für eine klinisch manifeste Depression ist eine mindestens zwei Wochen dauernde Phase mit depressiver Stimmung, Interessensverlust und Anhedonie.

#### **Weitere Kennzeichen einer Depression sind:**

- Veränderungen des Appetits oder Gewichts
- Insomnie oder Hypersomnie
- Psychomotorische Symptome wie z.B. Rastlosigkeit, Verlangsamung (langsame Sprache, Gedanken oder Bewegungen)
- Antriebsverlust, Müdigkeit
- Hoffnungslosigkeit, Hilflosigkeit, Schuldgefühle, Verlust des Selbstwertgefühls
- Konzentrations- und Entscheidungsschwierigkeiten
- Gedanken an den Tod, Suizidgedanken (Pearlstein et al., 2008, S.91).

Die Untersuchung von Lee et al. (2007, S.1102ff) zeigte eine häufige Komorbidität zwischen Angststörungen und Depressionen auch während einer Gravidität. Deshalb sollte bei depressiven schwangeren Patientinnen ebenso auf Symptome wie Angst geachtet werden.



## 1.4 Diagnostik

Die Diagnostik einer depressiven Episode in der Schwangerschaft stellt eine große Herausforderung dar, weil sich Anzeichen einer Schwangerschaft wie unter anderem Müdigkeit oder eine Veränderung des Appetits mit den Symptomen einer Depression überschneiden (Pearlstein et al., 2008, S.91).

In der vorliegenden Literatur werden die Hamilton-Depressionsskala (HDS), das Beck-Depressionsinventar (BDI), die Edinburgh-Postnatal-Depression-Scale (EPDS) und die Pregnancy-Depression-Scale als geeignete Hilfsmittel für die Diagnosefindung angeführt. Im weiteren Verlauf dieses Kapitels werden diese standardisierten Beurteilungsverfahren und die Abklärung der Depression im Hinblick auf potentielle ätiologische Faktoren erläutert.

- Das *BDI* besteht aus 21 Elementen, mit welchen durch Selbsteinschätzung affektive, kognitive, motivationsbedingte und vegetative Symptome gemessen werden (O`Keane, 2006, S.74).
- Die *HDS* ist eine Fremdbewertungsskala, welche weltweit Verwendung findet. Sie enthält bis zu 24 Items und konzentriert sich ausschließlich auf depressive Symptome (Möller et al., 2008, S.470).
- Die *EPDS* ist ein Fragebogen bestehend aus 10 Items, der speziell für die Diagnostik von postpartalen Depressionen entwickelt wurde. Im Gegensatz zu anderen Messmethoden konzentriert sich die EPDS weniger auf körperliche Symptome wie Schlaflosigkeit und Veränderungen des Gewichts, weil diese sowohl bei depressiven Frauen, aber auch in der Zeit nach der Geburt auftreten können (Hanusa et al., 2008, S.587).

Misri und Lusskin (2008, o.A.) führen in ihrer Arbeit die EPDS als zweckmäßige Screeningmethode für präpartale und postpartale Depressionen an. Zur Einschätzung des Schweregrades dieser affektiven Störung favorisieren sie die HDS.

Manber et al. (2008, S.48) beschreiben, dass man bei der Unterscheidung zwischen den Nebenerscheinungen einer Schwangerschaft und den Kennzeichen einer Depression besonderes Augenmerk auf die beiden psychologischen Krankheitszeichen Traurigkeit und Anhedonie richten sollte. Diese beiden Kernsymptome einer depressiven Erkrankung erwiesen sich in ihrer Studie als effektive Merkmale zur Identifikation von depressiven schwangeren Frauen. Sie empfehlen die EPDS oder den kognitiven affektiven Cluster des BDI zur Diagnostik einer depressiven Episode, weil diese ihr Hauptaugenmerk auf die psychologischen Symptome der Erkrankung richten.

Altshuler et al. (2007, S.277ff) haben einen neuen Fragebogen für die Screeninguntersuchung von Schwangeren auf Depressionen entwickelt, die *Pregnancy-Depression-Scale (PDS)*. Schwangere Frauen, die nach den DSM-IV Kriterien eine klinisch manifeste Depression in ihrer Vorgeschichte haben, wurden in die Studie eingeschlossen. Diese Frauen wurden monatlich mit der Hamilton-Depressionsskala und dem SCID (Structured Clinical Interview for DSM-IV diagnosis mood module) evaluiert. Daten von 196 Frauen wurden analysiert und daraus die PDS entwickelt. Die PDS setzt sich aus den sieben prädiktivsten Elementen für Depressionen in der Gravidität zusammen und soll ein brauchbares Instrument für das Screening von schwangeren Frauen darstellen.

Symptomatische Depressionen treten gehäuft auch im Rahmen von diversen körperlichen Erkrankungen wie z.B. Morbus Addison und Hypo- oder Hyperthyreose auf (Laux, 2008, S.405).

Aus diesem Grund empfehlen Misri und Lusskin (2008, o.A.), die Patientin einer ausführlichen körperlichen Untersuchung zu unterziehen, um eine organische Ursache für die antenatale Depression ausschließen zu können.

Weiters wird ein toxikologischer Check des Urins empfohlen, um Substanzmissbrauch als ätiologischen Faktor auszuschließen. Die Diagnostik von physischen Erkrankungen, Drogen- und Alkoholabusus ist insbesondere aus teratologischer Sicht essentiell, da sich körperliche Erkrankungen der Mutter wie unter anderem Funktionsstörungen der Schilddrüse aber auch verschiedene Drogen und Medikamente per se negativ auf die intrauterine Entwicklung des Kindes auswirken können.

## **1.5 Auswirkungen einer unbehandelten präpartalen Depression auf Mutter und Kind**

Hippokrates postulierte schon 400 v. Chr. einen Einfluss von Emotionen der werdenden Mutter auf den Fetus. Vor mehr als 1000 Jahren wurde in China die erste Klinik für präpartale Betreuung von Schwangeren eröffnet (Talge et al., 2007, S.246).

Im Altertum erklärte man sich angeborene Fehlbildungen durch diverse Hypothesen wie beispielsweise das „Versehen“ der Schwangeren. Man glaubte, dass die Einbildungskraft der Mutter teratogene Effekte auf das Kind in utero haben könne (Schumacher et al., 1992, S.25).

### **1.5.1 Psychologische, psychiatrische und neurologische Auswirkungen**

Eine depressive Episode in der Vorgeschichte einer Frau ist ein wesentlicher Risikofaktor für das Auftreten einer Depression während der Schwangerschaft oder nach der Geburt. 50-60% aller Patientinnen, die an einer Depression erkranken, erleben eine zweite depressive Episode (Laux, 2008, S.420). Aus diesem Grund ist die Wahrscheinlichkeit an einer postnatalen Depression zu erkranken, für Frauen mit Depressionen ante partum größer, als für psychisch gesunde Schwangere.

Eine psychische Erkrankung der Mutter kann nicht nur einen signifikanten Einfluss auf die soziale, emotionale und die kognitiv-behaviorale Entwicklung des Kindes haben, sondern auch dessen Sicherheit und Umwelt beeinträchtigen (Manning und Gregoire, 2006, S.25ff). Laut Moehler et al. (2006, S.273ff) wirkt sich eine postnatale Depression im ersten Jahr nach der Geburt negativ auf die Mutter-Kind-Bindung aus. Diese frühe Beeinträchtigung des Verhältnisses zwischen Mutter und Kind ist ein Risikofaktor für das ganze Spektrum an Störungen der Bindung zwischen Mutter und Kind bis hin zum Kindesmissbrauch.

Die erste Beziehung im Leben eines Kindes ist normalerweise die Mutter-Kind-Bindung. Diese wirkt wie eine Vorlage für die folgenden Bindungen im Leben eines Kindes und spielt auch eine entscheidende Rolle für dessen Persönlichkeitsentwicklung. Wird die Verbindung zwischen Mutter und Kind durch eine postnatale Depression gestört, kann dies im späteren Leben des Nachwuchses zu Schwierigkeiten im Aufbau von Beziehungen führen (Manning und Gregoire, 2006, S.25ff). Während einer komplikationslosen Schwangerschaft wächst die emotionale Bindung zwischen Mutter und Kind. In dieser Zeit überdenken viele schwangere Frauen ihre eigene Kindheit und ihr Verhältnis zu ihren Eltern. Frauen, denen in ihrer Kindheit sexueller und/oder physischer Missbrauch widerfahren ist, haben häufiger Suizidgedanken während der Gravidität als jene ohne diese negativen Vorkommnisse in der Anamnese (Spinelli, 2006, S.60f).

O`Keane (2006, S.88ff) erläutert anhand von diversen Studien, dass die Suizidraten präpartal und postnatal niedrig zu sein scheinen, trotz der hohen Prävalenz von Depressionen in der Schwangerschaft. Ungeachtet der Tatsache, dass Selbstmord während der Perinatalzeit selten ist, steht Suizid z.B. in Großbritannien an erster Stelle der maternalen Sterblichkeit.

Eine Übersichtsarbeit von Lindahl et al. (2005, S.77ff) bestätigt ebenso wie die Publikation von Manber et al. (2008, S.43ff), dass Suizidversuche und Todesfälle durch Selbstmord bei schwangeren Frauen, verglichen mit der weiblichen Gesamtbevölkerung, seltener sind. Dieses Resultat könnte durch die bessere soziale Unterstützung, die Sorge um das ungeborene Kind und die häufigeren Kontakten mit medizinischen Einrichtungen während der Gravidität bedingt sein. Wird jedoch während der Schwangerschaft Selbstmord begangen, weisen die brutalen Methoden bei diesen Suiziden auf einen hohen Grad an Intention hin und könnten mit den höheren Schweregraden der psychiatrischen Erkrankungen dieser Frauen zusammenhängen. Dies gilt ebenso für die Zeit nach der Geburt. Gedanken an Suizid und Selbstverletzung sind hingegen während der Schwangerschaft nicht ungewöhnlich (5-14%) und variieren im Laufe der Gravidität. Depressive Frauen haben besonders während der Perinatalzeit ein signifikant erhöhtes Risiko für Suizidalität.

Eine signifikante Assoziation zwischen Suizidgedanken während der Schwangerschaft und einer aktuell bestehenden, klinisch manifesten Depression wurde auch in einer Studie von Newport et al. (2007, S.181ff) etabliert. Suizidgedanken korrelierten ebenso mit Angststörungen und ungeplanten Schwangerschaften.

Neben Suizidalität und anderen nachteiligen Effekten kann eine antenatale Depression auch negative Auswirkungen auf die emotionale und kognitive Entwicklung der Nachkommen haben. Fetale Exposition gegenüber einer unbehandelten maternalen Depression erhöht das Risiko für emotionale Probleme und Verhaltensstörungen im späteren Leben (Bonari et al., 2004, S.726ff; Manning und Gregoire, 2006, S.22ff).

Abgesehen von der Beeinträchtigung der emotionalen und kognitiven Entwicklung, kann eine unbehandelte präpartale Depression eine gesteigerte Antwort des Kindes auf Stress nach sich ziehen. Sie kann sich aber auch negativ auf das Sozialverhalten auswirken. In Tierversuchen stellte sich heraus, dass sich maternaler Stress während der Gravidität direkt auf die Entwicklung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse auswirkt (Manning und Gregoire, 2006, S.22ff). Noncas und Cohen (2002, S.25) berichten ebenfalls von Tierversuchen, die zeigten, dass Stress während der Schwangerschaft mit Neuronenuntergang, abnormaler Entwicklung fetaler, neuronaler Strukturen und anhaltenden Dysfunktionen der HHN-Achse des Kindes korreliert.

Hay et al. (2008, S.1086f) behaupten im Gegensatz dazu, weder antenatale noch postpartale Depressionen hätten eindeutige Effekte auf die untersuchten Psychopathologien bei den Kindern. Sie befassten sich mit folgenden drei Kategorien von Erkrankungen:

- Affektive Störungen einschließlich Depressionen,
- Verhaltensstörungen inklusive antisozialem Verhalten,
- kognitive Störungen.

Ein erhöhtes Risiko der Kinder für psychische Krankheiten scheint eher bedingt durch die nachträgliche Beziehung zur depressiven Mutter. Die Resultate ihrer

Studie belegen, dass die lebenslange depressive Erkrankung der Mutter eine risikoreiche Umwelt für den Nachwuchs schafft.

Kinder, deren Mütter während der Schwangerschaft an Depressionen litten, haben vermutlich ein erhöhtes genetisches Risiko für diese psychiatrische Erkrankung. Trotz der eindeutigen Verknüpfung zwischen kontinuierlich rezidivierenden Depressionen der Mutter mit seelischen Schwierigkeiten des Nachwuchses, erscheint eine ausschließlich genetisch bedingte Transmission der psychischen Störungen als unwahrscheinlich. Vielmehr dürfte eine Gen-Umwelt-Korrelation für das erhöhte Risiko dieser Kinder, an affektiven und Verhaltensstörungen zu erkranken, verantwortlich sein.

Die Umgebung des Kindes wird durch die wiederkehrenden depressiven Episoden der Mutter geprägt. Außerdem führt die (unbehandelte) depressive Erkrankung häufig zu zerrütteten Familienverhältnissen was wiederum den Alltag und die Aktivitäten des Kindes unter Umständen negativ beeinflussen kann. Eine postpartale Depression scheint direkte Auswirkungen auf die kognitiv-behaviorale und emotionale Entwicklung des Kindes zu haben. Dabei scheint das männliche Geschlecht empfänglicher für Beeinträchtigungen der kognitiven Evolution zu sein. Die Ursache für die geringere Empfindlichkeit der Mädchen wird in der Publikation nicht beschrieben. Weiters zeigte sich, dass Mädchen im Vergleich zu Jungen vulnerabler für Folgen einer mütterlichen präpartalen Depression sind, besonders im Hinblick auf affektive Störungen und IQ. Die biologische Plausibilität dieser Beobachtung wird jedoch nicht erläutert (Hay et al., 2008, S.1086f).

### **1.5.2 Internistische und pädiatrische Auswirkungen**

Eine unbehandelte Depression kann zu gesundheitsschädigenden Verhaltenweisen wie ungesunde Ernährung, Malnutrition, Rauchen, Missbrauch anderer Substanzen und zu einer vernachlässigten pränatalen Gesundheitsfürsorge, führen. Diese Folgeerscheinungen beeinträchtigen das Wohlergehen von Mutter und Kind (Pearlstein et al., 2008, S.92; O`Keane, 2006, S.88ff; Bonari et al., 2004, S.726ff).

Howard et al. (2007, S.1279ff) konnten in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen antenatalen Depressionen und dem plötzlichen Kindstod (SIDS) aufzeigen.

Dieser wird definiert als plötzlicher, unerwarteter Tod eines unter einem Jahr alten Kindes, für den man weder durch sorgfältige Anamneseerhebung, noch durch eine Obduktion eine Erklärung finden kann. In dieser Arbeit wurden Daten aus der U.K. General Practice Research Database zwischen 1987 und 2000 ausgewertet. Die Stärken der Arbeit sind ein großer Stichprobenumfang, das Design und die Berücksichtigung von einigen potentiellen Störfaktoren. Sie liefern verschiedene Erklärungsmodelle für diese Korrelation wie z.B. niedriges Geburtsgewicht, endokrinologische Veränderungen, Rauchen, Drogenabusus, Medikamente etc. Aufgrund von Datenmangel konnten sie diese Hypothesen nicht näher erforschen.

### **1.5.3 Gynäkologische, geburtshilfliche und neonatale Auswirkungen**

Eine nicht behandelte pränatale Depression kann auch zu Komplikationen wie z.B. Frühgeburtlichkeit führen. Steer et al. (zitiert nach O`Keane, 2006) untersuchten 612 schwangere Frauen aus sozioökonomisch benachteiligten, amerikanischen Minderheiten mit dem Beck-Depressionsinventar. Bei Frauen, die ein Ergebnis von über 21 Punkten erreichten, erhöhte sich das Risiko um ein Vierfaches ein Baby zu früh oder mit zu niedrigem Geburtsgewicht auf die Welt zu bringen. Das Risiko für Komplikationen in der Schwangerschaft stieg mit jedem Punkt auf dem BDI um 5-7%. Niedriges Geburtsgewicht (unter 2.5 kg) ist ein essentieller Faktor im Hinblick auf die spätere Morbidität und Mortalität eines Kindes. Es wurde mit vielen Erkrankungen im Erwachsenenalter in Verbindung gebracht, die das kardiovaskuläre, metabolische, endokrine und zentrale Nervensystem betreffen können (O`Keane, 2006, S.86ff; Misri und Lusskin, 2008, o.A.; Pearlstein et al., 2008, S.92).

Weitere Komplikationen, die mit Stress und Depressionen vor der Geburt zusammenhängen, sind: Präeklampsie, Fehlgeburten, vermindertes Wachstum des Feten, niedrige Apgar-Scores, neonatale Komplikationen und hohe neonatale Kortisonspiegel bei der Geburt (Pearlstein et al., 2008, S.92).

Einer Studie von Aucott et al. (2008, S.775ff) zeigte, dass Neugeborene mit sehr niedrigem Geburtsgewicht und hohen Kortisonspiegeln ein erhöhtes Risiko für Komplikationen, insbesondere für schwere intraventrikuläre Blutungen haben.

### **Limitationen der Aussagekraft der zitierten Studien**

Die Auswirkungen einer unbehandelten präpartalen Depression auf den Nachwuchs wurden in diesem Teil der Diplomarbeit ausführlich anhand von diversen Publikationen diskutiert. Die verwendeten Studien nennen auch einige Limitationen wie systemische Verzerrungen von Daten aus Datenbanken, viele verschiedene Quellen für Daten etc.

Misri und Lusskin (2008, o.A.) merken kritisch an, dass die Forschung über Fetal- und Kindesentwicklung oftmals durch methodologische Limitationen behindert wird. Diese Limitationen beinhalten die Verwendung von heterogenen Studienpopulationen und nicht standardisierten Kontrollgruppen, inkomplette Datenerfassung des mütterlichen seelischen Gesundheitszustandes und inadäquate Kontrollen bezüglich Medikamentenabusus, Missbrauch von Alkohol, Tabak etc. O`Keane (2006, S.86ff) zählt ebenso einige Einschränkungen der Aussagekraft von Studien, die psychologischem Stress erforschen, auf. Eine gängige Limitation ist unter anderem das Versäumnis zu berücksichtigen, dass belastende Ereignisse von unterschiedlichen Frauen nicht in gleichem Maße als stressvoll empfunden werden. Außerdem könnte der Einfluss von psychologischem Stress von wichtigeren biologischen Variablen und Faktoren des Lebensstils wie z.B. Rauchen, überschattet werden. Viele Untersuchungen sind außerdem nicht vergleichbar, da die Messungen von psychologischem Stress variieren.



## **1.6 Therapie**

*„Grundsätzlich ruht die Therapie depressiver Störungen auf 3 Säulen: psychotherapeutische Intervention, medikamentöse Behandlung und Einbeziehung des unmittelbaren und weiteren Umfeldes.“ (Hoff P und Hoff C, 2005, S.348)*

Für Depressionen in der Schwangerschaft gibt es verschiedene pharmakologische und nicht-pharmakologische Therapieoptionen. Der Entschluss für eine oder mehrere dieser Behandlungsmöglichkeiten muss nach einer ausführlichen Besprechung mit der Patientin, im Sinne des Informed-consent, getroffen werden. Die Unterredung mit der schwangeren Frau sollte nicht nur die Erläuterung diverser Therapien, sondern auch Informationen über die Auswirkungen einer unbehandelten Depression für sie selbst und ihr ungeborenes Kind beinhalten (Wisner et al., 2000, S.1933ff).

Wichtige Faktoren bei der Entscheidungsfindung sind die Schwere der Symptome, die psychiatrische Anamnese, vorheriges Ansprechen auf Antidepressiva und die Präferenzen der Patientin. Des Weiteren ist zu bedenken, dass möglicherweise die Symptome der Depression an sich die Entscheidungsfindung der Patientin beeinträchtigen. Bei milden Krankheitszeichen können nicht-pharmakologische Maßnahmen in Betracht gezogen werden, aber bei mäßigen bis schwerwiegenden Depressionen sollten Antidepressiva einen wesentlichen Bestandteil des Therapieplans bilden (Freeman, 2007, S.1162f).

### **1.6.1 Nicht-pharmakologische Therapie**

Eine interpersonelle Psychotherapie, angepasst an die speziellen Bedürfnisse einer graviden Frau, ist eine gute Therapieoption für depressive, nicht-psychotische, schwangere Patientinnen. Spinelli und Endicott (2003, S.555ff) führten die erste, klinisch kontrollierte Studie über individuelle Psychotherapie

gegen antenatale Depressionen durch. Sie verglichen zwei Gruppen von Probandinnen miteinander. Ein Teil der Frauen wurde mit einer interpersonellen Psychotherapie behandelt, der andere absolvierte ein Programm für den Erwerb von Elternkompetenz. Im Rahmen der interpersonellen Psychotherapie zeigte sich im Gegensatz zu dem Programm für Elternkompetenz eine signifikante Verbesserung der Stimmung in allen psychiatrischen Evaluierungsmethoden (Beck-Depressions-Inventar, Hamilton-Depressionsskala, Edinburgh-Postnatal-Depression-Scale und Clinical Global Impressions). Das Ausmaß der Besserung war im Beck-Depressions-Inventar und der Hamilton-Depressionsskala geringer ausgeprägt, vermutlich weil diese die Bewertung von den körperlichen Symptomen einer Depression beinhalten. Die physischen Krankheitszeichen einer Depression überschneiden sich nämlich häufig mit den Nebenerscheinungen einer Gravidität.

Misri und Lusskin (2008, o.A.) empfehlen auch eine kognitiv-behaviorale Psychotherapie als sinnvolle Behandlung einer antenatalen Depression.

Akupunktur ist ebenso eine effektive Therapieoption von Depressionen in der Schwangerschaft. Manber et al. (2004, S.89ff) stellten zwei Kohorten, die mit zwei verschiedenen Formen von Akupunktur therapiert wurden, einer Gruppe gegenüber, die Massagen erhielt. Akupunktur konnte depressive Symptome in der Schwangerschaft deutlich lindern.

Moderate Bewegung übt einen eindeutig positiven Effekt auf die Stimmung von schwangeren, depressiven Patientinnen aus. Auch eine Lichttherapie oder Omega-3-Fettsäuren können Symptome einer Depression in der Schwangerschaft abschwächen.

Ferner wurde die Elektrokrampftherapie als Behandlung für therapieresistente antenatale Depressionen eingesetzt, wobei spezifische Sicherheitsmaßnahmen für Mutter und Fetus beachtet werden müssen (Pearlstein et al., 2008, S.92f).

Laut Misri und Lusskin (2008, o.A.) wird die Elektrokrampftherapie von der Amerikanischen Psychiatrischen Organisation als sehr wirkungsvoll und risikoarm für die Therapie von psychiatrischen Erkrankungen während der Gravidität bezeichnet. Diese Schlussfolgerung basiert aber hauptsächlich auf Fallberichten, da noch keine randomisierten, kontrollierten oder prospektiven Studien zu dieser Therapieoption verfügbar sind.

Bei Patientinnen mit milden depressiven Symptomen kann vor der Konzeption oder während der Schwangerschaft eine Termination der pharmakologischen Therapie erwogen werden. Dies kann mit interpersoneller oder kognitiv-behavioraler Psychotherapie unterstützt werden. Insbesondere bei einer erstmaligen Manifestation einer Depression während einer Gravidität sollten zuerst nicht-pharmakologische Therapiemaßnahmen eingeleitet werden (Noncas und Cohen, 2002, S.28).

### **1.6.2 Pharmakologische Therapie**

Antidepressiva sind bei schweren antenatalen Depressionen bzw. einem Nicht-Ansprechen auf andere nicht-pharmakologische Therapieoptionen indiziert. Für die Behandlung sollte ein erprobtes Medikament mit möglichst wenigen teratogenen Effekten gewählt werden (O`Keane, 2006, S.91f).

Laut Garbis und McElhatton (2007, S.291ff) sind trizyklische Antidepressiva(TZA) wie Amitryptilin, Clomipramin, Desipramin, Imipramin und Nortriptylen Mittel der Wahl für die pharmakologische Therapie von Depressionen bei Schwangeren.

Desipramin und Nortriptylen sind unter den TZA die bevorzugten Wirkstoffe, wegen ihren geringeren Nebenwirkungen auf den Fetus und den schwächer ausgeprägten anticholinergen und orthostatischen Effekten (Misri und Lusskin, 2008, o. A.; Noncas und Cohen, 2002, S.24ff).

Eine Überwachung des mütterlichen Serumspiegels und eine Anpassung der Tagesdosis im Laufe der Schwangerschaft werden empfohlen. Psychiatrische und Geburtshilfliche Kontrollen sind essentiell um ein Rezidiv der Depression oder Schwangerschaftskomplikationen zeitig diagnostizieren zu können.

Vor der Geburt kann eine Dosisreduktion von TZA oder sogar eine Behandlungsunterbrechung, je nach Krankheitsverlauf, erwogen werden, um Entzugssymptome oder Anpassungsstörungen des Neugeborenen zu vermeiden. Im Falle einer Therapie mit trizyklischen Antidepressiva bis zur Geburt soll das Neugeborene für mindestens zwei Tage beobachtet werden, um Anpassungsstörungen oder Entzugserscheinungen frühzeitig zu erkennen. Postnatal wird angeraten, die antidepressive Therapie mit der entsprechenden

Dosierung wie vor der Gravidität, zur Prävention eines Rückfalls, weiter zu führen.

Unter den Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) werden die beiden Wirkstoffe Sertralin und Citalopram aufgrund des besseren Sicherheitsprofils gegenüber Fluoxetin und Paroxetin favorisiert. Die übrigen Empfehlungen entsprechen jenen bezüglich TZA.

Monoaminoxidase-Inhibitoren sind wegen der limitierten Datenlage zur Sicherheit in der Schwangerschaft und ihren mannigfaltigen Interaktionen mit anderen Medikamenten zu vermeiden.

Andere Antidepressiva (Johanniskraut, Mirtazapin, Venlafloxin, Nefadozon, Trazodon etc.) werden bei der Behandlung von antenatalen Depressionen als Arzneimittel zweiter Wahl erachtet, da unzureichende Erfahrungen hinsichtlich ihres Gebrauchs vorliegen. Des Weiteren betonen Garbis und McElhatton (2007, S.291ff), dass die antidepressive Therapie einer gut eingestellten, schwangern Frau, selbst wenn sie ein Medikament zweiter Wahl einnimmt, nicht geändert werden soll. Dies könnte eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes der Mutter mit sich bringen.

Noncas und Cohen (2002, 24ff) empfehlen hingegen, eine adäquate Medikation mit einem guten Sicherheitsprofil auszuwählen, was gegebenenfalls auch eine Umstellung auf ein anderes, besser erprobtes Arzneimittel erfordern kann. Nur in seltenen speziellen Fällen, wie beispielsweise bei einer zuvor therapieresistenten Depression, soll von einer Veränderung der Medikation abgesehen werden.

Die physiologischen Veränderungen während einer Gravidität, wie beispielsweise die gesteigerte Leberfunktion oder die verringerte Proteinbindungskapazität, können die Pharmakokinetik und den Metabolismus von diversen Medikamenten beeinflussen. Die Ergebnisse einer Untersuchung von Hostetter et al. (2000, S.51ff) zeigten, dass die Dosis von SSRI besonders Ende des zweiten Trimesters und oftmals auch im dritten Trimester erhöht werden muss, um die Stimmung der schwangeren Frauen euthym zu halten. Aus diesem Grund sollten Schwangere mit Depressionen während der ganzen Gravidität psychiatrisch betreut werden. Noch genauer sind Kontrollen des Serumspiegels der antidepressiven Medikation.

Für Trizyklika wurde in der Literatur ebenfalls eine Dosisanpassung während einer Gravidität, korrespondierend zu jener der SSRI, beschrieben. Dennoch werden weitere Studien benötigt um Richtlinien zur Dosierung von SSRI während der Schwangerschaft zu etablieren.

Die Therapie einer Depression in der Schwangerschaft ist ein schwieriges Unterfangen, weil nicht nur das Wohl der Mutter, sondern auch die Gesundheit des ungeborenen Kindes berücksichtigt werden muss.

Die Wahl der geeigneten Behandlung erfordert eine individuelle Beurteilung jedes Falles und ausführliche Gespräche zwischen Patientin und Mediziner (Wisner et al., 2000, S.1933).

Es gibt noch keine definitiven Richtlinien zur Therapie einer Depression in der Gravidität wie Noncas und Cohen treffend bemerken:

*„[...] however the management of antenatal depression is largely guided by practical experience, with few definitive data and no controlled treatment studies to inform treatment.“(Noncas und Cohen, 2002, S.27)*

## **2 Trizyklische Antidepressiva (TZA) und selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer (SSRI)**

*„Unter Antidepressiva versteht man Wirkstoffe, die depressive Symptome zu bessern vermögen.“ (Mutschler et al., 2008, S.173)*

Diese Arzneimittel wirken abhängig von der jeweiligen Substanz depressionslösend, stimmungsaufhellend, psychomotorisch aktivierend oder dämpfend.

Der genaue Wirkmechanismus von antidepressiv wirksamen Medikamenten wurde noch nicht aufgeklärt; man vermutet jedoch aufgrund von einigen experimentellen und klinischen Resultaten, dass diese Arzneimittel den Metabolismus und die Wirkung von diversen Neurotransmittern an ihren Rezeptoren beeinflussen (Mutschler et al., 2008, S.173).

Das folgende Kapitel handelt ausschließlich von SSRI und trizyklischen Antidepressiva, weil jene die am häufigsten verordneten und am besten erforschten Antidepressiva sind. Der Wirkmechanismus, die Indikationen, die Kontraindikationen und Nebenwirkungen der beiden Arzneimittelgruppen werden ausführlich erläutert. Im Hinblick auf die Nebenwirkungen wird besonderes Augenmerk auf die teratogenen Effekte dieser Medikamente gerichtet.

### **2.1 Selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer (SSRI)**

Die folgende Tabelle beinhaltet die verschiedenen Wirkstoffe der selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren und einige gängige Handelsnamen der Substanzen:

Freiname	Handelsname
Citalopram	Cipramil, Citalon, Futuril,
Escitalopram	Cipralex
Fluoxetin	Fluctin, Prozac
Fluvoxamin	Fevarin, Fluvoxamin
Paroxetin	Seroxat, Paroxat, Aroxetin
Sertralin	Zoloft, Gladem, Sertralon

Tab.2 : SSRI - Wirkstoffe und gängige Handelsnamen (Möller et al., 2008, S.1415; Ruß, 2008, S.242ff)

### 2.1.1 Wirkmechanismus

Für die Inaktivierung von Serotonin im synaptischen Spalt sind die zwei wichtigsten Mechanismen einerseits die Verstoffwechslung durch das Enzym Monoaminoxidase zu inaktiven Metaboliten, andererseits die Wiederaufnahme des Transmitters in das präsynaptische Axon. Die Wiederaufnahme von Serotonin in das präsynaptische Axon funktioniert mit Hilfe von speziellen selektiven Na/Cl gekoppelten Transportern. SSRI hemmen selektiv den Reuptake von Serotonin und beeinflussen anderen Neurotransmittersysteme nur minimal (Page et al., 2006, S.228f). Das Wirkprofil dieser Arzneistoffe beinhaltet gute stimmungsaufhellende und aktivierende Effekte, aber keine sedierende Komponente (Mutschler et al., 2008, S.179f).

### 2.1.2 Pharmakokinetik

Die Resorption dieser Arzneimittel ist schnell und gut, aber sie unterliegen einer starken Biotransformation zu aktiven und inaktiven Metaboliten. Die Plasmahalbwertszeiten schwanken abhängig von dem Wirkstoff zwischen 15 Stunden und mehreren Tagen. SSRI werden überwiegend renal ausgeschieden (Mutschler et al., 2008, S.180).

SSRI passieren die Plazenta. Deren Konzentrationen im Serum des Nabelschnurbluts sind jedoch geringer als jene bei der Mutter. Weiters scheint der Fetus in der Lage zu sein, diese Arzneimittel zu metabolisieren und eliminieren (Garbis und McElhatton, 2007, S.291f).

### **2.1.3 Indikationen**

SSRI können als Behandlung für Depression, Bulimie, Zwangsstörungen, Panikstörungen, soziale Phobie und Angststörungen eingesetzt werden (Ruß, 2008, S.242ff).

Bei der Therapie von Alkoholabhängigen werden SSRI ebenso erfolgreich eingesetzt, weil jene die häufig auftretende, depressive Symptomatik verbessern und auf das Suchtverhalten einen positiven Einfluss haben (Laux et al., 2008, S.438f).

### **2.1.4 Kontraindikationen und Interaktionen**

Cytochrom-P-450-Isoenzyme werden von den verschiedenen Wirkstoffen unterschiedlich stark gehemmt, weshalb sich Interaktionen mit anderen Arzneimitteln ergeben können. SSRI sollten nicht mit MAO-Inhibitoren, Triptanen oder L-Tryptophan kombiniert werden, da diese Kombination zur einer Potenzierung der serotonergen Effekte oder einem Serotoninsyndrom führen kann (Laux et al., 2008, S.434ff).

Eine Behandlung mit SSRI von Kindern unter 18 Jahren ist kontraindiziert (Ruß, 2008, S.242).

Bei Laux et al. (2008, S.438) hingegen werden SSRI für die pharmakologische Therapie von depressiven Kindern und Jugendlichen, besonders bei schweren affektiven Störungen, als Mittel der Wahl angeführt.

Die Kombination von SSRI und NSAR verlangt ebenso besondere Vorsicht, da beide Substanzen die Aggregation der Thrombozyten hemmen.



### **2.1.5 Nebenwirkungen**

Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Durchfall, aber auch Insomnie, Angststörungen, innere Unruhe und sexuelle Dysfunktionen können bei der Einnahme von SSRI auftreten (Page et al., 2006, S.229).

Mutschler et al. (2008, S.180) führen zusätzlich noch Tremor, Schwitzen, Schwindel und selten kardiovaskuläre Nebenwirkungen als nachteilige Effekte dieser Wirkstoffgruppe an. Unter einer Behandlung mit SSRI kann es auch zu Hyponatriämien und sehr selten zu extrapyramidalmotorischen Symptomen kommen. Des Weiteren wurden vasospastische und thrombozytenaggregationshemmende Wirkungen nachgewiesen.

Ein erhöhtes Suizidrisiko durch eine Therapie mit SSRI konnte weder in Studien, noch in epidemiologischen Untersuchungen verifiziert werden, aber es existieren einige Fallberichte, die für diese Nebenwirkung sprechen (Laux et al., 2008, S.432).

### **2.1.6 Teratogene Auswirkungen von selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren**

Alwan et al. (2007, S.2684ff) werteten Daten der amerikanischen National Birth Defects Prevention Study von 13 714 Kindern, geboren zwischen 1997 und 2002, auf eine Assoziation zwischen SSRI-Gebrauch in der Frühschwangerschaft und dem Auftreten von festgelegten angeborenen Anomalien, aus. Sie konnten für einen Großteil der erforschten Fehlbildungen keine Korrelation zwischen mütterlicher SSRI-Einnahme und einem erhöhtem Risiko für die Manifestation dieser Erkrankungen feststellen. Sie beobachteten jedoch einen Zusammenhang zwischen maternalem SSRI-Gebrauch und dem Auftreten von Anenzephalien, Kraniosynostosen und Omphalozele.

Louik et al. (2007, S.2675ff) konnten im Gegensatz zu Alwan et al. keine signifikanten Assoziationen zwischen dem Auftreten von Kraniosynostosen, Omphalozele, Herzfehlern und fetaler Exposition mit SSRIs, als Gruppe gesehen, finden.

Zwischen der intrauterinen Belastung mit Sertralin und einer Verdoppelung des Risikos für kardiale Septumdefekte oder auch dem Auftreten von Omphalozelen konnte eine Verbindung hergestellt werden. Für die maternale Einnahme von Paroxetin und einer Verdreifachung von Obstruktionen des Ausflusstraktes des rechten Ventrikels wurde ebenso ein Zusammenhang beschrieben. Folglich impliziert die Untersuchung, dass die unterschiedlichen Wirkstoffe der pharmakologischen Klasse der SSRI zu speziellen angeborenen Fehlbildungen führen könnten.

Auch Diav-Citrin et al. (2008, S.695ff) entdeckten bei Neugeborenen, die im ersten Trimester gegenüber SSRI (Paroxetin, Fluoxetin) exponiert wurden, eine höhere Rate an angeborenen Fehlbildungen. Kardiale Anomalien, inklusive Ventrikelseptumdefekte, die sich spontan schlossen, traten besonders häufig auf. Selbst nach Korrektur bezüglich diverser Störfaktoren bleibt die Odds-Ratio für Fluoxetin und Zigarettenabusus über 10 Stück pro Tag signifikant. Die Resultate dieser Studie deuten auf einen Zusammenhang zwischen pränataler Exposition mit Fluoxetin und angeborenen Herzfehlern hin. Einarson et al. (2008, S.749ff) studierten die Daten von über 3000 Fällen von fetaler Exposition mit Paroxetin im ersten Trimester. In dieser Untersuchung konnte keine Korrelation zwischen einer vorgeburtlichen Belastung mit Paroxetin und einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Fehlbildungen nachgewiesen werden.

In einer großen Fall-Kontrollstudie über Risikofaktoren für einen neonatalen persistierenden pulmonalen Hypertonus (PPHN), konnten Chambers et al. (2006, S.583ff) einen signifikanten Zusammenhang zwischen fetaler Exposition mit SSRI in der Spätschwangerschaft und dem Auftreten dieser Erkrankung herstellen. PPHN tritt normalerweise mit einer Häufigkeit von 1-2 auf 1000 Lebendgeburten auf. Chambers et al. beobachteten eine Versechsfachung des Risikos für einen PPHN auf 6-12 Fälle pro 1000 Frauen, die einen SSRI nach der 20. Schwangerschaftswoche eingenommen hatten. Källen und Otterblad Olausson (2008, S.801ff) fanden ebenso wie Chambers et al. eine signifikante Assoziation zwischen einem neonatalen persistierendem pulmonalem Hypertonus und fetaler Exposition mit SSRI. Die Studie von Chambers et al. zeigte ein Sechsfach erhöhtes Risiko für PPHN unter den exponierten Kindern, jene von Källen und Otterblad Olausson nur ein doppelt so hohes. Dieser Unterschied könnte durch methodologische Unterschiede bedingt sein.

Der ursächliche Mechanismus für diese Korrelation ist unklar. Ein Zusammenhang zwischen SSRI-Einnahme in der Schwangerschaft und neonatalen respiratorischen Schwierigkeiten ist jedoch schon länger bekannt. Källen und Otterblad Olausson vermuten, dass ein neonataler persistierender pulmonaler Hochdruck eine seltene und extreme Ausprägung dieser respiratorischen Komplikationen sein könnte.

Konträr zu den Publikationen von Chambers et al. oder Källen und Ollauson belegte eine retrospektive Studie von Andrade et al. (2009, S.246ff) keine Verknüpfung zwischen PPHN und einer Einnahme von SSRI während der Schwangerschaft. Sie beobachteten, dass die Prävalenz von PPHN auch unter den Kindern, die im dritten Trimester gegenüber Antidepressiva exponiert wurden, nicht erhöht war. Die Häufigkeit von PPHN betrug 2 pro 1000 Lebendgeburten, was der Prävalenz in der Normalbevölkerung entspricht.

Nulman et al. (2002, S.1889ff) überprüften, ob eine fetale Belastung im ersten Trimester einer Schwangerschaft mit trizyklischen Antidepressiva oder Fluoxetin den IQ und die Sprachentwicklung von Kindern bis zum Vorschulalter bzw. frühen Schulalter negativ beeinflussen. Weder für Fluoxetin, noch für trizyklische Antidepressiva konnten negative Effekte auf die Sprache, die Kognition und das Temperament des Kindes nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu zeigte sich eine Assoziation einer unbehandelten maternalen Depression mit einer Beeinträchtigung der kognitiven und sprachlichen Leistung des Nachwuchses. Eine ähnliche Arbeit über die Auswirkungen von trizyklischen Antidepressiva und Fluoxetin auf die kognitive, sprachliche und emotionale Entwicklung von Kindern nach intrauteriner Belastung, wurde von Nulman et al. 1997 durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass die Exposition mit Antidepressiva während der ganzen Schwangerschaften, nicht nur im ersten Trimester, keine nachteiligen Effekte für die neurologische und emotionale Entwicklung von Kindern bis zum Vorschulalter hat (Nulmann et al., 1997, S258ff).

Oberlander et al. (2006, S.898ff) fanden einen Zusammenhang zwischen einer SSRI-Einnahme während der Schwangerschaft und einem vermehrten Auftreten von einem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile und Atemnot. Die Daten für die Untersuchung stammten aus verschiedenen Ressourcen der British Linked Health Database.

Sie verglichen die Neugeborenen von schwangeren depressiven Müttern mit und ohne pharmakologische Therapie bzw. SSRI- Einnahme miteinander. Laut Garbis und McElhatton (2007, S.291ff) gibt es mehrere Studien, die für eine Assoziation zwischen Frühgeburtlichkeit und niedrigem Geburtsgewicht mit fetaler Exposition gegenüber SSRI sprechen. Sie weisen aber auch darauf hin, dass in den meisten Untersuchungen keine Kontrollen für die Auswirkungen der maternalen Depression an sich vorhanden waren. Weiters könnten Störungen der Blutgerinnung und angeborene Fehlbildungen des Auges ebenfalls in Zusammenhang mit pränataler SSRI-Exposition gebracht werden.

Es gibt mittlerweile ausreichend Hinweise, dass ein Gebrauch von SSRI in der späten Schwangerschaft zu Entzugerscheinungen beim Säugling führen kann. Die Symptome des Neugeborenen umfassen unter anderem Schüttelfrost, Tremor, erhöhten Muskeltonus, Irritabilität, Agitation, Atemnot und exzessives Schreien. Sie können sofort nach der Geburt oder erst Tage später auftreten. Zeskind und Stevens stellten jedoch fest, dass diese Symptomatik auch als direkte Serotoninintoxikation zu werten sein könnte (Möller et al., 2008, S.1241).

### **Limitationen der Studien über Teratogene Auswirkungen von selektiven Serotonin- Reuptake- Inhibitoren**

Die unterschiedlichen Wirkstoffe der Gruppe der SSRI haben, wie in diesem Kapitel anhand von diversen Studien erläutert, verschiedene teratologische Nebenwirkungen. Die verwendeten Publikationen nennen auch einige Limitationen, die ihre Aussagekraft einschränken. Eine häufige Limitation ist, dass Störfaktoren wie Rauchen und Alkoholabusus möglicherweise die etablierten Korrelationen beeinflussen. Ein zu geringer Stichprobenumfang, Erinnerungsverzerrungen und teilweise das Unvermögen zwischen den Effekten der maternalen Depression und Auswirkungen von SSRI zu unterscheiden, führen zu weiteren Einschränkungen der Evidenz. In einigen Studien werden Daten aus verschiedenen Zentren oder teils sogar mehreren Ländern verglichen, was ebenfalls zu Verzerrungen der Resultate führen kann.

## 2.2 Trizyklische Antidepressiva (TZA)

In der folgenden Tabelle werden die verschiedenen Wirkstoffe der Gruppe der trizyklischen Antidepressiva und einige der gängigen Handelsnamen aufgelistet:

Freiname	Handelsname
Amytriptilin	Saroten, Amineurin, Novoprotect
Amytriptylin-oxid	Equibrin, Amioxid-neuraxpharm
Clomipramin	Anafranil, Hydiphen
Desipramin	Petylyl
Dosulepin	Idom
Doxepin	Aponal, Doneurin, Espadox
Imipramin	Tofranil, Pryleugan
Nortriptylin	Nortrilen
Trimipramin	Stangyl, Trimineurin, Surmontil

Tab.3: TZA-Wirkstoffe und gängige Handelsnamen (Möller et al., 2008, S.1415; Ruß, 2008, S.239f)

### 2.2.1 Wirkmechanismus

Alle trizyklischen Antidepressiva hemmen nichtselektiv die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin aus dem synaptischem Spalt, wodurch die Konzentrationen der Neurotransmitter an den Rezeptoren ansteigen. Weiters haben sie eine Affinität zu Histamin-(H<sub>1</sub>)-Rezeptoren, Muskarinrezeptoren,  $\alpha$ <sub>1</sub>- und  $\alpha$ <sub>2</sub>-Adrenozeptoren. Manche unter ihnen blockieren zusätzlich noch die Wiederaufnahme von Dopamin (Page et al., 2006, S.226).

Die stimmungsaufhellenden, antidepressiven Effekte von TZA treten erst mit einer Latenz von zwei bis drei Wochen nach Therapiebeginn auf. Die anticholinergen und antiadrenergen Wirkungen hingegen sind besonders am Anfang der Therapie ausgeprägt und werden im Laufe der Zeit schwächer (Mutschler et al., 2008, S.177).

### **2.2.2 Pharmakokinetik**

Die Resorption von trizyklischen Antidepressiva erfolgt gut und schnell, aber deren Bioverfügbarkeit wird durch einen hohen First-pass-Effekt gemindert. Die Plasmahalbwertszeiten bewegen sich je nach Wirkstoff zwischen 2 und 40 Stunden. Sie haben aufgrund ihrer Lipophilie ein hohes Verteilungsvolumen und werden nach ihrer Biotransformation vorwiegend renal ausgeschieden (Mutschler et al., 2008, S.176f). Loughhead et al. (2006, S.287ff) studierten in vivo den Transport von TZA und ihren Metaboliten über die Plazenta zum Fetus. Bei allen Probandinnen der Studie zeigte sich ein plazentarer Transfer von diesen Substanzen. Die transportierte Menge hängt von vielen verschiedenen Faktoren, wie unter anderem vom mütterlichem Verteilungsvolumen und fetomaternaler metabolischer Kapazität ab.

### **2.2.3 Indikationen**

TZA können als Therapie für Depressionen, chronische Schmerzen, Zwangsstörungen, Phobien, Narkolepsie, Angstsyndrome, Entzugssyndrome und Enuresis eingesetzt werden (Ruß, 2008, S.239f).

### **2.2.4 Kontraindikation und Interaktionen**

Glaukom und Harnentleerungsstörungen werden durch die anticholinergen Effekte dieser Arzneimittel verstärkt, weswegen diese beiden Erkrankungen Kontraindikationen für die Einnahme von trizyklischen Antidepressiva darstellen. Bei Alkohol- und Schlafmittelvergiftungen und akuten Delirien sollte man ebenfalls von der Behandlung mit TZA absehen. Sie intensivieren die Effekte von Alkohol, Sympathomimetika oder Anticholinergika, jene von Antisymphotonika werden hingegen vermindert (Mutschler et al., 2008, S.178).

### **2.2.5 Nebenwirkungen**

Die multiplen Nebenwirkungen von Trizyklischen Antidepressiva lassen sich durch ihre Interaktion mit diversen Neurotransmittersystemen erklären. Das Blockieren von Muskarinrezeptoren führt zum Beispiel zu anticholinergen Effekten wie Mundtrockenheit, Obstipation, Harnsperre, Tachykardie und Akkomodationsstörungen. Der Antagonismus am Histaminrezeptor äußert sich durch Sedierung. Die Blockade des  $\alpha$ 1-Adrenozeptors kann eine posturale Hypotension hervorrufen. Die serotonergen Nebenwirkungen umfassen sexuelle Dysfunktion, Libidoverlust und Anorgasmie.

Bezüglich der anticholinergen Nebenwirkungen gibt es eine Toleranzentwicklung, die nach etwa zwei Wochen eintritt. Diese Zeitspanne kann durch eine einschleichende Dosierung verkürzt werden (Page et al., 2006, S.226).

Weiters kann es unter der Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva durch eine Blockierung des Natriumkanals zu kardialen Problemen wie Überleitungsstörungen und unter Umständen sogar letalen Herzrhythmusstörungen kommen (Mutschler et al., 2008, S.177f).

Laut Laux et al. (2008, S.431) besteht sehr selten die Gefahr einer Leukopenie oder einer Agranulozytose. Sie verweisen noch auf weitere psychische, neurologische und dermatologische Nebenerscheinungen, wie z.B. „Umkippen“ der Depression in eine Manie (bei Patienten mit manisch-depressiver Erkrankung), Exantheme, Tremor, Dysarthrie und selten zerebrale Krampfanfälle. Amenorrhö, Gewichtszunahme und eine gestörte Glukosetoleranz sind gängige endokrine Folgen der Therapie mit trizyklischen Antidepressiva.

### **2.2.6 Teratologische Auswirkungen von trizyklischen Antidepressiva**

Im Gegensatz zu der großen Menge an Publikationen über teratogene Nebenwirkungen der Selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren fand sich wenig Literatur zu negativen Auswirkungen von trizyklischen Antidepressiva auf den Fetus bzw. das Neugeborene.

TZA weisen weder teratogene noch fetotoxische Wirkungen auf, weshalb sie bei der Therapie einer Depression in der Schwangerschaft oder einer geplanten Schwangerschaft in Betrachtung gezogen werden sollten (Rohde und Schaefer, 2008, S.1241; McElhatton, 2006, S.237). Nulman et al. (2002, S.1889ff; Nulman et al., 1997, S.258ff) zeigten in ihren beiden Studien, dass TZA weder auf die kognitive, noch auf die sprachliche und emotionale Entwicklung von in utero exponierten Kindern negative Wirkungen haben. (In dem Kapitel über die teratogenen Effekte von SSRI werden die beiden Publikationen ausführlicher erläutert.) Pearson et al. (2007, S.1284) verglichen verschiedene Parameter, wie beispielsweise den APGAR-Score, das Geburtsgewicht, das Schwangerschaftsalter und den Bedarf an spezieller Säuglingspflege u.ä., von in utero mit Antidepressiva exponierten mit nicht exponierten Kindern. Auch in dieser retrospektiven Untersuchung konnten keine ernstzunehmenden Risiken für Mutter oder Neugeborenes assoziiert mit Antidepressiva erhoben werden. Weiters erwies sich die Inzidenz von neonatalen Komplikationen verglichen zwischen TZA und SSRI als annähernd gleich. Von Korrelationen zwischen angeborenen Fehlbildungen, wie z.B. kardialen Anomalien, Hyospadie, Polydaktylie und Malformationen der Extremitäten, und einer fetalen Belastung mit TZA wurden in den 1970er bzw. 1980er öfters berichtet. Bis jetzt konnte aber kein kausaler Zusammenhang nachgewiesen werden (Garbis und McElhatton, 2007, S.289f).

Källèn und Otterblad Olausson (2003, S.255ff) konnten in einer Fall-Kontroll-Studie Assoziationen zwischen einer fetalen Exposition mit diversen Medikamenten, unter anderem auch Clomipramin, und kardialen Fehlbildungen herstellen.

Cowe und Lloyd (1982, S.1837f) beschreiben anhand von zwei Fallberichten Entzugssyndrome von Neugeborenen nach einer intrauterinen Exposition mit Clomipramin. Krämpfe und Myokloni traten wenige Stunden nach der Geburt auf. In einem der Fälle manifestierten sich die Symptome sogar zeitgleich mit einem initialen steilen Abfall der Konzentrationen von Clomipramin und seinem Metaboliten Desmethylclomipramin im Serum des Kindes. Das zweite Neugeborene wurde gegen die Anfälle erfolgreich mit Clomipramin therapiert.



Bloem und Lammers (1999, o.A.) berichten ebenfalls, dass nach der Therapie einer schwangeren Frau mit Clomipramin bei ihrem Neugeborenen heftige Myokloni auftraten. Der Myoklonus war durch auditive oder taktile Reize provozierbar und besserte sich erst nach der Verabreichung von Clomipramin. Auch in diesem Fall wurde ein Entzug von Clomipramin als Ursache vermutet. Einige andere Publikationen bestätigten ebenfalls das Auftreten von Entzugssymptomen bei Neugeborenen, die in utero mit TZA belastet wurden. Clomipramin steht unter dem Verdacht, besonders häufig zu neonatalen Entzugserscheinungen zu führen (Garbis und McElhatton, 2007, S.290). Pearlstein et al. (2008, S.95) erläutern, dass es nach einer Behandlung mit Trizyklika im dritten Trimester einer Schwangerschaft beim Neugeborenen zu Symptomen wie Überspanntheit, Urinretention, funktionelle Obstruktion und Krampfanfälle kommen kann. Sie empfehlen Desipramin und Nortriptylen für die Behandlung einer Depression in der Schwangerschaft, weil diese beiden Wirkstoffe die geringsten anticholinergen Nebenwirkungen aufweisen.

### **Limitationen der Studien über Teratogene Auswirkungen von TZA**

Die teratologischen Nebenwirkungen von TZA wurden in diesem Kapitel ausführlich diskutiert. Die dafür verwendeten Studien führen einige Limitationen an. Gängige Einschränkungen der Aussagekraft sind unter anderem Erinnerungsverzerrungen und Störvariablen, wie beispielsweise Alkoholismus und Drogenmissbrauch. Die Autoren der Publikationen können nicht ausschließen, dass Verknüpfungen zwischen der Einnahme von TZA und angeborenen Fehlbildungen durch Störvariablen und andere Verzerrungen entstanden sind.

### ***2.3 Die Wirksamkeit von Selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren im Vergleich mit trizyklischen Antidepressiva***

Laut Melander et al. (2008, S.623ff) sind SSRI unabhängig vom Schweregrad einer Depression um 16% wirksamer als Placebos. Sie studierten die Daten für die Zulassung der sechs in Schweden für die Therapie von Depressionen anerkannten SSRI und SNRI. Als Kriterium für einen Therapieerfolg wurde eine Verbesserung von mindestens 50% des initialen Scores auf der Hamilton-Depressionsskala gewählt.

Eine Übersichtsarbeit von Barbui et al. (2008, S.296ff) vergleicht explizit die Effektivität von Paroxetin mit jener von Placebos. Laut Barbui et al. sei Paroxetin gegenüber Placebos nicht überlegen, wenn der Anteil der Probanden, die ihre Therapie mit Paroxetin abgebrochen haben, als negatives Ergebnis in die Analyse miteinfließt. Analysiert man die Informationen mit Messmethoden spezifisch für Depressionen (Hamilton-Depressionskala, Montgomery-Asberg-Depression-Rating-Scale, Clinical-Global-Impression-Scale) erweist sich Paroxetin als ein den Scheinmedikamenten übergeordnetes Arzneimittel. Die Wirksamkeit verglichen mit Placebos war aber nur um 11% größer.

Kennedy et al. (2006, S.122ff) untersuchten 10 Studien, die jeweils Escitalopram einem anderen Antidepressivum (Citalopram, Sertralin, Paroxetin, Fluoxetin, Venlafaxin) gegenüber gestellt hatten. Escitalopram erwies sich erwartungsgemäß im Vergleich zu allen anderen Antidepressiva als besser wirksam. Auch bei Kasper et al. (2008, S.229ff) wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Escitalopram im Vergleich mit Paroxetin bewertet. In dieser Studie war Escitalopram ebenso hinsichtlich beiden Kriterien führend.

Im Review von Cipriani et al. (2009, S.1-42) zeigte sich eine bessere Wirksamkeit und Verträglichkeit von Sertralin im Vergleich zu diversen anderen Antidepressiva. Die folgende Beschreibung der Metaanalyse umfasst ausschließlich die Resultate bezüglich SSRI und TZA, da diese für die Arbeit relevant sind.

Im Hinblick auf die Zahl der Patienten, die auf eine Therapie mit Sertralin oder den untersuchten TZA ansprachen, gab es keinen bemerkenswerten Unterschied zwischen den beiden Substanzen. Amitriptylin reduzierte depressive Symptome effizienter bei der Behandlung in der akuten Phase (6-12 Wochen). Unter der Therapie mit Sertralin traten weniger häufig Nebenwirkungen auf als mit Amitriptylin. In Bezug auf die anderen Kriterien konnten keine signifikanten Differenzen gefunden werden.

Das Ansprechen auf Fluoxetin in der Akut-Phasen-Behandlung war verglichen mit Sertralin besser. Escitalopram verursachte in der Gegenüberstellung jedoch weniger Nebenwirkungen als Sertralin. Paroxetin ist wiederum schlechter verträglich als Sertralin. Ansonsten konnten keine bemerkenswerten Unterschiede zwischen den analysierten SSRI erhoben werden. Unter einer Therapie mit Sertralin wurde generell ein vermehrtes Auftreten von Durchfall beobachtet.

Die Autoren ziehen aus den vorliegenden Daten denn Schluss, dass der Trend betreffs des Mittels der ersten Wahl für die Therapie einer akuten Depression eher in Richtung Sertralin geht.

Im Rahmen einer Studie von Uher et al. (2009, S.252ff) erhielten 811 Probanden mit moderaten bis schweren Depressionen über 12 Wochen entweder Nortriptylin oder Escitalopram. Sie wurden wöchentlich mit der Hamilton-Depressionsskala, dem Beck-Depressionsinventar und der Montgomery-Asberg-Depression-Rating-Scale evaluiert. Die Wirksamkeit der beiden Psychopharmaka war ähnlich. Die Untersuchung ergab jedoch, dass sich Nortriptylin eher auf die neurovegetativen Symptome positiv auswirkt, während Escitalopram stärker die kognitiven und affektiven Krankheitszeichen beeinflusst. Amitriptylin und andere TZA sind nach wie vor als Therapieoption für Depressionen in Betracht zu ziehen. Guaiana et al. (2007, S.1-17) untersuchten in die Wirksamkeit von Amitriptylin, anderen TZA und neueren Antidepressiva. Die Effektivität von Amytriptylin stellte sich als geringfügig besser gegenüber jener der anderen Antidepressiva dar. Im Gegensatz zu den SSRI traten aber unter der Behandlung mit diesem Wirkstoff wesentlich mehr Nebenwirkungen auf. Bei stationären Patienten wirkte Amitriptylin besser als andere TZA oder SSRI, aber dieser Wirkungsunterschied zu den SSRI erwies sich als nicht klinisch signifikant.

Selbst die Verträglichkeit von TZA war bei den stationären Probanden nicht geringer als jene von SSRI und den anderen TZA. Konträr zu diesen Resultaten fanden die Untersucher bei nicht-stationären Patienten eine schlechtere Wirksamkeit und Verträglichkeit von Amitriptylin gegenüber den Kontrollen.

Hirschfeld (1999, S.326ff) beschreibt, dass sowohl TZA als auch SSRI bei der melancholischen und schweren Depression eingesetzt werden können. Ihre Wirksamkeit wird von Hirschfeld als annähernd gleich betrachtet. Das Nebenwirkungsprofil der SSRI wird als besser gegenüber jenem der TZA bewertet. Ebenso wie Hirschfeld (1999, S.326ff) erachten Boyce und Judd (1999, S.326ff) TZA und SSRI als gleich effizient für die Behandlung einer milden bis moderaten Depression. Im Hinblick auf eine schwere affektive Störung haben TZA laut ihrer Übersichtsarbeit eine stärkere Wirkung. Des Weiteren erläutern sie die unterschiedlichen Nebenwirkungen der beiden Gruppen an Antidepressiva.

Die Wirksamkeit von SSRI und TZA werden in allen zuvor genannten Studien und Metaanalysen als annähernd gleich beschrieben. Bezüglich des Nebenwirkungsprofils sind SSRI den trizyklischen Antidepressiva als überlegen zu betrachten. Die teratologischen Nebenwirkungen der jeweiligen Wirkstoffe werden explizit in den Abschnitten 2.1.6 und 2.2.6 dargestellt.

Die zuvor genannten Studien und Metaanalysen nennen teilweise auch Limitationen wie unter anderem, dass Pharmafirmen die Untersuchungen sponsern, nicht alle Studien gleiche Einschlusskriterien und Dosierungen anwenden und die Behandlungszeiträume in den analysierten Untersuchungen differieren. In der Metaanalyse von Cipriani et al. (2009, S.1-43) wird auf die schlechte Qualität und teilweise inadäquate Dokumentation der Studien hingewiesen. Außerdem kann eine Verzerrung der Ergebnisse durch selektive Veröffentlichung von Untersuchungen nicht ausgeschlossen werden. Guaiana et al. (2007, S.1-17) führen Limitationen wie beispielsweise schlechte bis mittlere Qualität der geprüften Arbeiten und den Vergleich von heterogenen Studien an.

### 3 Teratologische Beratung

*„Viele Schwangerschaften entstehen ungeplant, daher sollte jede Therapie im reproduktionsfähigen Alter primär von einer möglichen Gravidität ausgehen und Arzneimittel mit ausreichender Dokumentation ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit für das Ungeborene bevorzugen.“*

*(Schäfer et al., 2005, S.2480)*

Das folgende Kapitel behandelt die Medikamenteneinnahme in der Schwangerschaft und deren mögliche teratogene Folgewirkungen. Teratogene Noxen umfassen sowohl physikalische als auch chemische Umweltbelastungen. Dieser Teil der Diplomarbeit bezieht sich jedoch ausschließlich auf Arzneimittel als Teratogene. Zusätzlich werden die Grundprinzipien der Teratologie, teratologische Studien, Datengewinnung und das teratologische Beratungsgespräch behandelt.

Eine schwangere Frau nimmt während der Gravidität schätzungsweise in etwa drei bis acht verschiedene Medikamente ein, teilweise verordnet, teilweise als Selbstmedikation (Miller et al., 2007, S.21).

Ärzte und Patienten tendieren dazu, Medikamentengebrauch in der Schwangerschaft zu vermeiden, da die Auswirkungen auf die Entwicklung des Fetus großteils ungewiss sind. Die tragische Wirkung von Thalidomid in den 1950ern und unsere generell risikoscheue Kultur haben die Haltung in Bezug auf eine pharmakologische Therapie in der Schwangerschaft entscheidend beeinflusst (Powrie, 2008, S.18).

Seit dem Thalidomid-Skandal in den 1960ern sind die veröffentlichten Vorsichtsmaßnahmen hinsichtlich der Einnahme von Arzneimitteln im ersten Trimenon einer Gravidität allgemein bekannt. Durch diesen Vorfall wurde man sich der pränatalen Vulnerabilität des Kindes gegenüber toxischen Substanzen, bewusst. Man unternahm große Anstrengungen um diese schädlichen Noxen zu identifizieren und die Exposition von schwangeren Frauen gegenüber diesen zu regeln.

Weiters erkannte man, dass sich teratogene Effekte von pharmakologischen Produkten nicht nur durch anatomische Fehlbildungen äußern, sondern auch durch folgende medizinische Probleme exogen manifestieren können:

- **spontaner Abort , Frühgeburt und Fruchttod**
- **intrauterine Wachstumsinderung**
- **funktionelle Anomalien:** reversible postnatale Störungen wie Sedierung, Hypoglykämie, Bradykardie und Entzugserscheinungen, Störungen des zentralen Nervensystems, Bewegungsstörungen, Lernschwächen, reproduktive und immunologische Dysfunktionen
- **Tumore**

Das Basisrisiko für angeborene Anomalien beträgt im 1. Lebensjahr des Kindes etwa 3%. Es erhöht sich auf 8% bei Fünfjährigen, da sich viele Erkrankungen erst einige Jahre nach der Geburt manifestieren (Miller et al., 2007, S.2, S.18).

Für Spontanabort bewegt sich das Basisrisiko in der 4. Schwangerschaftswoche um 15% (Brent, 2004, S.958).

Miller et al. (2007, S.8) fordern Mediziner und auch Frauen dazu auf, eine kritischere Haltung zur Einnahme von Medikamenten aber auch teratogener Drogen nicht nur während der Schwangerschaft, sondern generell im reproduktionsfähigen Alter zu entwickeln. Dies könnte unnötige Risikofaktoren für das Kind vermindern, da eine Schwangerschaft meist erst zu einem Zeitpunkt bemerkt wird, vor dem die Organogenese schon begonnen hat.

### **3.1 Grundprinzipien der Teratologie**

Die Definition für Teratogenität der WHO lautet folgendermaßen:

*„Alle exogenen Einflüsse auf die intrauterine Entwicklung, die zu morphologischen oder biochemischen Anomalien sowie zu Verhaltensstörungen führt, welche unmittelbar nach der Geburt oder später diagnostiziert werden.“  
(Paulus, 2006, S.45)*

Schwere angeborene Fehlbildungen treten laut Brent (2004, S.958ff) bei 3% aller Geburten innerhalb des 1. Lebensjahres auf. Gemäß dem Center for Disease Control (CDC der USA) beinhalten diese angeborene Fehlbildungen, die...

- ... zu Hospitalisation oder Tod führen,
- ... bedeutende oder wiederholte chirurgische Eingriffe erfordern,
- ... entstellen,
- ... körperliche Leistungsfähigkeit beeinflussen,
- ... zu Wachstumsretardierung führen.

Die Ursachen für angeborene Fehlbildungen werden in die folgenden drei Kategorien eingeteilt:

- **unbekannt**
- **schwerpunktmäßig genetisch bedingt**
- **schwerpunktmäßig umweltbedingt**

Die Ätiologie der Mehrzahl aller Fehlbildungen ist unbekannt. Die meisten angeborenen Anomalien wie z.B. Anenzephalie sind nicht eindeutig genetisch oder exogen verursacht. Sie passen häufig sowohl in die Gruppe der multifaktoriellen, als auch in die der polygenetisch vererbten Anomalien.

Wird eine Substanz als teratogen bezeichnet, besagt dies, dass sie die Potenz dazu besitzt, eine Fehlentwicklung zu induzieren. Die Exposition während der Schwangerschaft gegenüber dieser Substanz muss aber nicht obligat zu einer Malformation führen. Für die Beurteilung, ob eine exogene Substanz teratogene Effekte aufweist, sollten folgende Grundprinzipien der Teratologie und Entwicklungsbiologie beachtet werden (Brent, 2004, S.959).

### **3.1.1 Grundprinzipien der Teratologie und Entwicklungsbiologie**

#### **1) Die Exposition gegenüber Teratogenen folgt einer Dosis- Wirkungs Kurve:**

Teratogene können deterministische und stochastische Effekte aufweisen. Zu den stochastischen Phänomenen werden mutagene und karzinogene Wirkungen gezählt.

Für stochastische Effekte gibt es keine Schwellendosis, unter der ein Risiko für Folgewirkungen nicht existent ist. Bei niedriger Belastung mit der toxischen Noxe liegt die Wahrscheinlichkeit für mutagene oder karzinogene Effekte jedoch meistens unter dem natürlichen Risiko für Spontanmutationen und Krebs. Erhöht man die Dosis steigt zwar die Inzidenz der Erkrankungen, aber die Schwere und die Natur der Krankheit bleiben gleich.

Teratogene Folgewirkungen sind dosisabhängig. Sie treten vermehrt bei Belastungen über der Schwellendosis auf. Bei Expositionen unter diesem Quantum sind angeborene Anomalien statistisch ebenso häufig, wie in der nicht exponierten Bevölkerung zu erwarten. Bei einer Steigerung der Dosis nimmt sowohl die Schwere, als auch die Zahl der Erkrankungen zu (Brent, 2004, S.959ff).

Die tatsächliche Menge des Teratogens, welcher der Fetus ausgesetzt ist, hängt von maternalen und fetalen Faktoren ab wie z.B.:

- der Pharmakokinetik des mütterlichen Organismus,
- dem Stoffaustausch über die Plazenta
- dem fetalen und plazentaren Metabolismus
- der Substanz
- der Verteilung des Stoffes im Fetus
- der Anwesenheit von gewebspezifischen Rezeptoren.

Zusätzlich spielt auch die Applikationsform des teratogenen Medikaments für das Ausmaß der Belastung des Fetus eine wesentliche Rolle (Fisher et al., 2008, S.111).

Die Plazentagängigkeit einer Noxe hängt von ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften ab. Sie ist, wie zuvor schon erwähnt, ein determinierender Faktor für die Schädigung des Embryos. Phenoprocoumon kann die Plazenta ungehindert passieren, Heparin hingegen kann die Plazentaschranke nicht überwinden.

Der individuelle Genotyp des Embryos verändert ebenfalls die Empfänglichkeit des Kindes für toxische Substanzen (Paulus, 2006, S.46).



2) Einige embryo- und fetotoxische Agenzien entfalten ihre gegenteiligen Wirkungen nicht nur in Abhängigkeit von Zeit und Dosis der Exposition, sondern auch abhängig von der Dauer der Belastung.

Chronische Exposition gegenüber toxischen Substanzen wie z.B. Alkohol und Nikotin kann zu einem erhöhten Risiko für den Fetus führen (Fisher et al., 2008, S.111).

3) Das Entwicklungsstadium des Embryos bzw. des Feten zur Zeit der Exposition ist ausschlaggebend dafür, welche Strukturen für die schädlichen Effekte am empfänglichsten sind (Fisher et al., 2008, S.110).

Die ersten beiden Wochen nach der Konzeption werden als Alles-oder-Nichts-Periode betrachtet. Man nimmt an, dass toxische Einflüsse in dieser Zeit entweder zu einem Abort führen, oder vollständig repariert werden. (Pluripotenz der vorhandenen Zellen)

Die Zeit vom 14. Tag bis zum 60. Tag nach der Konzeption entspricht in etwa dem Zeitraum der Organogenese des Embryos. In diesen Wochen gibt es für die verschiedenen Substanzen unterschiedliche Zeitfenster, in denen der Embryo empfindlich für ihre schädliche Wirkung ist. Die toxischen Effekte von Thalidomid wurden nur beobachtet, wenn der Embryo zwischen dem 21. und 36. Tag der Belastung ausgesetzt war (Powrie, 2008, S.19).

Während der Organogenese haben Teratogene das größte Potential, schwere anatomische Fehlbildungen zu erzeugen (Fisher et al., 2008, S.110).

Auch nach dem ersten Trimester können Medikamente und andere Substanzen fetotoxisch wirken. Sie können die neurologische Entwicklung, das fetale Wachstum und Überleben, das spätere kindliche Verhalten und die Organfunktion des Nachwuchses beeinflussen (Powrie, 2008, S.19). Beispiele für kindliche Störungen, die durch Exposition in der Fetalperiode entstehen können, sind unter anderem: Minderung der Intelligenz durch Alkohol, Blei oder Methylquecksilber und Störungen der Nierenfunktion durch ACE- Hemmer (Paulus, 2006, S. 46).

#### 4) Selbst die stärkste teratogene Noxe kann nicht alle Arten von Fehlbildungen verursachen.

Den meisten Teratogenen wird eine Gruppe von Anomalien zugeordnet, welche post expositionem auftreten können. Diese Malformationen werden als Syndrom bezeichnet, das die nachteiligen Wirkungen der toxischen Substanz beschreibt. Manche durch toxische Noxen hervorgerufene Syndrome imitieren genetisch bedingte Syndrome. Aus diesem Grund kann eine schädliche Substanz oftmals nicht als definitive Ursache für die angeborenen Anomalien bestätigt werden, selbst wenn eine Gruppe von Malformationen darauf hindeutet (Brent, 2004, S.959f).

Diese hier erläuterten Grundprinzipien der Teratologie sind sehr hilfreich, nicht nur bei der Einschätzung des humanerateratogenen Risikos von Medikamenten bei individuellen Expositionen, sondern auch bei der Interpretation von Daten über embryo- bzw. fetotoxische Arzneimittel. Im folgenden Kapitel wird beschrieben, wie Teratogene entdeckt und Informationen über deren schädliche Wirkungen post expositionem auf die Entwicklung eines Kindes ermittelt werden.

### **3.1.2 Embryo- und fetotoxische Risikobeurteilung von Arzneimitteln**

Definitive Daten über die Sicherheit von Medikamenten während der Gravidität können nur durch große aufwändige Langzeitstudien an Menschen gewonnen werden. Solche Studien sind aber nur für sehr wenige Arzneimittel vorhanden (Powrie, 2008, S.19f). Generell erfolgt diese Art der Forschung meistens erst nach der Freigabe eines Medikaments für den Markt, da Arzneimittel nur selten an schwangeren Frauen getestet werden (Moretti, 2007, S.34). Langzeitstudien über Medikamente für schwangere Frauen sind aus diversen Gründen, wie beispielsweise aus ethischen Motiven, aber auch einem geringen finanziellen Anreiz, für Pharmafirmen schwierig durchzuführen (Powrie, 2008, S.19f). Schwangere werden generell von der Teilnahme an klinischen Studien ausgenommen, außer ein Medikament wird speziell für die Gravidität entwickelt (Wyszynski, 2009, S.93).

Die meisten Daten über die Sicherheit von Medikamenten in der Schwangerschaft stammen aus folgenden Quellen: (Powrie, 2008, S.19f)

### **1) Fallberichte**

Einige für den Menschen relevanten teratogenen Noxen, wie z.B. Alkohol wurden durch Beobachtungen von Klinikern an Patienten entdeckt. Mediziner stellen einen kausalen Zusammenhang zwischen dem vermehrten Auftreten einer seltenen Kombination von Fehlbildungen bei Kindern mit einer mütterlichen Exposition gegenüber einer Substanz während der Schwangerschaft her. Fallberichte basieren ausschließlich auf klinischer Evidenz (Fisher et al., 2008, S.109f).

Prospektive Kohorten- und retrospektive Fall-Kontrollstudien können für die aufgrund von Fallberichten aufgestellten Hypothesen Beweise liefern (Miller et al., 2007, S.17).

Fallberichte sind zwar wichtige Ressourcen, aber sie haben einen niedrigen prognostischen Wert. Mit Hilfe von diesen kann die Häufigkeit einer Erkrankung nicht festgelegt werden, da die Anzahl der in der Gravidität exponierten Frauen, die gesunden Kinder gebären, unbekannt ist. Mütter von behinderten Kindern erinnern sich häufiger an einen Medikamentengebrauch in der Schwangerschaft als Frauen mit gesunden Babys. Kliniker neigen eher dazu, nachteilige Wirkungen zu dokumentieren. Beides kann zu Verzerrungen der Ergebnisse führen (Powrie, 2008, S.20f).

### **2) Epidemiologische Studien**

Für epidemiologische Untersuchungen in der Teratologie werden zwei Arten von Studiendesigns verwendet: prospektive Kohortenstudien und retrospektive Fall-Kontrollstudien.

Kohortenstudien vergleichen die Häufigkeiten angeborener Anomalien zwischen den Nachkommen von während der Schwangerschaft gegenüber dem fraglichen Teratogen exponierten und nicht exponierten Frauen. Bei Fall-Kontrollstudien wird die Häufigkeit von pränataler Belastung mit verdächtigen Substanzen zwischen Kindern mit und ohne eine bestimmte angeborene Anomalie verglichen (<http://depts.washington.edu/terisweb/teris/Preamble.htm>).

Ein großer Nachteil dieser Studien ist, dass toxische Effekte einer Medikation nicht von teratogenen Auswirkungen der maternalen Krankheit unterschieden werden können (Powrie, 2008, S.20f). Laut Fisher et al. (2008, S.110) ist die Notwendigkeit des Vertrauens auf die mütterliche Erinnerung an die Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft das Hauptproblem aller retrospektiven Studien. Informations- und Erinnerungsverzerrung können so falsche Korrelationen erzeugen, weshalb häufig die Kausalität einer Verknüpfung durch weitere Evidenz erhärtet werden muss

(<http://depts.washington.edu/terisweb/teris/Preamble.htm>).

Die FDA (US Food and Drug Administration) verlangt, dass für neue Medikamente oder verdächtige Arzneimittel ein Schwangerschaftsregister angelegt wird, um die Inzidenz von angeborenen Fehlbildungen unter exponierten Schwangeren zu überwachen (Miller et al., 2007, S.17). Diese prospektive Art der Datenerhebung ermöglicht die Berechnung von Häufigkeiten, da auch Fälle mit gesunden Nachkommen nach mütterlicher Exposition während der Schwangerschaft dokumentiert werden. Außerdem wird die Gefahr einer Verzerrung durch die Erinnerung der beteiligten Probandinnen dank der prospektiven Natur solcher Studien umgangen.

Die Brauchbarkeit dieser Register hängt jedoch sehr stark von der Qualität der Datensammlung und den Follow-up-Methoden ab. Weiters braucht man eine große Anzahl an exponierten Frauen, um die generell selten auftretenden humaneratogenen Effekte zu entdecken (Powrie, 2008, S.19f).

### **3) Tierversuche**

Daten aus Tierversuchen und deren Übertragbarkeit auf den individuellen Fall der Exposition einer schwangeren Frau gegenüber einer teratogenen Noxe werden von den Fachleuten generell kontrovers beurteilt.

Die FDA verlangt Tierversuche an mindestens zwei verschiedenen Spezies, von denen eine kein Nagetier sein darf, bevor ein Medikament für den Markt freigegeben wird. Tierversuche können keine absolute Antwort auf die Frage, ob ein Medikament in der Schwangerschaft sicher ist, geben, da die teratogenen Effekte einer Substanz von multiplen Faktoren, die bereits im vorherigen Kapitel erläutert wurden, abhängig sind (Scialli, 2004, S.1ff).

Scialli behauptet, dass gegenwärtig kein Arzneimittel, welches die embryonale Entwicklung von zwei verschiedenen Spezies im Tierversuch nicht beeinflusst hat, Schäden bei menschlichen Embryonen hervorruft. Laut ihm gibt es für alle Expositionen mit Substanzen, die bekannte teratogene Effekte auf die menschliche Entwicklung haben, ein experimentelles Tiermodell. Anhand von diesen Experimenten können auch Wirkmechanismen von teratogenen Noxen erforscht werden. Die Qualität von Daten aus Studien mit schwangeren Frauen werden oft durch bestimmte Störfaktoren wie Erkrankungen, Alkoholmissbrauch, Koexpositionen und zu wenig exponierte Probanden gemindert. Diese Schwierigkeiten lassen sich im Rahmen von Tierversuchen oftmals lösen.

Fisher et al. (2008, S.110) behaupten hingegen, dass Tierversuche in der teratologischen Forschung keinen prognostischen Wert für teratologische Nebenwirkungen eines Arzneimittels beim Menschen liefern. Sie begründen dies mit den existierenden pharmakokinetischen Unterschieden zwischen zwei verschiedenen Spezies, wobei die Pharmakokinetik zusätzlich noch von der individuellen Substanz beeinflusst wird. Miller (2007, S.15) erachtet Daten aus Tierversuchen ebenfalls als nur bedingt prognostisch wertvoll für die Auswirkungen von Teratogenen auf humane Embryonen bzw. Feten. Die meisten humanerteratogenen Substanzen wurden nicht durch Experimente an Tieren entdeckt, sondern erst durch die Beobachtung von ihren nachteiligen Wirkungen am Menschen identifiziert.

Paulus (2006, S.47) warnt ebenso, dass Daten von Tierversuchen nur eingeschränkt auf den Menschen übertragbar sind. Die Dosierungen von Substanzen in Tierversuchen überschreiten jene beim Menschen für therapeutische Zwecke eingesetzten Mengen bei weitem. Diese hohen Dosierungen führen dazu, dass das teratogene Risiko in Experimenten mit Versuchstieren eher überbewertet wird (Scialli, 2004, S.3).

Viele humanerteratogene Wirkungen, wie unter anderem Verhaltensstörungen und Beeinträchtigungen des Intellekts, sind in Tierversuchen schwer bis gar nicht feststellbar (Powrie, 2008, S.20).

Die Herausforderung für klinische Teratologen besteht darin, Daten aus Tierversuchen und anderen Quellen zu integrieren und basierend darauf das Risiko von teratogenen Folgen einer individuellen Exposition beim Menschen zu beurteilen.

Im folgenden Kapitel werden die Grundzüge einer teratologischen Beratung und die wesentlichen Schwierigkeiten, die in einem solchen Gespräch auftreten können, beschrieben.

### **3.2 Teratologische Beratung**

*„Counselling is a matter of communicating risk and uncertainty.“ (Scialli, 2004, S.3)*

Die teratologische Beratung kann indirekt über einen Mediziner oder direkt, das heißt eine Klientin wendet sich selbst an ein teratologisches Informationszentrum, erfolgen. Die Teratologen geben dann Auskunft über das mögliche Risiko einer Entwicklungsstörung durch eine Exposition gegenüber Medikamenten oder anderen exogenen Agenzien während der Schwangerschaft und Stillzeit ([www.entis-org.com](http://www.entis-org.com)).

Oftmals sind sich selbst Teratologen in Bezug auf Vorhandensein und Höhe des teratogenen Risikos einer Substanz unsicher (Scialli, 2005, S.1).

Die Sicherheitshinweise in Packungsbeilagen von Medikamenten, aber auch andere Informationsquellen, wie verschiedene Risikoklassifikationen, sind häufig keine guten Hilfsmittel bei der Beurteilung des entwicklungstoxischen Risikos eines Arzneistoffes, weil sie oft nicht dem neuesten Stand entsprechend zu allgemein gehalten oder irreleitend sind. Die Warnung „während einer Schwangerschaft kontraindiziert“ kann sowohl bedeuten, dass ein entwicklungstoxisches Risiko vorliegt, aber auch auf einen schlichten Mangel an vorhandenen Daten hinweisen (Schaefer und Weber-Schöndorfer, 2005, S.2480f).

Die Vorbedingung für eine individuelle Risikoberatung einer schwangeren Frau ist eine ausführliche Anamnese, die unter anderem alle potentiell fetotoxischen Expositionen mit den jeweiligen Behandlungsintervallen und Dosierungen, die Familienanamnese, Vorerkrankungen und Informationen über frühere Schwangerschaften beinhaltet ([www.entis-org.com](http://www.entis-org.com)).

Ein Grundprinzip eines teratologischen Beratungsgesprächs ist objektiv Informationen zu geben, ohne seine eigene Meinung einfließen zu lassen. Die Entscheidungen über Medikation, Untersuchungen oder Schwangerschaftsabbruch sollten vollständig der Klientin überlassen werden, selbst wenn diese sich in den Augen des Teratologen „falsch“ entscheidet.

Häufig divergieren die Antworten des Teratologen von der gestellten Frage des Klienten: Die Klienten wollen wissen, ob ihr Baby gesund sein wird, der Berater jedoch beantwortet die Fragestellung, ob das Risiko ihres Kindes, mit einer Fehlbildung zur Welt zu kommen das spontane Basisrisiko aller Geburten übersteigt.

Ein anderer wichtiger Aspekt in der teratologischen Beratung sind eventuell vorhandene Schuldgefühle der Mutter, dem ungeborenen Kind durch die Einnahme eines Medikaments geschadet zu haben. In dieser Situation ist es hilfreich, die Schuldgefühle direkt anzusprechen und den Eltern zu erläutern, dass eine angeborene Anomalien auch spontan auftreten können und nicht durch das Arzneimittel verursacht worden sein muss (Scialli, 2005, S.1ff).

Grundsätzlich können bei einer teratologischen Beratung zwei verschiedene Situationen vorliegen, an die man mit unterschiedlicher Vorgehensweise herantreten sollte:

- Risikoberatung, bevor die Entscheidung für eine pharmakologische Therapie getroffen wird, bzw. vor der Konzeption
- Risikoberatung nach der Exposition gegenüber Arzneimitteln während der Schwangerschaft

In der erstgenannten Konstellation geht es darum, den Gesundheitszustand der Mutter aufrecht zu erhalten, ohne die Entwicklung des Fetus zu beeinträchtigen.

Unter diesen Bedingungen kann man sich in Ruhe für ein optimales Pharmakon entscheiden und die Risiken sowie den erwarteten Nutzen genau mit der Patientin besprechen (Miller et al., 2007, S.21). Teratologen garantieren nicht die Sicherheit eines Arzneimittels in der Schwangerschaft, sondern, dass das Medikament adäquat geprüft wurde und wahrscheinlich keine überraschend auftauchenden teratogenen Effekte auf humane Embryos zu erwarten sind (Scialli, 2004, S.3). Bei der Verschreibung von Medikamenten in der Schwangerschaft sollte die Indikation für ein Arzneimittel sehr genau abgewogen und wenn möglich eine nicht-pharmakologische Therapie in Betracht gezogen werden. Viele Frauen lehnen Medikamentengebrauch in der Schwangerschaft aufgrund von Vorurteilen, Fehlinformation durch die Medien und Menschen in ihrer Umgebung grundsätzlich ab. Dies ist eine schwierige Beratungssituation, da viele Erkrankungen den Gesundheitszustand der Frau ernsthaft gefährden und somit dem Fetus oftmals mehr schaden können als deren Therapie. Man kann die Gesundheit von Mutter und Kind nicht strikt trennen, da fetales Wohlbefinden von dem physischen und psychischen Gesundheitszustand seiner Mutter abhängig ist. Unter diesen Umständen ist es essentiell der Patientin zu verdeutlichen, dass sie ihre Medikation nicht trotz ihrer Schwangerschaft, sondern auch für das Wohlergehen ihres Kindes einnehmen soll (Powrie, 2008, S.21ff).

Bei manchen schwerwiegenden Erkrankungen wie Asthma bronchiale, Diabetes mellitus, Epilepsie und einigen übertragbaren Krankheiten ist eine Therapie ohne Rücksichtnahme auf den Fetus erforderlich.

Während einer Schwangerschaft wird empfohlen, länger eingesetzten und somit ausreichender erprobten Substanzen gegenüber neuen Pharmaka den Vorzug zu geben. Wenn möglich ist eine Monotherapie mit der niedrigsten effektiven Dosis anzustreben (Miller et al., 2007, S.22).

Nach einer Medikamenteneinnahme in der ungeplanten (Früh-) Schwangerschaft steht die Frage, ob jenes sich negativ auf die Entwicklung des Embryo oder Feten ausgewirkt haben könnte, im Mittelpunkt des Beratungsgesprächs. Weiters muss die Notwendigkeit zusätzlicher diagnostischer Maßnahmen oder sogar die Indikation eines Schwangerschaftsabbruchs geklärt werden.



In diesem Fall sollte der Teratologe besonders darauf achten, keine vagen Kommentare im Gespräch zu erwähnen, welche Patientinnen unnötig verängstigen könnten (Miller et al., 2007, S.21f). Die Exposition gegenüber einer teratogenen Substanz per se ist (mit sehr wenigen Ausnahmen (wie z.B. Thalidomid, Retinoide, Alkoholabusus Antineoplastische Chemo- oder Strahlentherapie) so lange keine medizinische Indikation zum Schwangerschaftsabbruch, bis mittels pränataler Diagnostik konkrete Hinweise für das Vorhandensein einer fetalen Fehlbildung vorliegen. Laut § 218 StGB ist eine Schwangerschaftsunterbrechung auch nach der 12. Schwangerschaftswoche noch durchführbar, wenn im Zuge der pränatalen Untersuchungen eine fetale Entwicklungsstörung diagnostiziert wurde und für die Mutter eine Beeinträchtigung ihres Gesundheitszustandes aufgrund der zu erwartenden Krankheit des Kindes zu befürchten ist (Möller et al., 2008, S.1239f).

Zunehmend diskutiert wird auch die paternale Exposition gegenüber reproduktiv toxischen Agenzien, wobei besonders mutagene Substanzen, die zu genetischen Veränderungen der Spermien führen könnten im Zentrum der Diskussion stehen. Gegenwärtig gibt es noch keine Daten, die eine geplante Abtreibung aufgrund von väterlicher Exposition gegenüber Teratogenen rechtfertigen würde. In der Praxis wird empfohlen, während der Einnahme von potentiell teratogenen Medikamenten Kondome zu benutzen. Nach der Behandlung mit zytotoxischen oder mutagenen Substanzen sollte man zwei Spermatogenesen (ca. sechs Monate) vor einer geplanten Konzeption abwarten (Miller et al., 2007, S.20).

Gegebenenfalls kommt eine Überweisung an die Humangenetik mit der Fragestellung „genetische Pränataldiagnostik“ in Betracht, wenn die Eltern ein eventuell erhöhtes genetisches (chromosomales) Risiko beim Fetus abklären möchten.

Eine professionelle individuelle teratologische Risikobeurteilung kann hilfreich sein, unbegründete Ängste zu beseitigen und unnötige diagnostische Maßnahmen, bzw. den Abbruch einer gewollten gesunden Schwangerschaft zu vermeiden (Miller et al., 2007, S.23).

### **3.3 Spezifische Aspekte bei der teratologischen Beratung von depressiven Patientinnen**

Für die teratologische Beratung von depressiven Patientinnen gibt es keine offiziellen Richtlinien, sie sollte individuell auf jede Frau angepasst werden. Die Schwere der Erkrankung, die Anamnese der Klientin bezüglich ihrer vorherigen depressiven Episoden und die Zeitspanne vom Absetzen der pharmakologischen Therapie bis zum Rezidiv der Depression sind wichtige Informationen für die Beratung. Bei Frauen mit milden Symptomen kann eine nicht-pharmakologische Behandlung in Erwägung gezogen werden. Schwere Depressionen mit verminderter Nahrungsaufnahme, Suizidalität oder psychotischen Krankheitszeichen erfordern eine medikamentöse antidepressive Behandlung auch während einer Gravidität (Grover et al., 2006, S.507).

Psychopharmaka werden nach wie vor stigmatisiert. Bonari et al. (2005, S.214ff) zeigten in ihrer Studie, dass Antidepressiva von depressiven schwangeren Frauen im Vergleich mit anderen Arzneimitteln als stärker teratogen beurteilt werden. Selbst nach einer teratologischen Beratung bezüglich Antidepressiva während der Schwangerschaft, die von einem Mitarbeiter des teratologischen Informationsservice „Motherrisk Program“ durchgeführt wurde, entschieden sich nur 85% der Klientinnen für eine Weiterführung ihrer antidepressiven Therapie. Außerdem verdeutlicht die Studie, dass Freunde, Verwandte und Medien einen wesentlichen Einfluss auf die Entscheidung für oder gegen eine Fortführung der Behandlung mit Antidepressiva ausüben.

Aufgrund von negativen Berichten in den Medien werden von schwangeren Frauen besonders häufig Bedenken bezüglich einer Behandlung mit Antidepressiva in der späteren Schwangerschaft geäußert. Viele Patientinnen ziehen in Erwägung, ihre antidepressiven Medikamente abzusetzen oder haben die Einnahme schon beendet. In dieser Situation ist es essentiell nicht nur die Nebenwirkungen der Arzneimittel gegen Depressionen zu besprechen, sondern auch die Auswirkungen einer abrupten Unterbrechung der pharmakologischen Therapie zu schildern.

Werden Antidepressiva zu schnell abgesetzt, kann dies zu physischen und psychischen Symptomen wie Entzugerscheinungen (Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen), Angst, Panikattacken, Stimmungsschwankungen und Suizidgedanken führen. Falls eine Therapie mit SSRI bis zur Geburt notwendig ist, wird empfohlen, die Neugeborenen 24-28 Stunden intensiv zu beobachten um neonatale Adaptionsstörungen oder Entzugerscheinungen möglichst früh diagnostizieren zu können (Kalra et al., 2005, S.1077f).

Die Auswahl der Therapieoption sollte gemeinsam mit der Patientin im Sinne der informierten Einwilligung passieren.

Der Arzt hat die Aufgabe, die Patientin über ihre Erkrankung, die Folgen einer unbehandelten Depression für sie und ihr Kind, die Auswirkungen eines abrupten Abbruchs der Behandlung mit Psychopharmaka und die Therapieoptionen aufzuklären. Die Patientin wiederum muss ausreichende Kompetenz für die Entscheidungsfindung mitbringen. Leichte Depressionen mindern selten die Fähigkeit, Entscheidungen zu treffen. Eine schwere Form dieser Erkrankung kann die Kompetenz, sich mit Informationen zu befassen, beeinträchtigen. Dies könnte wiederum dazu führen, dass die Patientin die Vorteile einer Behandlung nicht adäquat einschätzen kann. Treten seitens des Mediziners Zweifel an der Zurechnungsfähigkeit der depressiven Frau auf, sollte ein erfahrener Gutachter konsultiert werden (Wisner et al., 2000, S.1933ff).

## **4. Die Rezeption der kürzlich publizierten Studien von Kirsch et al. und Turner et al. in der Fachwelt und in der deutschsprachigen Laienpresse**

In diesem Kapitel werden zuerst die beiden Studien von Turner et al. und Kirsch et al., die sowohl in der Fachwelt als auch in der Laienpresse für Diskussionen über die Wirksamkeit von Antidepressiva gesorgt haben, beschrieben. Danach werden einige Reaktionen der Fach- und Laienpresse erörtert.

Turner et al. (2008, S.252ff) überprüften Daten über die Wirksamkeit von 12 Antidepressiva. Von der FDA erhielten sie Reviews über veröffentlichte und nicht-veröffentlichte Studien hinsichtlich Antidepressiva für die Kurzzeitbehandlung von Depressionen, die zwischen 1987 und 2004 zugelassen wurden. Aus diesen Informationen extrahierten sie die Resultate der randomisierten, doppelt verblindeten, placebo-kontrollierten Untersuchungen. Zusätzlich führten sie eine ausführliche Literatursuche durch, um die publizierten Ergebnisse der Studien über diese Psychopharmaka zu finden. Von 74 Studien zeigten 38 laut der FDA eindeutig, dass alle 12 Antidepressiva wirksamer seien als Placebos. Von diesen 38 wurden 37 mit einem solchen positiven Resultat veröffentlicht.

In den restlichen 36 Untersuchungen der 74 wurde die Effektivität der Arzneimittel als negativ (24 Studien) oder fraglichen (12 Studien) bewertet. 22 der 36 Studien wurden nicht publiziert; 3 wurden mit negativem Ergebnis veröffentlicht. Die übrigen 11 Arbeiten erweckten nach der Veröffentlichung konträr zur Bewertung der FDA beim Leser den Eindruck, dass die Antidepressiva deutlich wirksamer als Placebos seien.

Die Analyse der veröffentlichten Studien ergab somit 48 von 51 Arbeiten (94%) mit einem positiven Ergebnis, verglichen mit den Resultaten der FDA, die in 38 von 74 (51%) Untersuchungen die Wirksamkeit von Antidepressiva als bestätigt beurteilte. Weiters wurden die Daten über die Effektivität von den Psychopharmaka gegenüber Placebos von den veröffentlichten inklusive und exklusive der nicht publizierten Studien analysiert.

Bei der Analyse nur veröffentlichter Studien zeigte sich abhängig von dem individuellen Arzneimittel eine Steigerung der Wirksamkeit zwischen 11% und 69% gegenüber der Auswertung aller Studien zusammen.

Somit kamen Turner et al. zu dem Schluss, dass gezielte Veröffentlichung von klinischen Untersuchungen zu einer Verzerrung der Datenlage bezüglich der Wirksamkeit von Medikamenten führen kann. Dies könnte negative Auswirkungen sowohl auf die Arbeit von Forschern, als auch für Mediziner und Patienten nach sich ziehen.

Die Meta-Analyse von Kirsch et al. (2008, S.260ff) über die Wirkung der vier Antidepressiva Fluoxetin, Venlafaxin, Nefadozon und Paroxetin im Vergleich zu Placebos ergab, dass diese vier Medikamente weniger wirksam seien als zuvor angenommen. Initial wollten die Wissenschaftler auch die Wirksamkeit von Sertralin und Citalopram untersuchen, aber diese Wirkstoffe wurden später aufgrund von inkompletten Datensets von der Untersuchung ausgeschlossen, um Verzerrungen zu vermeiden.

Kirsch et al. studierten die Daten aller klinischen Studien, die der FDA im Rahmen der Lizenzierung der untersuchten Antidepressiva zwischen 1987 und 1999 übermittelt wurden. Die Wissenschaftler nutzten den Freedom of Information Act der USA um an diese Informationen zu gelangen. Die publizierten Arbeiten wurden über eine Suche in Pubmed identifiziert. Teils leiteten auch Pharmafirmen direkt Informationen über die Untersuchungen an Kirsch und seine Kollegen weiter.

Die Auswertung der von der FDA erhaltenen Daten schloss auch nicht veröffentlichte Studien ein. Die Wirksamkeit der vier Antidepressiva bei der Behandlung von Depressionen erwies sich nach der Analyse der Studien um 1,8 Punkte besser auf der Hamilton-Depression-Rating-Scale (ab 24 Punkte – schwere depressive Episode) als die Effektivität von Placebos. Diese Differenz von 1,8 Punkten ist zwar statistisch relevant, aber erfüllt nicht die Kriterien der NICE (National Institute for Clinical Excellence). Die NICE etabliert Leitfäden für den staatlichen Gesundheitsdienst in Großbritannien. Diese Organisation erachtet eine Besserung der Symptome der Depression von 3 Punkten auf der HDRS als klinisch signifikant.

Des Weiteren konnte ein Zusammenhang zwischen dem initialen Schweregrad der Depressionen und dem Benefit der Patienten von Antidepressiva hergestellt werden. Bei Patienten mit einer sehr schweren Depression (HDRS über 28) erreichte die Wirksamkeit der Psychopharmaka verglichen mit Placebos klinische signifikante Werte. Diese Steigerung der Effektivität sei jedoch nicht durch die bessere Wirksamkeit der Antidepressiva bei schwer depressiven Patienten bedingt, sondern resultiere aus der geringeren Wirkung der Placebos bei dieser Gruppe von Patienten.

Diese beiden Studien erregten sowohl in der Fach- als auch in der Laienpresse große Aufmerksamkeit. Die Fachwelt äußert sich generell kritisch zu den beiden Arbeiten und zeigt einige Limitationen auf.

Karl Broich (2009, S.305ff) verfasste im Namen der CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) einen Kommentar zur Studie von Kirsch et al. Er kritisiert, dass Kirsch et al. die statistische und klinische Relevanz der Wirksamkeit von Venlafaxin, Paroxetin, Nefadozon und Fluoxetin ausschließlich anhand von Skalen wie der Hamilton-Depressionsskala beurteilen. Für die Zulassung von Medikamenten seien nicht nur statistische Daten basierend auf Besserungen gemessen mit validierten Skalen, sondern auch klinisch relevante Daten über Responderraten nötig. Die CHMP ist der Meinung, dass die Zulassung von Antidepressiva zur Therapie von Depressionen auf suffizienten Daten, die einen klinisch bedeutsamen Benefit für Patienten zeigten, erfolgt ist.

Die Metaanalyse von Kirsch et al. hat keine nennenswerten neuen Erkenntnisse hervorgebracht. Schon in einigen älteren Arbeiten wurde eine Placebo-Verum-Differenz von 2 Punkten auf der HDRS aufgezeigt. Außerdem ist die Differenz von 1,8 Punkten auf der HDRS laut Möller (2008, S.451ff) trotzdem, aufgrund des großen untersuchten Patientenkollektivs, klinisch relevant. Möller beurteilt auch das von Kirsch et al. gewählte Kriterium für klinische Signifikanz der NICE als willkürlich, da dieses weder durch empirische Untersuchungen noch durch Expertenmeinungen validiert worden ist. Vielmehr stellt dieses Kriterium eine Möglichkeit unter vielen dar, die klinische Bedeutsamkeit einer pharmakologischen Therapie zu messen.

Der Mittelwertsunterschied zwischen Placebo und Medikament auf einer Depressionsskala könne außerdem nicht den individuellen Nutzen einer Therapie für einen Patienten bestimmen.

Möller erwähnt auch einige methodologische Probleme der Studien, die in die Metaanalyse eingeschlossen wurden wie unter anderem die supportiven medikamentösen und Psychotherapien der Placebogruppe, welche die Unterscheidung zwischen Effekten von Placebos und Antidepressiva erschweren.

Alle von Kirsch et al. überprüften Antidepressiva inklusive der beiden SSRI Fluoxetin und Paroxetin wurden von der FDA (US Food and Drug Administration) und der EMEA (European Medicines Agency) zugelassen. Den beiden Zulassungsbehörden liegen alle Daten zu Untersuchungen bezüglich der Arzneimittel vor. In den „Responder-Analysen“ erzielten die Psychopharmaka ein wesentlich besseres Ergebnis. Sie erreichten eine Number Needed to Treat von 5 und eine Placebo-Verumdifferenz von 20% was einer mittelstarken bis starken Wirksamkeit entspricht.

Im Hinblick auf die Publikation von Turner et al. erwähnt Möller, dass das Ergebnis einer Metaanalyse natürlich von den inkludierten Studien abhängig ist. Seit einigen Jahren müssen jedoch pharmakologische Studien obligat in einer internationalen Datenbank registriert werden, was den Publikationsbias möglicherweise in Zukunft verringern wird.

Die Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde veröffentlichte einen Kommentar von Fritze et al. (2008, o.A., <http://media.dgppn.de>) auf ihrer Homepage. Kirsch et al. werfen der FDA vor, Medikamente ohne den Beweis einer klinisch relevanten Wirksamkeit zugelassen zu haben. Die Verfasser des Kommentars bezeichnen dies als methodischen Irrtum, da die Zulassungsbehörden keine Metaanalysen als Beweis der Wirksamkeit eines Arzneimittels akzeptieren. Vielmehr verlangen diese Behörden zwei voneinander unabhängige Studien mit einem positiven Ergebnis. Sie weisen ebenso darauf hin, dass nur die Studien für die Zulassung der Medikamente, die nur einen Teil der verfügbaren Arbeiten darstellen, in die Analyse mit eingeschlossen wurden. Kirsch et al. begründeten dies damit, auf diese Weise eine Verzerrung der Ergebnisse durch selektive Publikation zu vermeiden.

Auch Turner (2008, S.336f) äußert sich differenziert zu seiner eigenen Arbeit und zur Publikation von Kirsch et al. Turner und seine Kollegen haben im Gegensatz zu Kirsch et al. aus den Resultaten ihrer Untersuchung den Schluss gezogen, dass alle in die Studie inkludierten Antidepressiva wirksamer als Placebos sind. Turner kritisiert ebenso wie Möller (2008, S.451ff) die Wahl des NICE-Kriteriums zur Evaluation der klinischen Signifikanz im Hinblick auf die Wirksamkeit der vier untersuchten Antidepressiva. Er weist auch auf den Unterschied zwischen den Begriffen statistische Signifikanz und klinische Signifikanz hin, welche nicht als gleichbedeutend zu werten sind.

In einer Stellungnahme von Kirsch (2008, S.219ff) selbst werden die Kritikpunkte an seiner Arbeit diskutiert. In der Studie zeigte sich, dass 80% der Wirkung der Antidepressiva dem Placeboeffekt zuzuschreiben sind. Diese Tatsache wurde von vielen Fachleuten angezweifelt, weshalb Kirsch anhand von einigen Publikationen den großen Stellenwert des Placeboeffektes verdeutlicht. Bezüglich des Arguments, die Wirkung von Antidepressiva habe sich „in der klinischen Praxis“ als gut herausgestellt hat, verweist er auf die schwierige Unterscheidbarkeit zwischen den Effekten von Placebos und Medikamenten. Mediziner verschreiben selten Placebos und halten daher oft jegliche Verbesserung einer Erkrankung für die Wirkung des eingesetzten Arzneimittels. In seiner Untersuchung sei nicht die Unwirksamkeit der überprüften Psychopharmaka bewiesen worden, sondern vielmehr die mangelnde klinische Signifikanz der für die Medikamentenzulassung verwendeten Daten aufgezeigt worden.

Kirsch stimmt der Behauptung einiger seiner Kollegen, Antidepressiva könnten für manche Patienten einen Nutzen haben, für andere jedoch nicht, dezidiert zu. Er fordert jedoch, diese Aussage müsse mit Untersuchungen bestätigt werden. Einige Kritiken beziehen sich auch auf methodologische Limitationen der analysierten Studien. Diesbezüglich gibt Kirsch zu Bedenken, dass falls die Daten aus den Studien fehlerhaft seien, die Zulassung der Medikamente auf denselben Daten beruhe und somit fragwürdig wäre.

Unter anderem wurde auch die Veröffentlichung seiner Analyse kritisiert, da so der Glaube der Patienten an die Wirksamkeit der Psychopharmaka erschüttert worden sei.



Dem gegenüber stellt der Autor, dass die Verheimlichung dieser Informationen eine Entscheidung des Patienten für eine Behandlung im Sinne der informierten Einwilligung unmöglich mache. Kirsch et al. haben ihre Ergebnisse nicht in der Laienpresse, sondern in einer dafür vorgesehenen Fachzeitschrift veröffentlicht, deren Zielpublikum nicht primär die Patienten sind, sondern Wissenschaftler und Fachkollegen. Inhaltlich waren die Arbeiten von Kirsch. et al und Turner et al. offenbar so brisant, dass in diversen Zeitschriften und im Internet davon berichtet wurde. Dabei wäre eher über das Compliance-Problem nachzudenken gewesen, da in diesem Fall tatsächlich interessierte Laien und potentielle Patienten das Zielpublikum darstellen.

Spiegel online beschreibt unter dem Titel „ Studien mit negativen Ergebnissen landen häufig im Müllleimer“ detailliert die Publikation von Turner et al.. Im Artikel wird darauf hingewiesen, dass Ärzten und Patienten mitunter lebenswichtige Informationen über Antidepressiva vorenthalten worden sind. Es wird zwar die Problematik der selektiven Publikation von Studien ausführlich geschildert, aber über das Ergebnis der Metaanalyse bezüglich der Wirksamkeit der analysierten Antidepressiva wird nicht berichtet. Weiters wird erwähnt, dass Pharmafirmen Erfolge sehen wollen, wobei negative Resultate in den Untersuchungen unerwünscht wären. Die Verantwortlichen für die Selektion, ob Arbeiten veröffentlicht werden oder nicht, könnten ebenso noch nicht eruiert werden (2008, o.A., [www.spiegel.de](http://www.spiegel.de)).

Ein weiterer Bericht ähnlichen Inhaltes wurde im deutschen Journal die-top-news veröffentlicht (2008, o.A., [www.die-topnews.de](http://www.die-topnews.de)).

Schulte von Drach (2008, o.A., [www.sueddeutsche.de](http://www.sueddeutsche.de)) kommentiert im Onlineportal der Sueddeutschen die Studie von Turner et al. Im Gegensatz zu den vorher beschriebenen Artikeln beruhigt er die Leser, indem er explizit erläutert, dass die untersuchten Antidepressiva zwar geringere Wirksamkeit zeigen als angenommen, aber trotzdem jedes Medikament wirksamer als Placebos sei. In der Reportage wird auch über aktuelle Entwicklungen, die der gezielten Veröffentlichung von Studien entgegenwirken sollen, berichtet.

Die Untersuchung von Kirsch et al. fand ebenso große Beachtung wie jene von Turner et al. Stöcker (2008, o.A., [www.spiegel.de](http://www.spiegel.de)) schreibt, laut Kirsch gäbe es wenige Begründungen für die Verschreibung von Antidepressiva, außer bei schwer depressiven Patienten.

Es wird ein Professor für Psychiatrie zitiert, der die Resultate der Studie von Kirsch mit einer eventuell fehlerhaften Auswahl der Probanden für die analysierten Untersuchungen begründet. Patienten, die nicht an einer klinisch manifesten Depression leiden, könnte mit SSRI nicht geholfen werden, da die entsprechenden biochemischen Veränderungen im Gehirn nicht vorliegen würden. Zusätzlich zweifelt er die HRDS als geeignetes Hilfsmittel für die Diagnose einer Depression an. Die Pharmafirmen Elli Lilly und GlaxoSmithKline dementieren die Resultate der Publikation von Kirsch und seinen Mitarbeitern. In der Frankfurter Rundschau fokussiert Maier (2008, o.A., [www.fr-online.de](http://www.fr-online.de)) insbesondere kritische Meinungen von namhaften Psychiatern über die Publikation von Kirsch et al.. Die Fachärzte kritisieren hauptsächlich, dass Kirsch et al. nur die älteren Zulassungsstudien für ihre Metaanalyse verwendet und außerdem nur eine kleine Auswahl an Antidepressiva, von denen eines (Nefadozon) schon vor Jahren vom Markt genommen wurde, analysiert hätten. Zinkant (2008, o.A., [www.zeit.de](http://www.zeit.de)) schreibt in der Zeit über die Metaanalyse von Kirsch et al. Sie schildert nicht nur die Studie, sondern beanstandet auch die Praxis der Verschreibung von SSRI in Deutschland, da diese dort vom Hausarzt verschrieben werden dürfen. Zusätzlich erläutert sie auch, dass die Diskussion über die Wirksamkeit von Antidepressiva schon seit Jahren geführt wird, was bis dato zu keinen Veränderungen im Hinblick auf die Verkaufszahlen geführt hätte.

Laut Möller (2008, S.451) haben die in den Medien veröffentlichten Artikel im Hinblick auf die Wirksamkeit von Antidepressiva zu einer erheblichen Verunsicherung der Patienten beigetragen. Die beiden Studien werden sowohl in der Fachwelt, als auch in der Laienpresse äußerst kontrovers diskutiert. Die unterschiedlichen Darstellungen der Resultate der beiden Untersuchungen machen es dem Interessierten besonders schwer, sich eine Meinung zu bilden. Schwangere depressive Patientinnen, die sich über ihre Krankheit informieren, könnten durch diese Berichterstattung in den Medien beunruhigt werden und Rat bei Fachleuten suchen. Im Anschluss an dieses Kapitel wird die Auswertung einer Umfrage unter den TeratologInnen des ENTIS (European Network of Teratology Information Services) erläutert. Das Ziel dieser Umfrage war zu explorieren, ob die beiden Studien von Kirsch et al. und Turner et al. die teratologische Beratungstätigkeit in Europa beeinflusst haben.

## 5 Ergebnisse und Diskussion

### 5.1 Auswertung des Fragebogens

Der Fragebogen wurde an 57 ENTIS- Mitglieder zwei Mal, in einem Zeitintervall von drei Wochen via E-Mail verschickt. Das E-Mail enthielt zusätzlich eine kurze Erklärung bezüglich des Zwecks der Umfrage und im Anhang die zwei Studien von Kirsch et al. und Turner et. al, da diese für die Beantwortung des Fragebogens eine essentielle Rolle spielen. Die kontaktierten Personen wurden gebeten, ihre Antworten bis spätestens 14 Tage nach der Aussendung an die angegebene E-mail-Adresse zu übermitteln.

19 von 57 Mitgliedern (33,3%) bzw. 13 von 30 Zentren (43%) des ENTIS beantworteten den Fragebogen im festgelegten Zeitraum. Diese 19 Fragebögen wurden in die Auswertung eingeschlossen. Manche Fragebögen wurden nicht eindeutig oder vollständig ausgefüllt, deshalb wurde jede Fragestellung einzeln ausgewertet. Die in der Auswertung der Umfrage angegebenen Prozentzahlen beziehen sich immer auf die Menge der eindeutigen Beantwortungen der Fragestellung. Der Fragebogen und das E-mail sind im Kapitel „Material und Methoden“ zu finden. Im Anschluss erfolgt zunächst die Auswertung der einzelnen Fragen:

#### *1) Have you been familiar with the articles of Kirsch et al. and Turner et al.?*

Die Mehrheit der Befragten (68,4%, 13 Personen) war bereits vor der Umfrage mit den beiden Studien vertraut oder hatte von ihnen gehört. Sechs Personen (31,6%) gaben an, die beiden Publikationen nicht zu kennen.

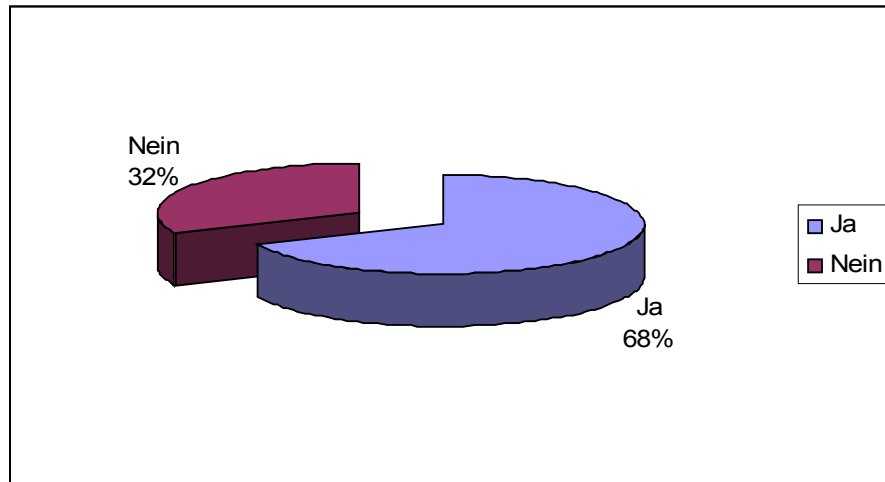


Abb. 1: Bekanntheitsgrad der Studien von Kirsch et al. und Turner et al.

2) *Do you think that these articles are relevant for teratologists?*

*IF NOT: Please answer the following questions:*

- *because it is not their job to judge the efficacy of a medication.*
- *because the quality of the studies is poor and their conclusions are wrong.*
- *Other reasons:.....*

Diese Frage wurde nur von 18 Personen beantwortet, davon erachteten nahezu drei Viertel der Befragten (13 P.) die Arbeiten von Kirsch et al. und Turner et al. als relevant für die Tätigkeit von Teratologen.

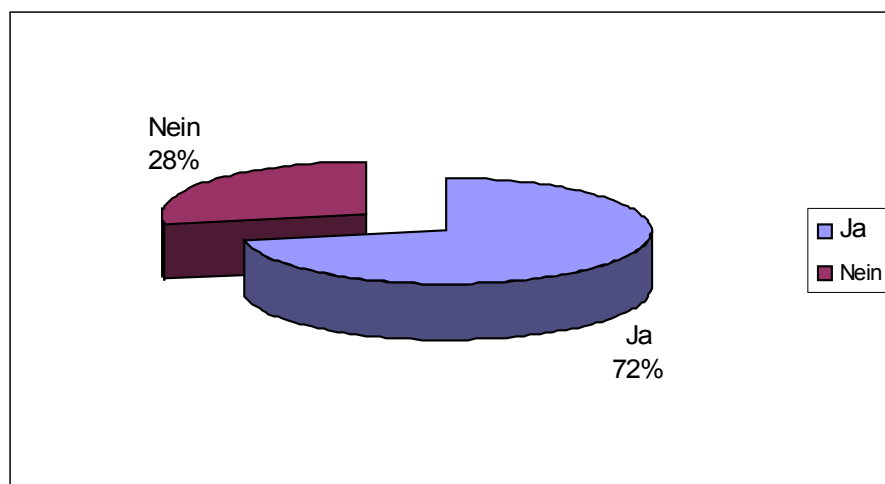


Abb. 2: Relevanz der Studien von Kirsch et al. und Turner et al. für die Arbeit von Teratologen

27,7% (5 P.) waren aus folgenden Gründen der gegenteiligen Meinung:

- 11,8% (2 P.) befanden die Beurteilung der Effektivität von Medikamenten nicht als Aufgabe der Teratologen.
- 5,4% (1 P.) beurteilten die Qualität der beiden Studien und deren Schlussfolgerungen als unzureichend oder falsch.
- 11,8% (2 P.) führten individuelle Begründungen an.

Eine dieser Personen erörterte, dass sich laut ihrer Erfahrung SSRI als sehr effizient und gut verträglich erwiesen haben.

Die andere erwog die Artikel als brauchbar für die Risiko-Nutzen Kalkulation, wobei ihrer Meinung nach dem Teratologen nur die Risikobeurteilung obliege und der Kliniker eigentlich für die Beurteilung der Wirksamkeit der Medikation verantwortlich sei.

3) *Do (will) these studies influence:*

*a) your counselling on SSRI-exposure during first trimester of pregnancy?*

*b) your counselling on SSRI-exposure during third trimester of pregnancy?*

*c) preconceptional counselling on antidepressant-use in pregnancy?*

Beinahe alle Befragten verneinten einen Einfluss auf ihre Beratungstätigkeit bezüglich SSRI-Exposition im ersten und dritten Trimester. Die ersten beiden Fragen wurden prozentuell gleich beantwortet und werden aus diesem Grund im folgenden Diagramm zusammengefasst.

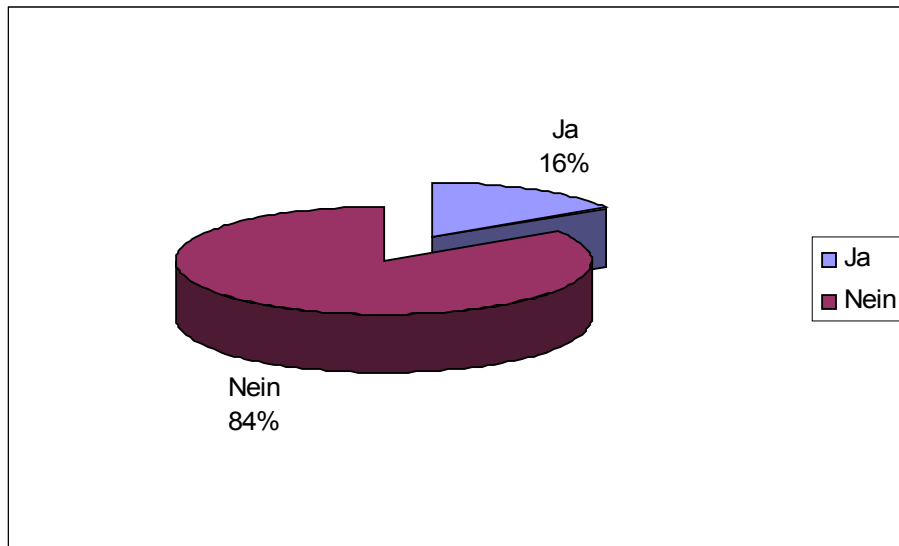


Abb. 3: Einfluss der Studien von Kirsch et al. und Turner et al. auf die teratologische Beratung von depressiven Schwangeren im ersten und dritten Trimenon bezüglich der Behandlung mit SSRI

Hinsichtlich der Beratung von Frauen vor der Konzeption gab in etwa ein Drittel der Personen (6 P.) an, dass die Studien ihre Beratung beeinflussen würden.

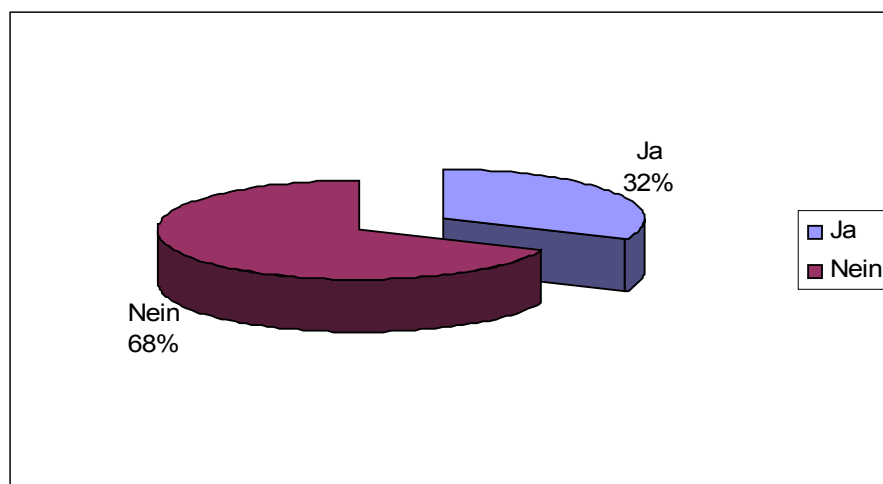


Abb. 4: Einfluss der Studien von Kirsch et al. und Turner et al. auf die teratologische Beratung bezüglich einer Therapie mit SSRI von depressiven Frauen vor der Konzeption

4) (Some) SSRIs are drugs of first choice for treating depression in pregnancy.

IF NOT:

*Drugs of first choice are:*

- Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs)
- Noradrenergic and specific serotonergic antidepressants (NASSAs)
- Norepinephrine (noradrenaline) reuptake inhibitors (NRIs)
- Norepinephrine-dopamine reuptake inhibitors
- Tricyclic antidepressants (TCAs)
- Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs)
- Others

*Because:*

- There are more data about the use in pregnancy.
- The teratogenic risk is smaller.
- The efficacy compared to placebo is better.

16 der erhaltenen Antworten auf diese Frage waren eindeutig und konnten in die Auswertung mit eingeschlossen werden. Von diesen erachten 87,5% (14 P.) SSRI als Mittel erster Wahl für die pharmakologische Therapie von Depressionen in der Schwangerschaft. Der Rest (12,5%) befindet Trizyklische Antidepressiva für die bessere Therapie. Eine Person begründete dies mit einem geringeren teratogenen Risiko der TZA, die andere hält die Effektivität der TZA für besser.

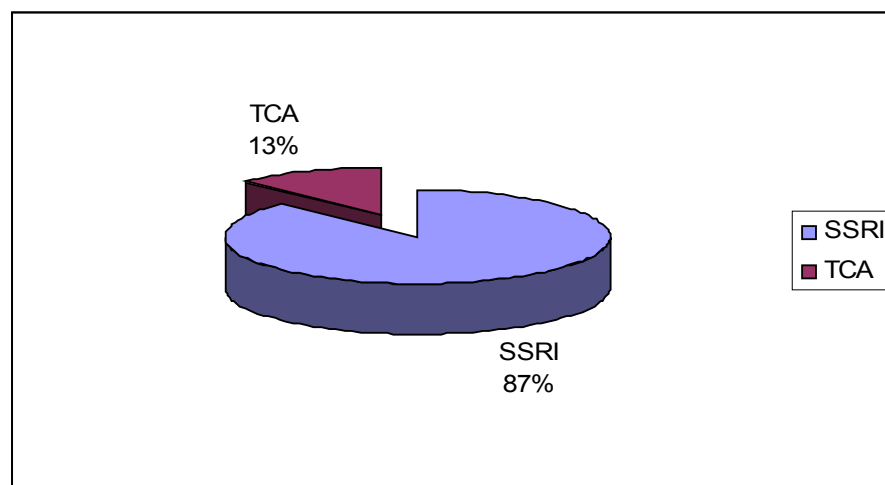


Abb. 5: Antidepressiva erster Wahl bei der Therapie von depressiven Schwangeren Frauen

5) *SSRI intake during first trimester was recently again described to influence the risk of major congenital malformations (Diav-Citrin et al. BJCP 2008) - on the other hand, a lack of efficacy compared to placebo in most cases of depression at least in the first 6 week of treatment was described. Does the risk /benefit ratio justify their use in 1<sup>st</sup> trim of pregnancy from the teratologists' point of view?*

Ebenso wie bei der vorherigen Frage wurde diese nicht von allen beantwortet. Von 16 Personen waren 11 (68,75%) dafür, dass im ersten Trimester der Schwangerschaft aus der Sicht der Teratologen SSRI verwendet werden können.

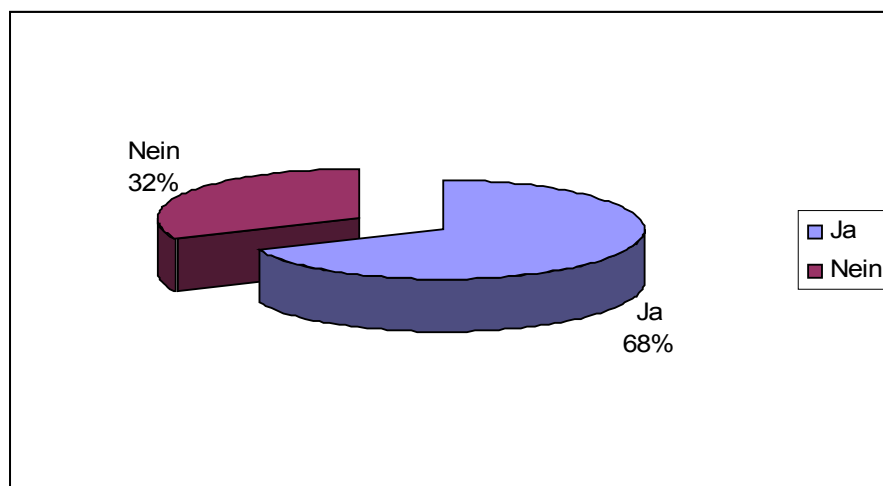


Abb. 6: Therapie mit SSRI im ersten Trimester einer Gravidität

6) *Considering the study of Kirsch et al. and the data on neonatal adaptation disorders after SSRI-intake up to delivery, shall teratologists now argue more intensively for a dose reduction in the days before delivery?*

Etwa die Hälfte der Befragten (52,6%) sprachen sich für eine Dosisreduktion von SSRI einige Tage vor der Geburt aus.



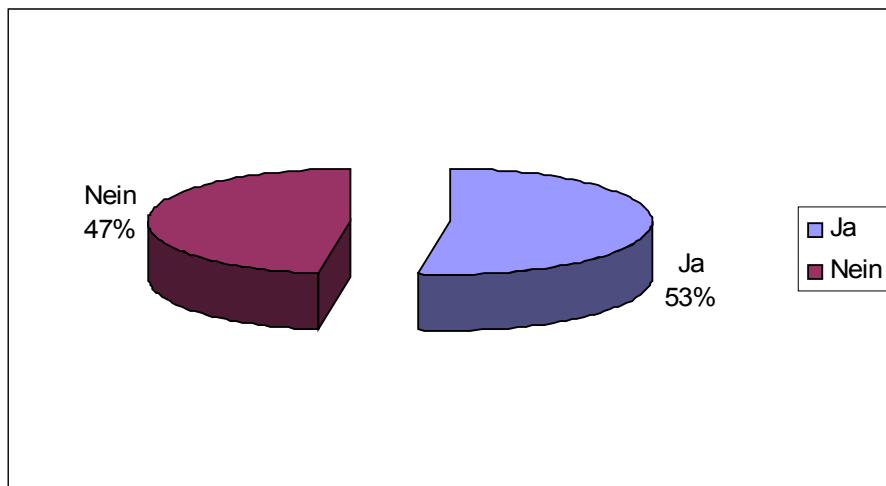


Abb. 7: Reduktion der Dosis von SSRI kurz vor der Geburt

Aufgrund der Teilnehmeranzahl sind die Ergebnisse der Meinungsumfrage zwar nicht absolut repräsentativ, aber sie spiegeln den Trend der Meinungsbildung innerhalb des europäischen Netzwerkes der Teratologie-Information-Service (ENTIS) wider.

So dürften die beiden Studien von Kirsch et al. und Turner et al. vor der Umfrage mehrheitlich wahrgenommen worden sein - jedenfalls werden sie von beinahe drei Viertel der Befragten als für die klinische Teratologie bedeutend erachtet. Ein gewisser Selektions-Bias kann hier jedoch nicht ausgeschlossen werden, da der Fragebogen vermutlich bevorzugt von denjenigen beantwortet wurde, die mit den Studien vertraut waren.

Teratologen oder teratologische Informationssysteme sind wichtige Quellen für eine erste oder häufiger die zweite Meinung im Hinblick auf die Therapie von schwangeren Patientinnen. Somit beeinflussen sie direkt oder indirekt die Compliance und damit die Behandlung dieser Frauen.

Meine Hypothesen im Hinblick auf die teratologische Beratung bezüglich SSRI-Einnahme während der Schwangerschaft waren, dass die beiden Publikationen von Kirsch et al. und Turner et al. die Beratungstätigkeit von Teratologen folgendermaßen beeinflussen würden:

- Bestehen auf eine strenge Indikationsstellung für die Behandlung mit SSRI.

- Vermehrte Empfehlung einer nichtmedikamentösen Therapie bei leicht bis mittelgradigen Depression in der Therapieplanung vor der Schwangerschaft.
- Eine verstärkte Argumentation für eine Dosisreduktion oder Unterbrechung der Therapie mit SSRI im 3. Trimester vor der Geburt, um neonatale Entzugserscheinungen und Anpassungsstörungen zu vermeiden.

Das Ergebnis der Umfrage zeigte, dass nur eine kleine Zahl der Befragten angab, die beiden Studien würden ihr Beratungsverhalten für den Zeitraum während der Gravidität verändern, während beinahe alle Teratologen jene Arbeiten als bedeutend für ihre Tätigkeit bewerteten. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass mehrere Teilnehmer der Umfrage es nicht als ihre Aufgabe sehen, die Wirksamkeit von Medikamenten zu beurteilen.

Die Mehrheit sprach sich weiterhin grundsätzlich für eine Verschreibung von SSRI im ersten Trimenon aus, wohl auch unter der Annahme einer strengen Indikationsstellung und vor dem Hintergrund eines sehr niedrigen (wenn vorhandenen) teratogenen Potentials dieser Arzneimittel.

Die teratologischen Nebenwirkungen von SSRI im Hinblick auf angeborene physische Malformationen werden in der Fachwelt gegensätzlich diskutiert. Einige Studien zeigen ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen beim Nachwuchs nach SSRI Exposition während der Gravidität, andere Publikationen wiederum konnten keine derartigen Korrelationen finden.

Eine Risiko-Nutzen-Analyse einer SSRI-Einnahme während des ersten Trimenons aus teratologischer Sicht, insbesondere die Studie von Kirsch et al. berücksichtigend, ist bis dato noch nicht veröffentlicht worden. Die Arbeiten von Kirsch et al. und Turner et al. haben die Einschätzung des teratogenen Risikos an sich kaum verändert. Deshalb war auch ein Einfluss auf die Beratungstätigkeit im Falle einer ungeplanten Schwangerschaft während SSRI-Einnahme nicht zu erwarten.

Mehr als die Hälfte der Befragten gab an, verstärkt für eine Reduktion der Dosis der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer einige Tage vor der Geburt zu plädieren.

Daraus könnte man ableiten, dass bedingt durch Zweifel an der rein biologisch-substanzspezifischen Wirkung der SSRI, Nebenwirkungen (postnatale Adaptionstörungen der Neugeborenen) weniger toleriert werden.

Ein Drittel der Befragten bejahten, dass die beiden Studien ihre Beratungstätigkeit in der Therapieplanung und schwangerschaftsspezifischen Therapieoptimierung vor der Konzeption beeinflussen würden. Zu diesem Zeitpunkt besteht noch die Möglichkeit, alternative pharmakologische, sowie nicht-pharmakologische Therapieoptionen in Betracht zu ziehen und deren Wirkung zu prüfen. In dieser Situation könnte also wiederum die Frage der klinischen Signifikanz der SSRI-Wirkung im Vergleich zu Placebos, insbesondere bei mittelgradigen und leichten Depression, Bedeutung erlangen.

Die vorliegenden Daten führen zu dem Schluss, dass derartige Publikationen zwar von den befragten Teratologen wahrgenommen werden, aber bis jetzt noch wenig Einfluss auf ihre Beratungstätigkeit haben..

SSRI werden nach wie vor von über 80% der Teilnehmenden als Mittel der Wahl zur pharmakologischen Therapie von Depressionen in der Schwangerschaft angesehen. Einige wenige favorisieren trizyklische Antidepressiva wegen des geringeren teratogenen Risikos oder der besseren Effektivität. Diese Ergebnisse deuten auf eine vorhandene, jedoch eher geringe Auswirkung der Studien von Kirsch et al. und Turner et al. auf die teratologische Beratung durch TIS in Europa hin.

In der Auswertung der Umfrage wurde versucht, allgemeine „Beratungsrichtlinien“ abzuleiten und „Meinungstrends“ aufzuspüren. Viele Teratologen verwiesen auf die in der teratologischen Beratung zu berücksichtigende individuelle Situation und Anamnese der Patientinnen. Weiters betonten einige die Wichtigkeit von Absprachen zwischen Teratologen und Fachärzten, um eine optimale Behandlung von depressiven schwangeren Frauen zu gewährleisten. Die Beschreibung dieser höchst individuellen, komplexen Interaktionen zwischen Patientinnen, Fachärzten und Teratologen war jedoch nicht Ziel dieser Umfrage, sondern die Grundstimmung der Teratologen hinsichtlich der Therapie mit SSRI während der Gravidität, nach der Publikation der beiden Studien von Turner et al. und Kirsch et al., zu untersuchen.

## ***5.2 Der Stellenwert von SSRI in der Behandlung von schwangeren, depressiven Patientinnen***

In diesem Abschnitt der Diplomarbeit wird das Hauptaugenmerk auf teratologische Empfehlungen bezüglich der pharmakologischen Therapie in der Schwangerschaft gerichtet. Zusätzlich wird diskutiert ob und wenn ja wie sich die teratologischen Empfehlungen für die Behandlung von Depressionen während der Gravidität nach der Publikation der beiden Studien von Kirsch et al. und Turner et al. verändert haben.

Die Umfrage unter den Mitgliedern des ENTIS zeigte weiterhin eine Präferenz für SSRI bei der pharmakologischen Therapie von antenatalen Depressionen. Nur 12 % gaben TZA als Medikament erster Wahl für die Therapie von Depressionen während der Schwangerschaft an.

Das oberste Ziel in der Behandlung von depressiven schwangeren ist ihre Stimmung euthym zu halten. Misri und Lusskin (2009, o.A) empfehlen Psychotherapie (Interpersonelle oder Kognitiv behaviorale Psychotherapie) als initiale Behandlung für schwangere Frauen mit milden bis moderaten depressiven Symptomen und ohne Vorhandensein von Suizidalität.

Für Schwangere mit moderaten bis schweren Depressionen und einem guten Ansprechen auf Antidepressiva in der Vorgeschichte sind Psychopharmaka schon am Beginn der Therapie zu empfehlen. Ferner sollten diese Frauen mit Psychotherapie, die psychosoziale Faktoren wie unter anderem Partnerschaftsprobleme und allgemeine Lebensumstände aufgreift, therapiert werden. Falls eine pharmakologische Behandlung als notwendig erscheint, wird von den diversen Antidepressiva Sertralin als First-Line Medikament empfohlen. Fluoxetin weist eine lange Halbwertszeit auf und könnte somit zu einer Kumulation der Substanz führen; außerdem gelangt dieser Wirkstoff mehr als alle anderen SSRI in die Muttermilch. Unter Paroxetin wurde in einigen Studien ein gehäuftes Auftreten von kardialen Missbildungen beobachtet, andere Untersuchungen hingegen konnten diese Beobachtungen nicht bestätigen.

Des Weiteren sprechen sich die Autoren gegen eine Therapieunterbrechung oder Dosisreduktion von SSRI kurz vor der Geburt aus, weil keine Evidenz dafür existiert, dass diese Strategie die Sicherheit für das Kind erhöht und neonatale Komplikationen reduziert. Konträr zu dieser Empfehlung befürworteten mehr als die Hälfte der Teilnehmenden der Umfrage unter den ENTIS-Mitgliedern eine Dosisreduktion der SSRI kurz vor der Geburt.

In einer weiteren Publikation von Shaila und Raudzus (2009, S.13ff) wird ebenso Sertralin als Goldstandard für die pharmakologische Therapie bei schwangeren, depressiven Patientinnen, die zuvor noch keine Antidepressiva eingenommen haben, angeführt. Falls eine Schwangere zuvor schon effektiv antidepressiv therapiert worden ist, sollte das bereits erprobte Medikament in Betracht gezogen werden. Zusätzlich sei eine Psychotherapie für diese Patientinnen sinnvoll, da die Kombination aus pharmakologischer und Psychotherapie am wirkungsvollsten zu sein scheint.

Auf der Homepage des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie Berlin ([www.embryotox.de](http://www.embryotox.de)) werden sowohl TZA und SSRI als favorisierte pharmakologische Therapieoptionen aufgelistet. Unter den TZA werden Amitriptylin, Desipramin, Nortriptylen und Imipramin als geeignete Arzneimittel angegeben. Von den SSRI werden Sertralin und Citalopram an erster Stelle aufgelistet.

Die zuvor genannten Veröffentlichungen und die Resultate der Umfrage unter den Mitgliedern des ENTIS lassen einen bis dato eher geringen Einfluss der beiden Studien von Turner et al. und Kirsch et al. auf Therapieempfehlungen bezüglich Depressionen während der Schwangerschaft vermuten. Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren werden nach wie vor von vielen Teratologen und Fachleuten als pharmakologische Behandlungsmöglichkeit erster Wahl für antenatale Depressionen erachtet. Aus den bereits erwähnten Studien lässt sich der allgemeine Konsens einer unbedingten Notwendigkeit einer pharmakologischen Therapie für moderate bis schwere Depressionen ableiten. Für leichtere depressive Episoden sollten andere therapeutische Optionen, die im Kapitel 1.6.1. genauer erläutert werden, in Erwägung gezogen werden.

## 6 Material und Methoden

In diesem Kapitel wird die Literaturrecherche für diese Arbeit beschrieben. Anschließend werden die Erstellung des Fragebogens und die Durchführung der quantitativen Umfrage unter den Mitgliedern des ENTIS (European Network of Teratology Information Services) erläutert.

ENTIS wurde 1990 in Mailand gegründet. Diese Organisation umfasst nicht nur Mitglieder aus vielen Ländern innerhalb Europas, sondern ist auch in Südamerika und Russland vertreten. Das Ziel von ENTIS ist es, die Aktivitäten der verschiedenen teratologischen Informationsservices zu koordinieren und deren Zusammenarbeit zu fördern. Zusätzlich werden innerhalb dieses Netzwerks Daten gesammelt und evaluiert um die Primärprävention von angeborenen Fehlbildungen und Fehlentwicklungen zu verbessern. ([www.entis-org.com](http://www.entis-org.com))

Für die Suche nach Publikationen dienten hauptsächlich die Datenbank Pubmed die Homepage UpToDate und das Informationssystem Reprotox, die man unter den folgenden Internetadressen findet:

- [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)
- [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- [www.reprotox.org](http://www.reprotox.org)

Der Zugang zu diesen Informationsquellen wurde durch die Medizinische Universität Graz gewährleistet. Etwa die Hälfte der Literatur, besonders der aktuellen Fachliteratur, stammt aus den zuvor angeführten Ressourcen.

Die Medizinische Bibliothek Graz erwies sich als essentieller Fundus für Bücher, denen man die grundlegenden Informationen über alle in der Arbeit diskutierten Themen entnehmen kann. Diese fungierten teils als Nachschlagewerke, teils auch als Basis für diverse Abschnitte der Diplomarbeit, wie beispielsweise die pharmakologischen Teile der Kapitel über selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren und trizyklische Antidepressiva.

Die Recherche bezüglich Laienliteratur erfolgte hauptsächlich über die allgemein bekannte Suchmaschine Google ([www.google.com](http://www.google.com)) im Internet und in diversen Zeitschriften wie z.B. Profil. Zu den beiden Studien von Kirsch et al. und Turner

et al. sowie über die Wirksamkeit von Psychopharmaka gibt es viele Berichte, besonders in der Laienpresse.

Auch über SSRI existieren zahlreiche Publikationen in der Fachpresse und Laienliteratur. Im Gegensatz dazu fanden sich zu den trizyklischen Antidepressiva wider Erwarten deutlich weniger Arbeiten verglichen mit den SSRI.

Nach der Suche und dem Studium der Literatur wurde mit dem Entwerfen des Fragebogens begonnen, da für diese Tätigkeit ein Grundwissen zu Bereichen wie unter anderem Teratologie, SSRI und deren teratologische Nebenwirkungen die Voraussetzung bildet. Zusätzlich wurden allgemeine Informationen zu der Formulierung und Erstellung eines Fragebogens gesammelt.

Der Fragebogen sollte kurz und prägnant sein, um eine möglichst hohe Anzahl an Rückmeldungen zu erhalten. Die Länge wurde auf eine A4 Seite begrenzt. Die Fragen wurden hauptsächlich als Ja/Nein Fragen in englischer Sprache konstruiert. Der Fragebogen befindet sich im Anhang

### **Fragebogen**

The studies of Kirsch et al. and Turner et al. (see attachment) have attracted special attention, even in the lay press, in German speaking countries and raised discussions about the efficacy of psychiatric medications.

In pregnancy, medication is a very sensitive topic especially for women with psychiatric disorders, and the risk /benefit ratio has to be reconsidered. Therefore, the teratologists' opinion about SSRI use in pregnancy deserves special attention

1) Have you read the articles of Kirsch et al. and Turner et al. before?

yes / no

2) Do you think that these articles are relevant for teratologists? yes / no

**If not** please answer the following two questions:

+ ) because it is not their job to judge the efficacy of a medication

+ ) because the quality of the studies is poor and their conclusions are wrong

+ ) Other reasons: \_\_\_\_\_

3) Do (will) these studies influence:

+ ) your counselling on SSRI-exposure during first trimester of pregnancy

yes / no

+ ) your counselling on SSRI-exposure during third trimester of pregnancy

yes / no

+ ) preconceptional counselling on antidepressant-use in pregnancy

yes / no

4) (Some) SSRIs are drugs of first choice for treating depression in pregnancy

yes / no

**If not:**

+ ) Drugs of first- choice are:

Serotonin-Norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs)

Noradrenergic and specific serotonergic antidepressants (NASSAs)

Norepinephrine (noradrenaline) reuptake inhibitors (NRIs)

Norepinephrine-dopamine reuptake inhibitors

Tricyclic antidepressants (TCAs)

Monoamine oxidase inhibitor (MAOIs)

Others: \_\_\_\_\_

+ ) because:

There is more data about the use in pregnancy

The teratogenic risk is smaller

The efficacy compared to placebo is better

5) SSRI intake during first trimester was recently again described to influence the risk of major congenital malformations (Diav-Citrin et al. BJCP 2008) - on the other hand, a lack of efficacy compared to placebo in most cases of depression at least in the first 6 week of treatment was described; does the risk /benefit ratio justify their use in 1<sup>st</sup> trim of pregnancy from the teratologists' point of view?

yes / no



6) Considering the study of Kirsch et al. and the data on neonatal adaptation disorders after SSRI-intake up to delivery, shall teratologists now argue more intensively for a dose reduction in the days before delivery? yes / no

**E-mail**

Dear ENTIS members,

My name is Theresa Griedl, I am a medical student in my final year at the Medical University of Graz. At present I am working on my diploma thesis about psychiatric and teratologic aspects of SSRI use in pregnancy.

One part of my thesis should be a quantitative survey among ENTIS members, comprising the renowned experts in this field in Europe. I would kindly ask you to fill out the short questionnaire attached as MS word file. If you are not familiar with the studies by Kirsch et al. and Turner et al., please have a look at the attached articles before proceeding with the questionnaire.

Please return the questionnaire as word or pdf. file via e-mail until the 30h of January 2009.

All data collected will remain confidential and will not be shared. Individuals will not be identified within the thesis - all results will remain anonymous. If you have any further questions please feel free to contact me. I would be glad to receive as many opinions as possible - so please don't hesitate to return more than one questionnaire per TIS, especially if the opinions (slightly) differ among the local Experts Your help with this project is very much appreciated, thanks for your efforts in advance!

PS. please let us also know if you do not want to participate and why !!!

## Literaturverzeichnis

ALTSHULER LL, COHEN LS, VITONIS AF, et al. (2008): The Pregnancy Depression Scale (PDS): a screening tool for depression in pregnancy. Archives of Women's Mental Health, Vol.11, No.1, S.277-285

ALWAN S, REEFHUIS J, RASMUSSEN SA, et al. (2007): Use of Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors in Pregnancy and the Risk of Birth Defects. The New England Journal of Medicine, Vol.356, No.26, S.2684-2692

ANDRADE SE, McPHILLIPS H, LOREN D, et al. (2009): Antidepressant medication use and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pharmacoepidemiology and drug safety, Vol.18, No.3, S.246-252

AUCOTT SW, WATTENBERG KL, SHAFFER ML, et al. (2008): Do Cortisol Concentrations Predict Short-Term Outcomes in Extremely Low Birth Weight Infants?. Pediatrics, Vol.122, No.4, S.775-781

BARBUI C, FURUKAWA TA, CIPRIANI A (2008): Effectiveness of paroxetine in the treatment of acute major depression in adults: a systematic re-examination of published and unpublished data from randomised trials. Canadian Medical Association Journal, Vol.178, No.3, S.296-305

BENNETT HA, EINARSON A, TADDIO A, et al. (2004): Prevalence of Depression During Pregnancy: Systematic Review. Obstetrics and Gynecology, Vol.103, No.4, S.698-709

BLOEM BR, LAMMERS GJ (1999): Clomipramine withdrawal in newborns. Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition, Vol.81, S.77

BONARI L, KOREN G, EINARSON TR, et al (2005): Use of antidepressants by pregnant women: Evaluation of perception of risk, efficacy of evidence based counseling and determinants of decision making. Archives of Womens Mental Health, Vol.8, No.4, S.214-220

BONARI L, PINTO N, AHN E, et al. (2004): Perinatal Risks of Untreated Depression During Pregnancy. Canadian Journal of Psychiatry, Vol.49, No.11, S.726-735

BOYCE P, JUDD F (1999): The place for the tricyclic antidepressants in the treatment of depression. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, Vol.33, S.323-327

BRENT RL (2004): Environmental Causes of Human Congenital Malformations: The Pediatrician's Role in Dealing With These Complex Clinical Problems Caused by a Multiplicity of Environmental and Genetic Factors. Pediatrics, Vol.113, No.4, S.957-968

- BROICH, K (2009): Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) assessment on efficacy of antidepressants. *European Neuropsychopharmacology*, Vol.19, No.5, S.305-308
- CHAMBERS C, HERNANDEZ-DIAZ S, VAN MARTER LJ, et al. (2006): Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors and Risk of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *The New England Journal of Medicine*, Vol.354, No.6, S.579-587
- CIPRIANI A, LA FERLA T, FURUKAWA TA, et al. (2009): Sertraline versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2, No.CD006117, S.1-514
- COHEN LS, ALTSHULER LL, HARLOW BL, et al. (2006): Relapse of Major Depression During Pregnancy in Women Who Maintain or Discontinue Antidepressant Treatment. *JAMA*, Vol.295, No.5, S.499-507
- COWE L, LLOYD DJ (1982): Neonatal convulsion caused by withdrawal from maternal clomipramine. *British Medical Journal*, Vol.284, No.6332, S.1837-1839
- DIAMANTOPOULOS O, SHECHTMAN S, WEINBAUM D, et al. (2008): Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a prospective, multicentre, controlled, observational study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, Vol.66, No.5, S.695-705
- EINARSON A, PISTELLI A, DeSANTIS M, et al. (2008): Evaluation of the Risk of Congenital Cardiovascular Defects Associated With Use of Paroxetine During Pregnancy. *The American Journal of Psychiatry*, Vol.165, No.6, S.749-752
- FISHER B, ROSE NC, CAREY JC (2008): Principles and Practice of Teratology for the Obstetrician. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, Vol.51, No.1, S.106-118
- FREEMAN MP (2007): Antenatal Depression: Navigating the Treatment Dilemmas. *American Journal of Psychiatry*, Vol.164, No.8, S.1162-1165
- GALLHOFER B (2002): Psychiatrische Erkrankungen in der Schwangerschaft. In: Künzel W [Hrsg.]: Schwangerschaft II, Band 5. Urban & Fischer, München/Jena, S.269ff
- GARBIS H, McELHATTON PR (2007): Psychotropic drugs. In: Schaefer C, Peters P, Miller RK [Hrsg.]: *Drugs During Pregnancy and Lactation*. Elsevier, Amsterdam/Boston/Heidelberg/London/NewYork/Oxford/Paris/SanDiego/SanFrancisco/Singapore/Sydney/Tokio, S.288-321
- GROVER S, AVASTHI A, SHARMA Y (2006): Psychotropics in pregnancy: weighing the risks. *Indian Journal of Medical Research*, Vol.123, No.4, S.497-512
- GUAIANA G, BARBUI C, HOTOPF M (2007): Amitriptyline for depression (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3, No.CD004186, S.1-283

HANUSA B H, HUDSON SCHOLLE S, HASKETT RF, et al. (2008): Screening for Depression in the Postpartum Period: A Comparison of Three Instruments. *Journal of Women's Health*, Vol.17, No.4, S.585-596

HAY DF, PAWLBY S, WATERS CS, et al. (2008): Antepartum and postpartum exposure to maternal depression: different effects on different adolescent outcomes. *Child Psychology and Psychiatry*, Vol.49, No.10, S.1079-1088

HIRSCHFELD RMA (1999): Efficacy of SSRIs and Newer Antidepressants in Severe Depression: Comparison With TCAs. *Journal of Clinical Psychiatry*, Vol.60, No.5, S.326-335

HOFF P, HOFF C (2005): Schwangerschaft, Postpartalzeit und seelische Störungen. In: Rath W, Friese K [Hrsg.]: *Erkrankungen in der Schwangerschaft*. Thieme, Stuttgart/New York, S.346-355

HOSTETTER A, STOWE ZN, STRADER JR, et al. (2000): Dose of selective serotonin reuptake inhibitors across pregnancy: clinical implications. *Depression and Anxiety*, Vol.11, No.2, S.51-57

HOWARD LM, KIRKWOOD G, LATINOVIC R (2007): Sudden Infant Death Syndrome and Maternal Depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, Vol.68, No.8, S.1279-1283

KÄLLÈN B, OTTERBLAD OLAUSSON P (2008): Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, Vol.17, No.8 S. 801-806

KÄLLEN B, OTTERBLAD OLLAUSSON P (2003): Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reproductive Toxicology*, Vol.17, No.3, S.255-261

KALRA S, EINARSON A, KOREN G (2005): Taking antidepressants during late pregnancy. How should we advise women?. *Canadian Family Physician*, Vol.51, No.8, S.1077-1078

KASPER S, BALDWIN DS, LARSSON LÖNN S, et al. (2008): Superiority of escitalopram to paroxetine in the treatment of depression. *European Neuropsychopharmacology*, Vol.19, S.229-237

KENNEDY SH, ANDERSEN HF, LAM RW (2006): Efficacy of Escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta-analysis. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, Vol.31, No.2, S.122-131

KIRSCH I (2008): Challenging Received Wisdom: Antidepressants and the Placebo Effect. *McGill Journal of Medicine*, Vol.11, No.2, S.219-222

KIRSCH I, DEACON BJ, HUEDO-MEDINA TB, et al. (2008): Initial Severity and Antidepressant Benefits: A Meta-Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration. *PloS Medicine*, Vol.5, No.2, S.260-268

LAUX G (2008): Affektive Störungen: Einteilung und Übersicht. In: Möller HJ, Laux G und Kapfhammer HP [Hrsg.]: *Psychiatrie und Psychotherapie*, Band 2: Spezielle Psychiatrie. Springer, Heidelberg, 3.Ausgabe, S.392-397

LAUX G (2008): Depressive Störungen. In: Möller HJ, Laux G und Kapfhammer HP [Hrsg.]: *Psychiatrie und Psychotherapie*, Band 2: Spezielle Psychiatrie. Springer, Heidelberg, 3.Ausgabe, S.400-455

LEE AS, LAM SK, SZE MUN LAU SM, et al. (2007): Prevalence, Course, and Risk Factors for Antenatal Anxiety and Depression. *Obstetrics and Gynecology*, Vol.110, No.5, S.1102-1112

LINDAHL Y, PEARSON L, COLPE L (2005): Prevalence of suicidality during pregnancy and the postpartum. *Archives of Women`s Mental Health*, Vol.8, No.2, S.77-87

LOUGHHEAD AM, STOWE ZN, NEWPORT J, et al. (2005): Placental Passage of tricyclic Antidepressants. *Biological Psychiatry*, Vol.59, No.3, S.287-290

LOUIK C, LIN AE, WERLER MM, et al. (2007): First-Trimester Use of Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors and the Risks of Birth Defects. *The New England Journal of Medicine*, Vol.356, No.26, S.2675-2683

MANBER R, BLASEY C, ALLEN JJB (2008): Depression symptoms during pregnancy. *Archives of Women`s Mental Health*, Vol.11, S. 43-48

MANBER R, SCHNYER RN, ALLEN JJB, et al. (2004): Acupuncture: a promising treatment for depression during pregnancy. *Journal of Affective Disorders*, Vol.83, No.1, S.89-95

MANNING C, GREGOIRE A (2006): Effects of parental mental illness on children. In: O`Keane V [Hrsg.]: *Psychiatric Disorders and Pregnancy*. Taylor & Francis, London/NewYork, S.21-36

McELHATON P (2006): Teratogenicity and psychotropic drug use during pregnancy. In: O`Keane V [Hrsg.]: *Psychiatric Disorders and Pregnancy*. Taylor & Francis, London/NewYork, S.223-246

MELANDER H, SALMONSON T, ABADIE E, et al. (2008): A regulatory Apologia- a review of placebo-controlled studies in regulatory submissions of new-generation antidepressants. *European Neuropsychopharmacology*, Vol.18, S.623-627

MILLER RK, PETERS PW, SCHAEFER CE (2007): General commentary on drug therapy and drug risks in pregnancy. In: Schaefer C, Peters P, Miller RK [Hrsg.]: *Drugs During Pregnancy and Lactation*. Elsevier,

Amsterdam/Boston/Heidelberg/London/New York/Oxford/Paris/San Diego/San Francisco/Singapore/Sydney/Tokio, S.2-27

MOEHLER E, BRUNNER R, WIEBEL A, et al. (2006): Maternal depressive symptoms in the postnatal period are associated with long-term impairment of mother-child bonding. *Archives of Women's Mental Health*, Vol.9, No.5, S.273-278

MÖLLER HJ (2008): Isn't the efficacy of antidepressant clinically relevant? A critical comment on the result of the metanalysis by Kirsch et al. 2008. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, Vol.258, No.8, S.451-455

MÖLLER HJ (2008): Standardisierte psychiatrische Befunddiagnostik. In: Möller HJ, Laux G und Kapfhammer HP [Hrsg.]: *Psychiatrie und Psychotherapie*, Band 1: Allgemeine Psychiatrie. Springer, Heidelberg, 3.Ausgabe, S.455-482

MÖLLER HJ, KAPFHAMMER HP, LAUX G [Hrsg] (2008): A5 Psychopharmakaübersicht. In: Möller HJ, Laux G und Kapfhammer HP [Hrsg.]: *Psychiatrie und Psychotherapie*, Band 2: Spezielle Psychiatrie. Springer, Heidelberg, 3.Ausgabe, S.1414-1417

MORETTI M (2007): Collection and analysis of drug safety data in pregnancy. *Canadian Journal of Clinical Pharmacology*, Vol.14, No.1, S.e34-e36

MUTSCHLER E, GEISLINGER G, KROEMER HK, et al. (2008): *Die Psyche beeinflussende Pharmaka (Psychopharmaka)*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, S.160ff

NEWPORT DJ, LEVEY LC, PENNELL PB, et al. (2007): Suicidal ideation in pregnancy and clinical implications. *Archives of Women's Mental Health*, Vol.10, No.5, S.181-187

NONCAS R, COHEN LS (2002): Depression During Pregnancy: Diagnosis and Treatment Options. *Journal of Clinical Psychiatry*, Vol.63, No.7), S.24-30

NULMAN I, ROVET J, STEWART DE, et al. (1997): Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *The New England Journal of Medicine*, Vol.336, No.4, 258-263

NULMAN I, ROVET J, STEWART DE, et al. (2002): Child Development Following Exposure to Tricyclic Antidepressants or Fluoxetine Throughout Fetal Life: A Prospective, Controlled Study. *The American Journal of Psychiatry*, Vol.159, No.11, S.1889-1895

O'KEANE V (2006): Mood disorder during pregnancy: aetiology and management. In: O'Keane V [Hrsg.]: *Psychiatric Disorders and Pregnancy*. Taylor & Francis, London/New York, S.69-103

- OBERLANDER TF, WARBURTON W, MISRI S, et al. (2006): Neonatal Outcomes After Prenatal Exposure to Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants and Maternal Depression Using Population-Based Linked Health Data. *Archives of General Psychiatry*, Vol.63, No.8, S.898-906
- PAGE CP, CURTIS MJ, WALKER MJA, et al. (2006): Drugs and the Nervous System (Peripheral and Central). In: Page CP, Curtis MJ, Walker MJA, et al.: *Integrated Pharmacology*, Third Edition. Elsevier Mosby, Edinburgh, S.193-258
- PAULUS W (2006): Medikamente und Noxen in Schwangerschaft und Stillzeit. In: Krainer F [Hrsg.]: *Facharzt Geburtsmedizin*. Urban und Fischer, München/Jena, S.44-82
- PEARSON KH, NONCAS RM, VIGUERA AC, et al. (2007): Birth Outcomes Following Prenatal Exposure to Antidepressants. *Journal of Clinical Psychiatry*, Vol.68, No.8, S.1284-1289
- PERLSTEIN T, MONZON C, FLYNN E, et al. (2008): Depression and Other Psychiatric Disorders. In: Hartmann T [Hrsg.]: *Medical Care of the Pregnant Patient*. APC Press, USA, S.91-111
- POWRIE RO (2008): Principles for Drug Prescribing in Pregnancy. In: Rosene-Montella K, Keely E, Barbour LA, et al. [Hrsg.]: *Medical Care of the Pregnant Patient*. APC PRESS, Philadelphia, S.18-25
- RAUDZUS J, SHAILA M (2008): Managing unipolar depression in pregnancy. *Current Opinion in Psychiatry*, Vol.22, S.13-18
- ROHDE A, SCHAEFER C (2008): Betreuung schwangerer und stillender Patientinnen – Psychopharmakotherapie und psychiatrische Begleitung. In: Möller HJ, Laux G und Kapfhammer HP [Hrsg.]: *Psychiatrie und Psychotherapie*, Band 2: Spezielle Psychiatrie. Springer, Heidelberg, 3.Ausgabe, S.1236-1244
- SCHAEFER C, WEBER-SCHÖNDORFER C (2005): Medikamentöse Therapie in der Schwangerschaft. *Deutsches Ärzteblatt*, Jg.102, Heft 37, S.2480-2488
- SCHUMACHER GH, FANGHÄNEL J, PERSAUD TVN [Hrsg.] (1992): Theorien über die Entstehung von Monstern. In: SCHUMACHER GH, FANGHÄNEL J, PERSAUD TVN [Hrsg.]: *Teratologie*. Gustav Fisher, Jena/Stuttgart/New York, S.25ff
- SPINELLI M (2006): Infanticide and child abuse. In: O'Keane V [Hrsg.]: *Psychiatric Disorders and Pregnancy*. Taylor & Francis, London/New York, S.53-67
- SPINELLI MG, ENDICOTT J (2003): Controlled Clinical Trial of Interpersonal Psychotherapie Versus Parenting Education Program for Depressed Pregnant Women, *American Journal of Psychiatry*, Vol.160, No.3, S.555-562



TALGE NM, NEAL C, GLOVER V, et al. (2007): Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: how and why?. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, Vol.48, No.3, S.245-261

TURNER EH, MATTHEWS AM, LINARDATOS E, et.al. (2008): Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy. *The New England Journal of Medicine*, Vol.358, No.3, S.252-260

TURNER EH, ROSENTHAL R (2008): Efficacy of Antidepressants. *British Journal of Medicine*, Vol.336, No.7643, S.516-517

UHER R, MAIER W, HAUSER J, et al. (2009): Differential efficacy of escitalopram and nortriptyline on dimensional measures of depression. *British Journal of Psychiatry*, Vol.194, No.3, S.252-259

WISNER KL, GELENBERG AJ, LEONARD H, et al. (1999): Pharmacologic Treatment of Depression During Pregnancy. *JAMA*, Vol.282, No.13, S.1264-1269

WISNER KL, ZARIN DA, HOLMBOE ES, et al. (2000): Risk-Benefit Decision Making for treatment of Depression During Pregnancy. *American Journal of Psychiatry*, Vol.157, No.12, S.1933-1940

WYSZYNSKI DF (2009): Pregnancy Exposure Registries: Academic Opportunities and Industry Responsibility. *Birth Defects Research (Part A): Clinical and Molecular Teratology*, Vol.85, S.93-101

ZERBIN-RÜDIN E, et al. (1995): Affektive Psychose, Manisch-depressive Psychose. In: Witowski R, Prokop O, Ullrich E: *Lexikon der Syndrome und Fehlbildungen*. Springer, Berlin, S.50-52

## ***Internetquellen***

FRITZE J, ALDENHOFF J, BERGMANN F, et al. (2008): Wirksamkeit von Antidepressiva; Stellungnahme zu Irving Kirsch. [media.dgppn.de/mediadb/media/dgppn/pdf/stellungnahmen/2008/dgppn-stn08-02-fritze-zu-kirsch-wirksamkeit-antidepressiva.pdf](http://media.dgppn.de/mediadb/media/dgppn/pdf/stellungnahmen/2008/dgppn-stn08-02-fritze-zu-kirsch-wirksamkeit-antidepressiva.pdf) (20.5.2009 um 23:38 Uhr), S.o.A

MAIER J (2008): Antidepressiva wirken. [www.fr-online.de/in\\_und\\_ausland/sport/fitness\\_und\\_gesundheit/?em\\_cnt=1304032&](http://www.fr-online.de/in_und_ausland/sport/fitness_und_gesundheit/?em_cnt=1304032&) (15.5.2009 um 19:28 Uhr), S.o.A

MISRI S und LUSSKIN SI (2008): Depression in pregnant women. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (18.11.2008 um 16:00Uhr), S.o.A.

MISRI S und LUSSKIN SI (2008): Management of depression in pregnant women. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (18.11.2008 um 15:04), S.o.A.

MISRI S und LUSSKIN SI (2008): Infants with antenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (18.11.2008 um 16:11 Uhr), S.o.A.

MISRI S und LUSSKIN SI (2009): Management of depression in pregnant women. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (30.5.2009 um 17:08 Uhr), S.o.A.

SCHULTE von DRACH MC (2008): Veröffentlicht wird, was gefällt. [www.sueddeutsche.de/wissen/439/430191/text/](http://www.sueddeutsche.de/wissen/439/430191/text/) (15.5.2009 um 20:45 Uhr), S.o.A.

SCIALLI AR (2004): Why Experimental Animal Studies?. [www.reprotox.org/ReprotoxInANutshell.aspx](http://www.reprotox.org/ReprotoxInANutshell.aspx) (7.10.2008 um 17:01 Uhr), S.1ff

SCIALLI AR (2004) Counselling. [www.reprotox.org/ReprotoxInANutshell.apx](http://www.reprotox.org/ReprotoxInANutshell.apx) (7.10.2008 um 17:34 Uhr), S.1-4

STÖCKER C (2008): Forscher bezweifeln Wirkung von Prozac. [www.spiegel.de/wissenschaft/mensch/0,1518,537832,00.html](http://www.spiegel.de/wissenschaft/mensch/0,1518,537832,00.html) (15.5.2009 um 19:07 Uhr), S.o.A.

ZINKANT K (2008): Wider die Glückspille. [www.zeit.de/online/2008/09/prozac-studie-usa?page=1](http://www.zeit.de/online/2008/09/prozac-studie-usa?page=1) (15.5.2009 um 21:05 Uhr), S.o.A

[www.entis-org.com/en/members.php](http://www.entis-org.com/en/members.php) (20.1.2009 um 19:07 Uhr)

[www.entis-org.com/en/aboutus.php](http://www.entis-org.com/en/aboutus.php) (20.1.2009 um 19:15 Uhr)

[www.embryotox.de/depressive\\_krankheitsbilder.html](http://www.embryotox.de/depressive_krankheitsbilder.html) (22.5.2009 um 20:35 Uhr)

<http://depts.washington.edu/terisweb/teris/Preamble.htm> (17.1.2009 um 16:45 Uhr)

Studien mit negativen Ergebnissen landen häufig im Mülleimer (2008)  
[www.spiegel.de/wissenschaft/mensch/0,1518,529242,00.html](http://www.spiegel.de/wissenschaft/mensch/0,1518,529242,00.html) (15.5.2009 um 20:34 Uhr)

Wirksamkeit von Antidepressiva angezweifelt (2008)  
[www.die-topnews.de/wirksamkeit-von-antidepressiva-angezweifelt-32712](http://www.die-topnews.de/wirksamkeit-von-antidepressiva-angezweifelt-32712)  
(15.5.2009 um 19:58 Uhr)

## ***Tabellenverzeichnis***

Tab.1: Prävalenz von Depressionen während der Schwangerschaft

Tab.2: SSRI - Wirkstoffe und gängige Handelsnamen

Tab.3: TZA-Wirkstoffe und gängige Handelsnamen

## ***Abbildungsverzeichnis***

Abb. 1: Bekanntheitsgrad der Studien von Kirsch et al. und Turner et al.

Abb. 2: Relevanz der Studien von Kirsch et al. und Turner et al. für die Arbeit von Teratologen

Abb. 3: Einfluss der Studien von Kirsch et al. und Turner et al. auf die teratologische Beratung von depressiven Schwangeren im ersten und dritten Trimenon bezüglich der Behandlung mit SSRI

Abb. 4: Einfluss der Studien von Kirsch et al. und Turner et al. auf die teratologische Beratung bezüglich einer Therapie mit SSRI von depressiven Frauen vor der Konzeption

Abb. 5: Antidepressiva erster Wahl bei der Therapie von depressiven Schwangeren Frauen

Abb. 6: Therapie mit SSRI im ersten Trimester einer Gravidität

Abb. 7: Reduktion der Dosis von SSRI kurz vor der Geburt

## Lebenslauf

Name: Theresa Antonia Griedl

Geburtsdatum: 4. Dezember 1983

Geburtsort: Friesach in Kärnten

Anschrift:

Brandhofgasse 20/ 32

8010 Graz

[theresa.griedl@stud.meduni-graz.at](mailto:theresa.griedl@stud.meduni-graz.at)

Bildungsweg:

1990-1994 Volksschule in Neumarkt in der Steiermark

1994-2002 BG/BRG Judenburg

Seit 2002 Studium der Humanmedizin an der medizinischen Universität Graz

6.4.2009- 24.7.2009 PJ an der Universitätsklinikum Eppendorf in Hamburg

Famulaturen:

08. 2004 (2 Wochen) Allgemein Chirurgie Deutsch-Ordens-Spital Friesach

08. 2005 (3 Wochen) Orthopädie LKH Stolzalpe

07./08. 2006 (6 Wochen) Innere Medizin LKH Stolzalpe

02. 2007 (2 Wochen) Pädiatrie LKH Graz

06. 2007 (4 Wochen) Psychiatrie LKH Graz

07. 2007 (2 Wochen) Gynäkologie LKH Judenburg

08. 2007 (4 Wochen) Familienmedizin Maharaj hospital /Chiang Mai /Thailand

06. 2008 (4 Wochen) Neurologie Universitätsklinikum Heidelberg